



EDITORIAL

La percepción y el síntoma
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 609 Efecto del control glucémico en la calidad de vida en ancianos mexicanos con diabetes**
Juan Carlos Viveros-García, César Alberto Moreno-Cervantes, Dania Esmeralda Yáñez-Quñones, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 615 Anemias intrahospitalarias secundarias a toma de muestras sanguíneas**
Karen Itzel Santiago-Mardesiche, Aranza Elena Silva-Tovar, Gabriel Frontana-Vázquez, Enrique Villarreal-Rios, Fernando Miguel Padilla-Reyes
- 621 Rifaximina-α en la encefalopatía hepática. Consideraciones fármaco-económicas para México**
Alberto C Frati-Munari, Rosa María Galindo-Suárez
- 633 Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba**
Guillermo Alberto Pérez-Fernández, Gretter Isidor-Santana, Lianny Martín-Rodríguez
- 641 Enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez, México, migración y pobreza. Investigación preliminar 2019**
Luis Rauda-Esquivel, José Luis López-Arroyo, Dalila Armida Castillo-Gamboa, Sandra Graciela Benítez-Martínez, Eduardo Pérez-Eguía,† Alejandro Martínez, Joel Aguilar-Granados, Paz María Salazar Schettino

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 652 Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin**
Johan Sebastián Lopera-Valle, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Camilo Ruiz-Mejía, Juan Diego Villegas-Alzate, Lina María Martínez-Sánchez
- 660 Trombocitopenia inmunitaria primaria**
Víctor Hugo Córdova-Pluma, Cesar Augusto Vega-López, María José Ortega-Chavarria
- 670 Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia**
Luis A Lasses y Ojeda, Daniela J Cataneo-Piña, Ramiro P Correa-Cabrera, Laura Álvarez-Gutiérrez, David U Domínguez-Rivera

DOCUMENTO DE POSICIÓN

- 688 Posicionamiento para la atención médica en la pospandemia de COVID-19 al regreso al consultorio médico**
Guillermo Fanghanel Salmón, José Manuel Enciso-Muñoz, Leticia Sánchez-Reyes, Alfredo Servín-Caamaño, Edith Ruiz-Gastelum, Marco Antonio Alcocer-Gamba, Manuel Odín De los Ríos-Ibarra, Julio López-Cuellar, Ana Cecilia Berni-Betancourt, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Octavio Beltrán-Nevárez, Guillermo Saturno-Chiu, Alejandra Madrid-Miller, Arturo Berber, Alfredo Cabrera-Rayó, Karina Díaz-Jiménez, Jesús Arredondo-Sandoval

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 696 Picadura de alacrán y alacranismo**
Guillermo Murillo-Godínez
- 713 ¿La pandemia de COVID-19 podría transformarse en sindemia en México?**
Luis Del Carpio-Orantes

CASOS CLÍNICOS

- 716 Colitis pseudomembranosa, un problema en México. Informe de un brote y su control**
Luis Javier Casanova-Cardiel, Luisa Ornelas-Corral, Carlos Alejandro Vega-Nájera, Javier Alejandro Galindo-Parra, Magdalena Castañeda-Echeverría
- 722 Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammopatía monoclonal de cadenas ligeras lambda**
Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez, Elisa Crystal Sánchez-Moreno, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, Alejandro Luque-Hernández
- 727 Artritis reactiva en tuberculosis pulmonar activa (enfermedad de Poncet)**
Ulises Mercado, Susana Valdivia-Mejía, Flor María Yocupicio
- 730 Síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema) o síndrome de McCarty**
Luis Francisco Pineda-Galindo, Claudia Hernández-Martínez
- 735 Síndrome de Wunderlich**
Javier Escuadra-Gallegos, Héctor Hernández-Remess, Bernabé Heredia-Torres, Javier Hernández-Quiroz
- 740 Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México**
Roberto Ovilla-Martínez, Jose Antonio De la Peña-Celaya, Pamela Elena Báez-Islas, Cristina Del Bosque-Patoni, Nicolás Eduardo Guzmán-Bouilloud, Raymundo Rodríguez-Sandoval, Xóchitl Cota-Rangel
- 745 Singulto como síntoma inicial de infección por SARS-CoV-2**
Estefanía Boland-Rodríguez, Mario Alberto Estrada-Jaime, Laura Gabriela Soto-Salazar

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 749 Sobre Buñuel**
Manuel Ramiro H

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. Colivich 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. Chustocka Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000; 1-2. 6. Yabon C., Chenggong J., Mellin 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., Ohfeldt 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.

Medicina Interna de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2020-2021

5

Presidente

Alfredo Cabrera Rayo

Vicepresidente

Nikos Christo Secchi Nicolás

Primer Secretario (Secretaría 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 Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)
Daniel Sereni (Francia)
Alberto Malliani (Italia)
Christopher 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
Victor Hugo Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

Volumen 36
septiembre-octubre, 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

Para **corazones**
con **alto riesgo**

Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos
de difícil control con alto RCV ¹⁻⁴

- 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 Effectiveness 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 Cilxetil 32 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg in Unselected Patients with High or Very High Cardiovascular Risk: Efficacy, Safety, and Metabolic Impact. Springer International Publishing 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 Cilxetil 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 Cilxetil and Hydrochlorothiazide in Insufficiently Controlled Primary Hypertension-Comparison with a Combination of Losartan and Hydrochlorothiazide. *Blood Pressure* 2000; 9: 214-220. 6. Koenig W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilxetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide 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.





CONTENIDO

EDITORIAL

La percepción y el síntoma
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 609 **Efecto del control glucémico en la calidad de vida en ancianos mexicanos con diabetes**
Juan Carlos Viveros-García, César Alberto Moreno-Cervantes, Dania Esmeralda Yáñez-Quiñones, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 615 **Anemias intrahospitalarias secundarias a toma de muestras sanguíneas**
Karen Itzel Santiago-Mardesiche, Aranza Elena Silva-Tovar, Gabriel Frontana-Vázquez, Enrique Villarreal-Ríos, Fernando Miguel Padilla-Reyes
- 621 **Rifaximina- α en la encefalopatía hepática. Consideraciones fármaco-económicas para México**
Alberto C Frati-Munari, Rosa María Galindo-Suárez
- 633 **Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba**
Guillermo Alberto Pérez-Fernández, Gretter Isidor-Santana, Lianny Martín-Rodríguez
- 641 **Enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez, México, migración y pobreza. Investigación preliminar 2019**
Luis Rauda-Esquivel, José Luis López-Arroyo, Dalila Armida Castillo-Gamboa, Sandra Graciela Benítez-Martínez, Eduardo Pérez-Eguía, † Alejandro Martínez, Joel Aguilar-Granados, Paz María Salazar Schettino

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 652 **Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin**
Johan Sebastián Lopera-Valle, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Camilo Ruiz-Mejía, Juan Diego Villegas-Alzate, Lina María Martínez-Sánchez
- 660 **Trombocitopenia inmunitaria primaria**
Víctor Hugco Córdova-Pluma, Cesar Augusto Vega-López, María José Ortega-Chavarría
- 670 **Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia**
Luis A Lasses y Ojeda, Daniela J Cataneo-Piña, Ramiro P Correa-Cabrera, Laura Álvarez-Gutiérrez, David U Domínguez-Rivera

DOCUMENTO DE POSICIÓN

- 688 **Posicionamiento para la atención médica en la pospandemia de COVID-19 al regreso al consultorio médico**
Guillermo Fanghänel Salmón, José Manuel Enciso-Muñoz, Leticia Sánchez-Reyes, Alfredo Servin-

CONTENTS

EDITORIAL

The perception and the symptom
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

- 609 **Impact of glycemic control on quality of life of Mexican elderly with diabetes**
Juan Carlos Viveros-García, César Alberto Moreno-Cervantes, Dania Esmeralda Yáñez-Quiñones, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 615 **In-hospital anemias secondary to taking blood samples**
Karen Itzel Santiago-Mardesiche, Aranza Elena Silva-Tovar, Gabriel Frontana-Vázquez, Enrique Villarreal-Ríos, Fernando Miguel Padilla-Reyes
- 621 **Rifaximin- α in hepatic encephalopathy. Pharmacoeconomic considerations for Mexico**
Alberto C Frati-Munari, Rosa María Galindo-Suárez
- 633 **Gastrointestinal symptoms and liver damage in patients with the diagnosis of COVID-19 in Santa Clara, Cuba**
Guillermo Alberto Pérez-Fernández, Gretter Isidor-Santana, Lianny Martín-Rodríguez
- 641 **Chagas disease in Ciudad Juarez, Mexico, migration and poverty. Preliminary research 2019**
Luis Rauda-Esquivel, José Luis López-Arroyo, Dalila Armida Castillo-Gamboa, Sandra Graciela Benítez-Martínez, Eduardo Pérez-Eguía, † Alejandro Martínez, Joel Aguilar-Granados, Paz María Salazar Schettino

REVIEW ARTICLES

- 652 **Radiological findings in Hodgkin's disease**
Johan Sebastián Lopera-Valle, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Camilo Ruiz-Mejía, Juan Diego Villegas-Alzate, Lina María Martínez-Sánchez
- 660 **Primary immune thrombocytopenia**
Víctor Hugco Córdova-Pluma, Cesar Augusto Vega-López, María José Ortega-Chavarría
- 670 **Treatment proposals for SARS-CoV-2 infection: Analyzing the evidence**
Luis A Lasses y Ojeda, Daniela J Cataneo-Piña, Ramiro P Correa-Cabrera, Laura Álvarez-Gutiérrez, David U Domínguez-Rivera

POSITION PAPER

- 688 **Positioning for post-COVID-19 health care upon return to the doctor's office**
Guillermo Fanghänel Salmón, José Manuel Enciso-Muñoz, Leticia Sánchez-Reyes, Alfredo Servin-



Caamaño, Edith Ruiz-Gastelum, Marco Antonio Alcocer-Gamba, Manuel Odín De los Ríos-Ibarra, Julio López-Cuellar, Ana Cecilia Berni-Betancourt, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Octavio Beltrán-Nevárez, Guillermo Saturno-Chiu, Alejandra Madrid-Miller, Arturo Berber, Alfredo Cabrera-Rayó, Karina Díaz-Jiménez, Jesús Arredondo-Sandoval

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 696 **Picadura de alacrán y alacranismo**
Guillermo Murillo-Godínez
- 713 **¿La pandemia de COVID-19 podría transformarse en sindemia en México?**
Luis Del Carpio-Orantes

CASOS CLÍNICOS

- 716 **Colitis pseudomembranosa, un problema en México. Informe de un brote y su control**
Luis Javier Casanova-Cardiel, Luisa Ornelas-Corral, Carlos Alejandro Vega-Nájera, Javier Alejandro Galindo-Parra, Magdalena Castañeda-Echeverría
- 722 **Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammapatía monoclonal de cadenas ligeras lambda**
Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez, Elisa Crystal Sánchez-Moreno, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, Alejandro Luque-Hernández
- 727 **Artritis reactiva en tuberculosis pulmonar activa (enfermedad de Poncet)**
Ulises Mercado, Susana Valdivia-Mejía, Flor María Yocupicio
- 730 **Síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema) o síndrome de McCarty**
Luis Francisco Pineda-Galindo, Claudia Hernández-Martínez
- 735 **Síndrome de Wunderlich**
Javier Escudra-Gallegos, Héctor Hernández-Remess, Bernabé Heredia-Torres, Javier Hernández-Quiroz
- 740 **Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México**
Roberto Ovilla-Martínez, Jose Antonio De la Peña-Celaya, Pamela Elena Báez-Islas, Cristina Del Bosque-Patoni, Nicolás Eduardo Guzmán-Bouilloud, Raymundo Rodríguez-Sandoval, Xóchitl Cota-Rangel
- 745 **Singultus como síntoma inicial de infección por SARS-CoV-2**
Estefanía Boland-Rodríguez, Mario Alberto Estrada-Jaime, Laura Gabriela Soto-Salazar

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 749 **Sobre Buñuel**
Manuel Ramiro H

Caamaño, Edith Ruiz-Gastelum, Marco Antonio Alcocer-Gamba, Manuel Odín De los Ríos-Ibarra, Julio López-Cuellar, Ana Cecilia Berni-Betancourt, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Octavio Beltrán-Nevárez, Guillermo Saturno-Chiu, Alejandra Madrid-Miller, Arturo Berber, Alfredo Cabrera-Rayó, Karina Díaz-Jiménez, Jesús Arredondo-Sandoval

OPINION ARTICLES

- 696 **Scorpion sting and scorpionism**
Guillermo Murillo-Godínez
- 713 **Could the COVID-19 pandemic become a syndemic in Mexico?**
Luis Del Carpio-Orantes

CLINICAL CASES

- 716 **Pseudomembranous colitis, a problem in Mexico. Report of an outbreak and its control**
Luis Javier Casanova-Cardiel, Luisa Ornelas-Corral, Carlos Alejandro Vega-Nájera, Javier Alejandro Galindo-Parra, Magdalena Castañeda-Echeverría
- 722 **Nephrotic syndrome by amyloidosis AL associated to lambda light-chain monoclonal gammopathy**
Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez, Elisa Crystal Sánchez-Moreno, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, Alejandro Luque-Hernández
- 727 **Reactive arthritis in tuberculosis (Poncet's disease)**
Ulises Mercado, Susana Valdivia-Mejía, Flor María Yocupicio
- 730 **RS3PE syndrome (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) or McCarty syndrome**
Luis Francisco Pineda-Galindo, Claudia Hernández-Martínez
- 735 **Wunderlich syndrome**
Javier Escudra-Gallegos, Héctor Hernández-Remess, Bernabé Heredia-Torres, Javier Hernández-Quiroz
- 740 **Successful treatment with ruxolitinib in a case of pneumonia due to SARS-CoV-2 in Mexico**
Roberto Ovilla-Martínez, Jose Antonio De la Peña-Celaya, Pamela Elena Báez-Islas, Cristina Del Bosque-Patoni, Nicolás Eduardo Guzmán-Bouilloud, Raymundo Rodríguez-Sandoval, Xóchitl Cota-Rangel
- 745 **Singultus as initial symptom of infection due to SARS-CoV-2**
Estefanía Boland-Rodríguez, Mario Alberto Estrada-Jaime, Laura Gabriela Soto-Salazar

THE INTERNIST'S CORNER

- 749 **Sobre Buñuel**
Manuel Ramiro H

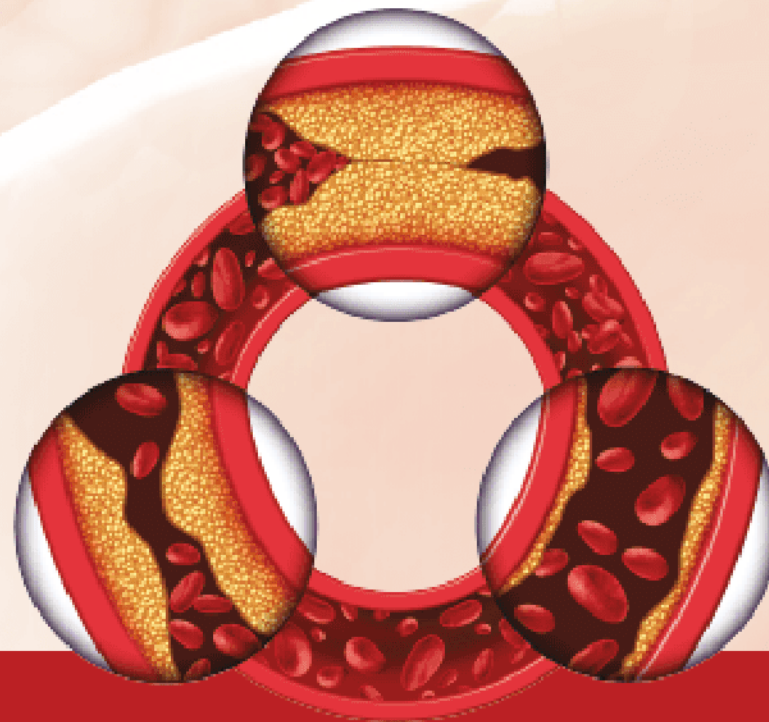
Gantena

(Rosuvastatina)

Controla eficazmente



Las **enfermedades cardiovasculares** son 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



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

Registro No. 193M2014 SSA IV
No. de entrada: 183300202C1385

Cetus

Senosiain.

Nuevo



Jarsix®

Menos es más

24hr
de alivio

La concentración precisa de **loratadina + betametasona** que se requiere para obtener un efecto:

● **Antihistamínico** ● **Antialérgico** ● **Antiinflamatorio**

● **Jarsix** actúa **tanto en la fase temprana** como en la fase tardía de la reacción alérgica, controlando eficazmente la sintomatología.

Tabletas y solución:

**Adultos y
>12 años**

1 tableta cada
12 horas

**6-12 años,
> 30 kg**

5 ml cada
12 horas

**4-6 años,
30 kg o menos**

2.5 ml cada
12 horas

Senosiain®

Revisar IPP:



NO. DE ENTRADA: 193300202C5081

ALTIA®



La percepción y el síntoma

The perception and the symptom.

Alberto Lifshitz

*“No vemos las cosas como son.
Vemos las cosas como somos.”*

EL TALMUD DE BABILONIA

Una función de la medicina clínica es la capacidad de “leer” a los pacientes, no solo escuchar lo que dicen, de lo que se quejan, lo que demandan, sino lo que esperan, lo que expresan con sus cuerpos, sus actitudes, sus posturas, sus órganos y sus fluidos, además de estimar lo que verdaderamente necesitan. La enfermedad se expresa en el paciente de manera que un intérprete, en este caso el médico, pueda llegar a descubrirla. La habilidad diagnóstica comprende esta facultad, de leer el lenguaje de los síntomas y signos, y descubrir su origen en la enfermedad. El lenguaje clínico puede gritar o expresarse sutilmente, clara o veladamente o incluso negarse a hablar y ciertamente es una habilidad del clínico oírlo, interpretarlo y hasta escudriñarlo.

El diagnóstico clínico tradicionalmente se ha fundamentado, en buena medida, en los síntomas que acusa el paciente, en las quejas que expresa, partiendo de que es él (o ella) el único que los advierte y confiando precisamente en su percepción. Aunque hay intentos por definir síntomas objetivos,¹ lo cierto es que prácticamente todos son subjetivos, lo que define su diferenciación con los signos. Pero, aún con daños cuantitativa y cualitativamente similares, cada enfermo puede percibir diferente: los hay estoicos o indolentes, sensibles e hipocondríacos, quejumbrosos y plañideros, y su capacidad para describir lo que sienten puede ser muy diversa.

El carácter protector de los síntomas se relaciona con su capacidad iatrotópica, con la motivación para solicitar ayuda, en buena medida

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

por el tono afectivo que entrañan, ya sea por desagradables, incómodos o preocupantes. El papel del médico es leer esos síntomas y relacionarlos con lo que los puede estar provocando. Pero aquí pueden surgir algunos tropiezos: las cualidades de la percepción por parte del paciente y la capacidad para lograr comunicar esta percepción.

Las percepciones van más allá de las sensaciones, pues son interpretaciones que el cerebro hace de lo que recibe a través de los sentidos. La epidemia de COVID-19 nos ha mostrado una amplia gama de percepciones: en un extremo quienes al primer estornudo se convencen de que han sido contagiados, la angustia los hace hiperventilar, perciben dificultad para respirar y están listos para acudir a que los intuben; en el otro extremo se encuentran quienes no creen en la enfermedad, que interpretan que hay una conspiración de las autoridades o de países extranjeros para reducir la sobrepoblación.

Cuando un paciente refiere que se siente mareado no necesariamente percibe como si estuviera en el mar, sino que lo que puede sentir es vértigo, inestabilidad, debilidad, desmayo inminente, náusea, sensación de vacío abdominal y algunas otras. Algunos solo dicen que se sienten raros, percibir “un no sé qué”, un vahído, un “aislamiento” (*hílamiento*), el “no estar en sí”, irrealidad, falta de energía, etc.

En cuanto a la comunicación, circula la idea de que hay muchas posibilidades de no entenderse: entre lo que pienso, lo que quiero decir, lo que creo decir, lo que digo, lo que quieres oír, lo que oyes, lo que crees entender, lo que entiendes, y todavía más lo que interpretas, lo que supones, y lo que lees entre líneas, y si a esto se agrega lo que ocurre con personas con limitación sensorial, pertenecientes a otra cultura, o que hablan otro idioma, se pueden calcular las posibilidades de no entenderse.

Una queja conocida es la de los pacientes a los que les dicen que no tienen nada (o al menos nada de la especialidad de quien lo dice), pero ellos no se sienten bien. Hay muchas maneras de interpretar esta incongruencia entre las que no quedan excluidas las imperfecciones de la ciencia médica ni las deficiencias cognoscitivas de los médicos (al fin y al cabo, todos las tenemos). Cómo explicar este “no tengo nada, pero no me siento bien”.

No tengo nada (objetivo), pero no me siento bien, dado que tengo síntomas (subjetivos)

El paradigma positivista, que ha dominado la ciencia, no concede valor a lo subjetivo, que es un intruso, un mal necesario que nos engaña enturbiando la realidad. Considera que solo lo mensurable es válido, de modo que si tú no tienes algo medible y medido no se puede afirmar su existencia. El modelo de la ciencia cuantitativa es reduccionista, pretende ver los fenómenos de manera aislada, independientes de su entorno y aferrándose solo a datos sólidos, repetibles, confirmados. Muchos hechos clínicos, fundamentalmente los síntomas, no son mensurables. La clinimetría² es una materia que ha intentado medir los fenómenos clínicos, pero sigue habiendo muchos que escapan a este intento. ¿Cómo medir empatía, compasión, solidaridad, angustia, miedo, satisfacción, alegría o tristeza? Se ha logrado aproximarse a una estimación cuantitativa –imperfecta– del dolor mediante escalas analógicas visuales, y el esfuerzo se agradece porque permite aproximarse a un manejo de los datos clínicos como datos científicos.

Hoy la ciencia ha sufrido un nuevo cambio paradigmático en que lo subjetivo adquiere nueva jerarquía,³ el modelo mecanicista se reemplaza por uno probabilístico, las relaciones causales no son directas ni únicas, cada efecto es resultado de muchas causas entre las que se incluyen



deseos, temores, aprensiones, anhelos, miedos, aspiraciones, prejuicios y creencias (subjetividades); la relación entre causa y efecto es relativa, proporcional.

Hoy se respeta la subjetividad más que lo que se menosprecia.

No tengo enfermedad, pero sí padecimiento

Aunque con cierta frecuencia estos términos se utilizan como intercambiables, lo cierto es que tienen significados diferentes. Mientras que la enfermedad es un constructo, un artificio didáctico y operativo que se encuentra en los libros, pero que carece de existencia propia, el padecimiento es lo que el paciente efectivamente tiene, no necesariamente idéntico a la enfermedad, sino que a veces es solo un fragmento del cuadro clínico descrito para esta última, o aspectos parciales de varias enfermedades simultáneas. Dice Martínez-Cortés:⁴ “Los problemas de salud que el paciente le presenta al médico no consisten solamente en la existencia de una determinada enfermedad con los síntomas propios; comprenden también la manera como estos síntomas son *vividos* o experimentados por el paciente debido a sus características personales de orden psíquico, cultural, biográfico, social, etc.”

El padecer se ubica en dos planos: el de las molestias o los síntomas (dolor, disnea, astenia, etc.) y el de las interpretaciones y significados personales de estos fenómenos.

Paracelso publicó en el siglo XVI un libro sobre “Las enfermedades invisibles”,⁵ concepto que podría aplicarse aún. Hay varios capítulos de la nosología que cabrían bien bajo esta denominación. Son condiciones que no tienen bases anatómicas convencionales; tal vez las bases se encuentren en niveles submicroscópicos o bioquímicos; que sus criterios diagnósticos son relativamente “blandos”, poco estrictos; que al

menos en algún momento o por algunas personas se ha dudado de su existencia; que han sido llamadas de diferentes maneras en distintos tiempos, y que tienden a atribuirse a factores psicológicos, no siempre con argumentos suficientes para ello. Algunas se han manejado como “cajón de sastre” en el que se hace acopio de todos los trastornos que el médico no puede diagnosticar de manera directa y, aunque algunas enfermedades invisibles, con el avance científico y tecnológico han alcanzado una identidad propia, en algún momento se manejaron como etéreas o imaginarias. Entre ellas habría que ubicar a las “diátesis” (hemorrágica, convulsiva, infecciosa, etc.), discinesia biliar, las defensas bajas, la labilidad circulatoria, la dispepsia, la mala circulación y todavía en discusión la fibromialgia y la fatiga crónica.⁶

No tengo diagnóstico, pero sí síntomas (molestias)

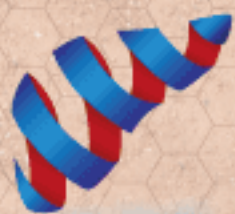
Ésta es una situación común. La necesidad de ponerle nombre de enfermedad a los sufrimientos del paciente habla de la artificiosidad de muchos diagnósticos.⁷ Se acostumbra seleccionar el diagnóstico que más armoniza con los signos y síntomas del paciente, de entre un catálogo de enfermedades y si no se encuentra la que encaje con el caso en cuestión, se entra en crisis. Incluso se han acuñado términos para disfrazar esta ignorancia, como idiopático, esencial o criptogénico.

Pero no todo es el diagnóstico. Tal vez lo importante sean las decisiones que derivan de él: cómo ayudar al paciente, y poco se le ayuda cuando se le dice que no tiene nada y se insinúa que es un enfermo imaginario, simulador, hipocondriaco, impostor o fingido.

REFERENCIAS

1. Feinstein A. Clinical judgment. Robert E. Krieger Publishing Company. Malabar, Florida, Pág. 132.

2. Ponce de León S. Alvan Feinstein o el renacimiento de la clínica. *Salud Pública Méx* 2012; 44 (1).
3. Lifshitz A. La continua intromisión de la subjetividad en las decisiones médicas. *Gac Méd Méx* 2016; 152: 437-438.
4. Martínez-Cortés F. Enfermedad y padecer. *Anales Médicos* 2002; 47: 112-117.
5. Paracelso: Las Enfermedades Invisibles. Editorial Fontamara, 2001.
6. Varios autores: Las enfermedades invisibles: fibromialgia, fatiga crónica. Barcelona: Ara Llibres, 2008.
7. Lifshitz A. El diagnóstico como artificio. *Med Int Méx* 2017; 33 (6).



Legalon[®]

Silimarina

Protege & Mejora¹

Para pacientes
con condiciones
hepatológicas
crónicas.

La *Silimarina* clínicamente
ha demostrado que protege
y previene el estrés oxidativo
del hígado.¹

Apoyando
La salud
del hígado



No Reg. 85592SSA IV

1.- Alessandro Fedrico, Marcello Dalio and Carmelina Loguerzio, Review Silymarin /Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many years, molecules Review (2016)1- 16



Efecto del control glucémico en la calidad de vida en ancianos mexicanos con diabetes

Impact of glycemic control on quality of life of Mexican elderly with diabetes.

Juan Carlos Viveros-García,¹ César Alberto Moreno-Cervantes,² Dania Esmeralda Yáñez-Quiñones,¹ Sara Luna-Torres,² Jorge Luis Torres-Gutiérrez²

Resumen

ANTECEDENTES: Con la transición demográfica se han incrementado de manera importante las enfermedades crónicas no transmisibles. La diabetes mellitus es una de las más importantes y con efecto negativo en la calidad de vida.

OBJETIVO: Determinar si el control glucémico adecuado se relaciona con la calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, descriptivo, transversal efectuado de septiembre de 2017 a enero de 2018 en adultos mayores con diabetes. Se midieron las variables sociodemográficas, complicaciones de la diabetes y se aplicó la encuesta SF-36 para medir la calidad de vida. Se compararon los pacientes con buen control y mal control en relación con sus resultados de calidad de vida.

RESULTADOS: Se incluyeron 94 pacientes mayores de 60 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida entre los pacientes bien controlados y los mal controlados; sin embargo, la retinopatía diabética, las amputaciones y la depresión tuvieron mayor efecto en la calidad de vida.

CONCLUSIONES: Existen otros determinantes en la calidad de vida además del buen control y debemos buscar una atención centrada en la persona.

PALABRAS CLAVE: Ancianos; diabetes; calidad de vida.

Abstract

BACKGROUND: With the demographic transition, chronic noncommunicable diseases have increased significantly. Diabetes mellitus is one of the most important and has a negative impact on the quality of life.

OBJECTIVE: To determine if adequate glycemic control is related to quality of life.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out from September 2017 to January 2018 in older adults with diabetes. The sociodemographic variables, complications of diabetes were measured, and the SF-36 survey was applied to measure quality of life. Patients with good control and poor control were compared in relation to their quality of life results.

RESULTS: A total of 94 patients older than 60 years were included. No statistically significant difference was found in the quality of life between well-controlled and poorly controlled patients; however, diabetic retinopathy, amputations and depression have a greater impact on quality of life.

CONCLUSIONS: There are other determinants in the quality of life in addition to good control and we must seek a person-centered care.

KEYWORDS: Aged; Diabetes; Quality of life.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Geriatria.

Hospital Regional ISSSTE, León, Guanajuato, México.

Recibido: 26 de abril 2019

Aceptado: 23 de septiembre 2019

Correspondencia

Juan Carlos Viveros García
drviveros.geriatria@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Viveros-García JC, Moreno-Cervantes CA, Yáñez-Quiñones DE, Luna-Torres S, Torres-Gutiérrez JL. Efecto del control glucémico en la calidad de vida en ancianos mexicanos con diabetes. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 609-614. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3152>

ANTECEDENTES

La curva poblacional en todo el mundo ha sufrido actualmente grandes cambios, llevando a incremento del grupo de 60 años y más.¹ Este fenómeno se ha acompañado de crecimiento de las enfermedades crónicas no transmisibles.^{2,3} Dentro de esta epidemia de enfermedades crónicas, la diabetes es, sin duda, una de las más importantes.⁴

En México la prevalencia de diabetes es de 26.6% en mayores de 60 años y de 21.5% en los mayores de 70 años.⁴ Este padecimiento suele tener consecuencias muy importantes debido a sus complicaciones micro y macrovasculares,⁵ por lo que se han realizado múltiples esfuerzos para alcanzar metas de buen control en el paciente diabético.

El anciano diabético suele tener mayor complejidad que el paciente de menor edad, debido a la mayor comorbilidad, además de la coexistencia de síndromes geriátricos.⁶ Estas particularidades han llevado a considerar cifras de buen control un poco menos estrictas que los pacientes más jóvenes,⁷ esto con el objetivo de mantener una buena calidad de vida y evitar complicaciones de un tratamiento estricto como las hipoglucemias.^{3,6}

La calidad de vida se ha abordado en las últimas décadas como uno de los puntos a cuidar en el paciente geriátrico. La Organización Mundial de la Salud define a la calidad de vida como la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes.⁸ Existen múltiples herramientas para hacer cuantitativa la calidad de vida, una de las más usadas es el cuestionario SF 36, que se ha validado en 40 países.⁹ Este cuestionario involucra la función física, papel físico, dolor,

salud general, vitalidad, función social, papel emocional y salud mental.

Se ha relacionado al control glucémico óptimo con buena calidad de vida, mientras que a medida que aparecen complicaciones, ésta suele deteriorarse.¹⁰ Sin embargo, existen reportes de que otros factores influyen en la calidad de vida, no únicamente el control metabólico, particularmente en el caso de pacientes adultos mayores.¹¹⁻¹³ Hasta el conocimiento de los autores, existen pocos trabajos en México que estudien la calidad de vida del adulto mayor con diabetes.

El objetivo primario del estudio fue determinar si el control glucémico se relaciona con la calidad de vida en adultos mayores diabéticos mexicanos. El objetivo secundario fue determinar qué factores influyen en la calidad de vida de los ancianos diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, efectuado de septiembre de 2017 a enero de 2018 en el Hospital Regional de León y el Hospital General de Irapuato, ambos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). El primero es un hospital de especialidades que concentra pacientes de tres estados de la República Mexicana. El segundo es un hospital general de la segunda ciudad más importante del estado de Guanajuato, México. Se obtuvo el número de registro HRL-010-2017 por parte del comité local de investigación.

El tamaño de la muestra se decidió por conveniencia. El universo de pacientes se tomó de las consultas externas de Medicina Interna de ambos hospitales. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 60 años, derechohabientes del ISSSTE de uno y otro género, diagnóstico de



diabetes mellitus tipo 2. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no aceptaran realizar encuesta de calidad de vida o firma de consentimiento informado, analfabetas sin acompañante y deterioro cognitivo. Criterios de eliminación: cuestionarios incompletos o mal llenados.

Prevía explicación del protocolo al paciente y firma de consentimiento informado se registraron datos demográficos (edad, estado civil, género), tiempo de diagnóstico de diabetes, medicamentos de administración crónica, comorbilidades, complicaciones de la diabetes que incluyen: amputaciones, ceguera, cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales e hipoglucemias, fragilidad utilizando la escala FRAIL,¹⁴ así como la comorbilidad. Otros síndromes geriátricos incluidos fueron incontinencias, depresión, caídas y polifarmacia. Se registró también la hemoglobina glucosilada más reciente tomada del expediente del paciente. Se dividió a los pacientes en frágiles y robustos. Se definió buen control metabólico en el grupo de frágiles a cifras de hemoglobina glucosilada de 7.6 a 8.5%. En el grupo de robustos fue menor de 7.5%.

Posteriormente, previa explicación al paciente, se aplicó el cuestionario de calidad de vida SF-36.⁹ Este cuestionario está dividido en 8 áreas principales: función física, función social, limitaciones de rol: problemas físicos, limitaciones de rol: problemas emocionales, salud mental, dolor y percepción general de salud. Se consideró muy buena y buena calidad de vida con puntaje de la SF-36 igual o mayor a 50 puntos. Se compararon los pacientes con buena y muy buena calidad de vida con los resultados de hemoglobina glucosilada, considerando las metas de tratamiento con base en si eran frágiles o robustos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias relativas

de sus diferentes categorías y porcentajes, y las cuantitativas con la media y desviación estándar. Las comparaciones se realizaron con las pruebas de χ^2 y t de Student. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 23.0. Se consideraron resultados estadísticamente significativos con valores de $p < 0.05$. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% y la razón de momios.

RESULTADOS

Durante el estudio se incluyeron 94 pacientes, con edad media de 68.9 ± 7.44 años, la edad mínima fue de 60 y la máxima de 89 años; 61 (64.9%) eran mujeres, con 78 (83%) pacientes casados, 63 (64.9%) con 10 o más años de diagnóstico y 37 (39.3%) frágiles. Entre los tratamientos prescritos con más frecuencia estuvieron: insulina 54 (57.4%), inhibidor de dipeptidilpeptidasa (DPP4) 50 (53.2%), metformina 44 (46.8%) y sulfonilureas 9 pacientes (9.6%). Las principales complicaciones al momento de la realización de la encuesta fueron: neuropatía diabética 50 (53.2 %), seguida de enfermedad renal crónica 27 (28.7%) e hipoglucemias en 25 pacientes (26.6%). **Cuadro 1**

Los resultados de la encuesta SF-36 de calidad de vida (**Cuadro 2**) muestran que los ancianos frágiles tienen peor desempeño en función física, así como mayor percepción de dolor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el rol emocional, vitalidad, función social, salud mental o la evaluación declarada de la salud.

En relación con el control glucémico y la calidad de vida, se encontró que los resultados de calidad de vida fueron menores en la población frágil, particularmente en los rubros de función física, rol físico y dolor (**Cuadro 3**). Los factores que se asociaron con mala calidad de vida en

Cuadro 1. Características sociodemográficas, tratamientos prescritos, tiempo de evolución y complicaciones

	Frágiles, n = 37 Núm. (%)	Robustos, n = 57 Núm. (%)	p
Características sociodemográficas			
Edad (años $\pm$ DE)	71.4 $\pm$ 8.6	67.3 $\pm$ 6.0	0.009
Género femenino	25 (67.6)	36 (63.2)	0.825
Más de 80 años	8 (21.6)	3 (5.3)	0.022
Estado civil casado	26 (70.3)	52 (91.2)	0.012
Tipo de tratamiento			
Insulina	25 (67.6)	29 (50.9)	0.137
Biguanida	20 (54.1)	24 (42.1)	0.294
Inhibidor DPP4	17 (45.9)	33 (57.9)	0.294
Acarbosa	1 (2.7)	4 (7)	0.645
Sulfonilurea	3 (8.1)	6 (10.5)	1.0
Dieta y ejercicio únicamente	3 (8.1)	6 (10.7)	1.000
Sin tratamiento	3 (8.1)	6 (10.7)	1.000
Hemoglobina glucosilada (% $\pm$ DE)	7.58 $\pm$ 2.1	7.7 $\pm$ 1.5	0.720
Antecedentes de la enfermedad y comorbilidad			
Amputaciones	3 (8.1)	1 (1.8)	0.296
Retinopatía	11 (29.7)	3 (5.3)	0.002
Infarto de miocardio	6 (16.2)	6 (10.5)	0.530
Neuropatía	21 (56.8)	29 (50.9)	0.673
Evento vascular cerebral	4 (10.8)	1 (1.8)	0.077
Hipoglucemia	10 (27)	15 (26.3)	1.000
Enfermedad renal crónica	12 (32.4)	15 (26.3)	0.642
Más de 10 años de diagnóstico	25 (67.6)	38 (66.7)	1.000
Índice de comorbilidad de Charlson (núm. $\pm$ DE)	5.08 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 1.1	< 0.005

DPP4: dipeptidil peptidasa 4; DE: desviación estándar.

el paciente diabético fueron retinopatía diabética, depresión y evolución mayor a 10 años (**Cuadro 4**).

DISCUSIÓN

Se ha concluido por regla general que un buen control favorece una mejor calidad de vida;^{15,16} sin embargo, existen otros reportes en los que no hay asociación entre el control y la calidad de vida.^{17,18} Estos resultados concuerdan con nuestros hallazgos.

En cuanto a los factores que influían en la calidad de vida de nuestra población, solo tres de los evaluados fueron estadísticamente significativos: retinopatía diabética, depresión y diabetes de larga evolución. Estos resultados concuerdan con series que le dan mayor peso a la privación visual y su efecto en la movilidad, independencia para actividades básicas y en el estado de ánimo, que a otros factores.¹⁹⁻²¹ Otro factor importante en la calidad de vida es el dolor mal controlado.²² En nuestro estudio tuvimos resultados similares únicamente en población frágil.

Cuadro 2. Resultados de la encuesta SF-36 de calidad de vida

Categoría	Frágiles n = 37 (media ± DE)	Robustos n = 57 (media ± DE)	p
Función física	38.9 ± 29.6	69.7 ± 26.3	0.000
Rol físico	59.4 ± 34.6	74.0 ± 30.6	0.040
Rol emocional	69.9 ± 29.2	75.6 ± 28.8	0.358
Vitalidad	53.8 ± 22.8	56.9 ± 20.8	0.521
Salud mental	62.0 ± 20.5	62.9 ± 21.3	0.853
Función social	70.9 ± 27.4	76.0 ± 24.2	0.356
Dolor	57.7 ± 30.0	72.5 ± 26.8	0.018
Salud general	48.4 ± 25.1	49.7 ± 18.2	0.776
Evolución declarada de la salud	52.0 ± 26.6	61.4 ± 20.0	0.072

Cuadro 3. Relación del control glucémico y la calidad de vida en ancianos diabéticos

	Pacientes con buen control Núm. (%)	Pacientes con mal control Núm. (%)	p	IC
Robustos	26 (86.7)	19 (70.4)	0.195	0.72-10.4
Frágiles	18 (62.1)	5 (62.1)	0.980	0.19-4.94

Aunque la hipoglucemia no fue relevante para la calidad de vida en nuestros pacientes, la incidencia de la misma puede estar subestimada,

porque las concentraciones de hemoglobinas glucosiladas menores a 7% en pacientes ancianos con tratamientos hipoglucemiantes como la insulina hacen sospechar mayor incidencia de esa complicación.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio no demostró asociación entre el control glucémico y la calidad de vida, lo que hace pensar que existen otros determinantes importantes en la autopercepción de la misma. Esto rompe con la visión tradicional de metas de tratamiento centradas en la enfermedad y nos obliga a buscar una atención centrada en la persona.

Debemos concentrar nuestro esfuerzo en evitar las complicaciones de la diabetes que frecuentemente llevan a la aparición de síndromes geriátricos con miras a prevenir dependencia.

Asimismo, consideramos importante diferenciar al anciano entre frágil y robusto, porque suelen extrapolarse las metas de tratamiento de otras poblaciones a este grupo vulnerable de pacientes, sin considerar otros factores, como la movilidad o la discapacidad.

Cuadro 4. Factores relacionados con mala calidad de vida en ancianos diabéticos

Factor	OR	IC95%	p
Administración de insulina	1.58	0.61-4.04	0.362
Más de 10 años de diagnóstico	1.34	1.06-1.67	0.029
Amputaciones	2.75	0.37-20.62	0.306
Retinopatía	4.60	1.41-14.97	0.019
Hipoglucemias	1.72	0.64-4.59	0.304
Enfermedad renal crónica	0.88	0.32-2.43	1.000
Depresión	4.66	1.73-12.55	0.003
Déficit cognitivo	0.41	0.04-3.61	0.669
Incontinencia	1.90	0.64-5.62	0.252

OR: razón de momios.

REFERENCIAS

1. OMS. Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015. [<https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>]. Último acceso 01 marzo 2019.
2. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Medicina Clínica* 2013; 140 (3): 134.e1-134.e12. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.10.003
3. Sinclair A, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. Executive Summary. *Diabetes & Metabolism* 2011; 37: 27-38.
4. Rojas R, Jiménez A, Barqueras S, Campos-Nonato I, Gutiérrez JP, Hernández- Barrera L. Prevalencia de diabetes mellitus 2 en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Púb Méx* 2013; 55 (Supl. 2): 108-110.
5. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
6. Rodríguez-Mañas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med* 2011; 28: 757-758. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03335.x>
7. Older Adults. *Diabetes Care* 2016; 40 (Supplement 1): 99-104. DOI: 10.2337/dc17-S002
8. Organización Mundial de la Salud. Programa Envejecimiento y Ciclo Vital. Envejecimiento activo: un marco político. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37 (S2): 74-105.
9. McHorney C, Kosinski M, Ware JE. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32 (1): 40-66. doi: 10.1097/00005650-199401000-00049
10. De Pablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, DeRivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2: resultados en España del estudio PANO-RAMA. *Endocrinología Y Nutrición* 2014; 61 (1): 18-26. DOI: 10.1016/j.endonu.2013.05.005
11. Sivertsen H, Bjørkløf G, Engedal K, Selbok G, Helvik A. Depression and quality of life in older persons: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40 (5-6): 311-339. doi: 10.1159/000437299
12. Chang Y, Chen W, Lin F, Fang W, Yen M, Hsieh C, Kao T. Frailty and its impact on health-related quality of life: a cross-sectional study on elder community-dwelling preventive health service users. *Plos ONE* 2012; 7 (5): 38079. doi: 10.1371/journal.pone.0038079
13. Mulasso A, Roppolo M, Rabaglietti E. The role of individual characteristics and physical frailty on health related quality of life (HRQOL): A cross sectional study of Italian community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59 (3): 542-548. doi: 10.1016/j.archger.2014.08.012
14. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16 (7): 601-608. doi: 10.1007/s12603-012-0084-2
15. Shumaker S, Naughton M. The International Assessment of Health-related quality of life. Theory, Translation, Measurement and Analysis. New York: Rapid Communication 1995; 3-10.
16. Khanna A, Bush A, Swint J, Peskin M, Street R, Naik A. Hemoglobin A1C improvements and better diabetes-specific quality of life among participants completing diabetes self-management programs: A nested cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10 (1): 48. doi: 10.1186/1477-7525-10-48
17. Jahanlou A, Ghofranipour F, Kimmiagar M, Vafaei M, Heydarnia A, Sobhani A. Can quality of life questionnaires be used in diabetics to assess the relation between HbA1c and patients' domain aspects? *Acta Med Iran* 2011; 12 (4): 246-251.
18. Turner P, Erhan E, Bilgin O, Omer A, Sibel B. The determinants of quality of life including treatment satisfaction in patients with two diabetes mellitus: Are different generic QOL instruments sensitive to the same determinants? *Turkish J Endoc Metab* 2004; 3: 91-9.
19. Pereira D. Quality of Life in People with Diabetic Retinopathy: Indian Study. *J Clin Diagnostic Res* 2017. <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2017/24496.9686>
20. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir C, Azen S. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Ophthalmology* 2011; 118 (4): 649-655. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.003
21. Coyne K, Margolis M, Kennedy-Martin T, et al. The impact of diabetic retinopathy: perspectives from patient focus groups. *Fam Pract* 2004; 21: 447-53. doi: 10.1093/fampra/cmh417
22. Shim Y, Lee J, Toh M, Tang W, Ko Y. Health-related quality of life and glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med* 2012; 29 (8): 241-248. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03689.x

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

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

Kastandi está indicado en:

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

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

Exea

Senosiain®

Revisar IPP:



NUEVO
NEXUS H®
Amlodipino 5mg / HCTZ 12.5mg

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



Revisar IPP:



NEXU-H-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 193300202C1807

IPAL

Senosiain



Anemias intrahospitalarias secundarias a toma de muestras sanguíneas

In-hospital anemias secondary to taking blood samples.

Karen Itzel Santiago-Mardesiche,¹ Aranza Elena Silva-Tovar,¹ Gabriel Frontana-Vázquez,² Enrique Villarreal-Ríos,³ Fernando Miguel Padilla-Reyes⁴

Resumen

ANTECEDENTES: Los pacientes hospitalizados son sometidos a constantes extracciones sanguíneas en cortos intervalos de tiempo a lo largo de su hospitalización. La continua extracción de sangre puede causar descenso de las concentraciones de hemoglobina y hematócrito, incrementando las tasas de mortalidad, complicaciones, solicitud de transfusiones y la hospitalización.

OBJETIVO: Determinar si la toma de muestras sanguíneas es un factor de riesgo de anemia en pacientes internados en el área de hospitalización de Medicina Interna.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de cohorte en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de edad internados por primera vez en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional IMSS núm. 1 de julio de 2018 a abril de 2019. Se excluyeron los sujetos con sangrado activo, sometidos a cirugía mayor, en diálisis, pacientes con evento vascular cerebral, diagnóstico previo de anemia, transfusiones y que estuvieran en tratamiento con quimioterapia.

RESULTADOS: Se incluyeron 51 pacientes. Se observó descenso de la hemoglobina de 1.98 g/dL, la media de días de hospitalización fue de 10.12, la media de flebotomías por día fue de 1.48, la prevalencia de anemia fue de 48.2%.

CONCLUSIONES: La toma de muestras sanguíneas es un factor de riesgo de anemia en pacientes hospitalizados en el área de medicina interna.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobina; anemia; sangre.

Abstract

BACKGROUND: Hospitalized patients are constantly subjected to blood withdrawals for laboratory test in short time intervals throughout their stay. The continuous withdraw of blood can cause a decrease in hemoglobin and hematocrit levels, increasing mortality rates, complications, request of blood transfusions and their stay in the hospital.

OBJECTIVE: To determine if blood sampling is a risk factor of anemia in hospitalized patients in Internal Medicine.

MATERIAL AND METHOD: A cohort study was done with all patients of legal aged admitted for the first time in the Internal Medicine Services of the Regional General Hospital IMSS no. 1. Those with active bleeding, underwent major surgery, in dialysis, patients with cerebral vascular event, previous diagnosis of anemia, transfusions and who were under treatment with chemotherapy were excluded.

RESULTS: It was observed a decrease in hemoglobin of 1.98 g/dL, the average days of hospitalization was of 10.12, the average of phlebotomies was 1.48, obtaining an average of 1.67 phlebotomies per day, the prevalence of anemia was of 48.2%.

CONCLUSIONS: Blood sampling is a risk factor of anemia in hospitalized patients in the area of internal medicine.

KEYWORDS: Hemoglobin; Anemia; Blood.

¹ Licenciatura en Medicina, Universidad del Valle de México, Campus Querétaro, Querétaro, México.

² Jefatura de Medicina Interna.

³ Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud.

⁴ Jefe del Departamento Clínico de Banco de Sangre.

Hospital General Regional núm. 1 Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.

Recibido: 2 de julio 2019

Aceptado: 21 de octubre 2019

Correspondencia

Karen Itzel Santiago Mardesiche
santiagomardesichekaren@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Santiago-Mardesiche KI, Silva-Tovar AE, Frontana-Vázquez G, Villarreal-Ríos E, Padilla-Reyes FM. Anemias intrahospitalarias secundarias a toma de muestras sanguíneas. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 615-620.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3326>

ANTECEDENTES

La anemia es la reducción significativa en la masa de eritrocitos circulantes¹ dos variaciones estándar menos que la concentración promedio para un grupo.² Se caracteriza por deficiencia en la hemoglobina.³ Se define por el valor obtenido de hemoglobina o hematócrito, es la anomalía hematológica y analítica más frecuente entre los pacientes médicos y quirúrgicos.⁴

Los pacientes hospitalizados son sometidos a constantes flebotomías en cortos intervalos de tiempo, la continua extracción de sangre causa descenso en las concentraciones de hemoglobina y hematócrito,⁵ lo que conlleva a la reducción en el aporte de oxígeno por reducción en la capacidad de transporte del mismo, induciendo una serie de mecanismos fisiológicos de adaptación para mantener un buen aporte de oxígeno a los tejidos.⁶ La media de hemoglobina y los cambios en el hematócrito durante la hospitalización es de 12.6 g/L y 3.8%, respectivamente, de 19.6% en pacientes hospitalizados en medicina interna, por cada 1 mL de flebotomía tomada la media de disminución en la hemoglobina y hematócrito fue de 0.070 g/L y 0.019%.^{4,7}

Se ha establecido una relación estrecha entre las tomas de muestras sanguíneas, la aparición de anemia y las transfusiones sanguíneas en pacientes críticos.⁸ En un estudio la caída de la hemoglobina en relación con las flebotomías fue de 2.25 g/100 mL en promedio, ameritando que 26 pacientes fueron transfundidos, 1.9 paquetes de contenido eritrocitario por paciente.⁹ La transfusión de paquetes globulares en pacientes críticos contribuye al incremento en el uso de ventilación mecánica, disfunción cardiorrespiratoria, infecciones nosocomiales, trombosis, síndrome de insuficiencia orgánica múltiple, aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio, las tasas de sepsis, las reacciones adversas e implica mayor gravedad de

la enfermedad y prolongación de la estancia hospitalaria.¹⁰⁻¹³

El volumen de sangre tomado para las pruebas diagnósticas predice los cambios en la hemoglobina y el hematócrito, en adultos se toman 20 mL de sangre, en pacientes pediátricos el volumen sanguíneo es ajustado de acuerdo con la edad, varía entre 0.5 y 10 mL.¹⁴ La extracción de sangre llega a ser de 377 mL/día en las unidades de terapia intensiva cardiorrespiratorias; de 240 mL/día en las unidades de terapia intensiva generales y de 41.5 mL/día en las mixtas.¹⁵ Por ello la disminución de la hemoglobina progresa a medida que se incrementa el número de tomas de muestras sanguíneas,¹⁶ más de 5 flebotomías a la semana supone al paciente 70% mayor riesgo de padecer anemia durante la hospitalización.¹⁷⁻²⁰

Este estudio tiene como objetivo determinar si la toma de muestras sanguíneas es un factor de riesgo de anemia en pacientes internados en el área de Hospitalización de Medicina Interna del Hospital General Regional IMSS núm. 1, Querétaro.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte, antes y después en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional núm. 1, IMSS, Querétaro, de julio de 2018 a abril de 2019.

Se consideró grupo antes a los pacientes al momento del ingreso al servicio de hospitalización en medicina interna, el grupo después fue la misma población al momento del alta hospitalaria de medicina interna.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, hospitalizados por primera vez en el servicio de medicina interna. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de hemólisis, hematuria, hemoptisis, hemotórax, pacientes con



sangrado del tubo digestivo alto o bajo, hemartrosis, sangrado retroperitoneal, úlceras sangrantes, accidente cerebrovascular, pacientes con sangrado activo, coagulopatías, diagnóstico previo de anemia, pacientes previamente sometidos a cirugía abdominal o cirugías mayores, pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas, pacientes en diálisis y pacientes en tratamiento con quimioterapia. Se eliminaron los pacientes que no completaron el proceso, que durante la estancia hospitalaria tuvieron hemorragia, hemólisis, recibieron transfusión sanguínea o fallecieron durante el tiempo del estudio.

El tamaño de la muestra se estimó con la fórmula de promedios para dos poblaciones, con nivel de confianza de 95% ($Z_{\alpha} = 1.64$), poder de la prueba de 80% ($Z_{\beta} = 0.84$), promedio de hemoglobina al ingreso a hospital de 13 mg/dL ($X_1 = 13$), y promedio de hemoglobina al egreso de 11 mg/dL ($X_2 = 11$). El total estimado fue 51; sin embargo, se incluyeron 58 pacientes ($n = 51$).

La técnica muestral fue aleatoria simple, se sorteó el día de la semana en que se aplicó la encuesta. En el día seleccionado se incluyó a los pacientes ingresados en el servicio de medicina interna.

Se estudiaron las características del paciente, entre ellas: edad y sexo, las características de la estancia hospitalaria, días de hospitalización, número de flebotomías y cantidad de sangre extraída; las características hematológicas del paciente se midieron al ingreso y egreso hospitalario, se incluyó hemoglobina, hematócrito, recuento de eritrocitos, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de la hemoglobina corpuscular media; se determinó la prevalencia de anemia al egreso hospitalario utilizando como indicador la hemoglobina (punto de corte menos de 11 g/dL); se identificó la diferencia entre el ingreso y el egreso de la hemoglobina para relacionarlo con el número de flebotomías.

El análisis estadístico incluyó porcentajes, intervalos de confianza para porcentajes, promedios, intervalos de confianza para promedios, prueba t para población pareada, análisis de regresión lineal simple y proyección de la modificación de la hemoglobina, hematócrito y recuento de eritrocitos.

El trabajo de campo consistió en sortear aleatoriamente el día de la semana en el que se acudiría al Hospital. Se asistió al área de Medicina Interna y se incluyeron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y no tuvieran ningún criterio de exclusión. Se tomaron los expedientes de 58 pacientes y se realizó un análisis en el que se tomaron los resultados de su primera biometría hemática (exclusivamente la fórmula roja), se realizó un conteo de las solicitudes de análisis y se contabilizaron las tomas sanguíneas para análisis desde el día de su ingreso hasta el día del censo. Una vez evaluado el expediente físico del paciente, se cotejó la información obtenida con la información en el sistema del laboratorio del Hospital General Regional núm. 1 del IMSS Querétaro, corroborando el número de análisis realizados. Posteriormente se corroboró con la información en el sistema del banco de sangre del mismo hospital que los pacientes no hubieran recibido transfusiones. Por último, se compararon los valores obtenidos en la fórmula roja de la primera biometría hemática que les fue realizada y la última hasta el día en que se realizó el censo. Para la determinación de anemia se tomaron como referencia los valores de hemoglobina para hombres de 13.5 a 17.5 g/dL y en mujeres de 12 a 16 g/dL. Para establecer el rango de los parámetros se tomaron como referencia los valores de hematócrito para hombres de 46 a 56% y en mujeres entre 39 y 50%. Recuento de eritrocitos en hombres de 5 a 6.3 millones/ μ L y en mujeres 4.1 a 5.7 millones/ μ L. Volumen corpuscular medio en hombres de 83 a 98 fL y en mujeres de 78 a 103 fL. He-

hemoglobina corpuscular media para ambos de 27 a 34 pg. Concentración de la hemoglobina corpuscular media en hombres de 32 a 34% y en mujeres de 30 a 34%. Anchura de distribución eritrocitaria DE-RDW para ambos sexos de 37 a 47 fL.

RESULTADOS

La edad promedio de la población estudiada fue de 59.98 años (IC95%: 55.58-64.37), predominó el sexo femenino con 62% (IC95%: 49.2-74.9).

El promedio de días de hospitalización fue de 10.12 (IC95%: 7.85-12.39), el promedio de flebotomías de 14.98 (IC95%: 11.21-18.44) y el promedio de sangre extraída de 270.44 mL (IC 95%: 208.98-231.90).

Se observó descenso estadísticamente significativo de la hemoglobina, el hematócrito, el recuento de eritrocitos y la hemoglobina corpuscular media (**Cuadro 1**). El descenso obtenido en el volumen corpuscular medio, la concentración de hemoglobina corpuscular media y la anchura de distribución eritrocitaria no fue estadísticamente significativo (**Cuadro 1**).

La prevalencia de anemia medida por hemoglobina al egreso hospitalario fue de 48.2% (IC95%: 35.0-61.5).

La modificación de la hemoglobina entre el ingreso y el egreso hospitalario a partir del número de flebotomías fue estadísticamente significativa. En el **Cuadro 2** se muestran los datos de la regresión lineal simple para esta variable.

A mayor número de flebotomías, mayor modificación de la hemoglobina; cuando se realizaron 10 flebotomías, la modificación de hemoglobina fue de 1.643 g/dL. En el **Cuadro 3** se muestra el resto de la información.

DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio elaborado en el área de Medicina Interna del Hospital General Regional núm. 1 de Querétaro que investiga la repercusión de la toma de muestras sanguíneas en los pacientes internados en relación con el descenso de hemoglobina, hematócrito y recuento eritrocitario con la subsecuente aparición de anemia. Este estudio se realizó debido a que la anemia es una de las principales causas de incremento en la estancia hospitalaria y de agravamiento de los padecimientos de base.²¹⁻²³

Se incluyeron los pacientes ingresados por primera vez y mayores de edad, se excluyeron todos los que tuvieran diagnóstico de anemia, tuvieran sangrado activo, estuvieran en diálisis, en tratamiento con quimioterapia, que hubieran sido transfundidos o hubieran sido sometidos a cirugías mayores, esto con el fin de reducir un posible sesgo en los cambios de las concentraciones de hemoglobina, hematócrito y recuento eritrocitario o aparición de anemia por factores ajenos a la toma de muestras sanguíneas.

Al momento de establecer los criterios de exclusión el objetivo fue descartar la posibilidad de una anemia secundaria durante la hospitalización en el periodo que fueron evaluados; sin embargo, los investigadores no buscaron intencionadamente la existencia de deficiencias de vitamina B₁₂ y folatos, antecedente de tres años o más de cirugía gástrica (*bypass* gástrico), enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, lupus eritematoso, osteomielitis, hepatitis B o C y sangrados insensibles (sangre oculta en heces).

En el grupo de pacientes estudiados se obtuvieron valores normales de hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio y concentración de hemoglobina corpuscular media en la fórmula roja de la biometría hemá-

Cuadro 1. Resultados obtenidos en la biometría hemática al ingreso y al egreso hospitalario

Parámetro promedio $\pm$ desviación estándar	Ingreso	Egreso	Diferencia	t	p
Hemoglobina (g/dL)	14.74 $\pm$ 1.72	12.75 $\pm$ 2.15	1.98	7.72	0.000
Hematócrito (g/dL)	44.77 $\pm$ 5.89	39.72 $\pm$ 6.74	5.05	4.44	0.000
Recuento de eritrocitos (millones/ μ L)	4.88 $\pm$ 0.69	4.31 $\pm$ 0.79	0.56	7.04	0.000
Hemoglobina corpuscular media (pg)	30.51 $\pm$ 2.99	20.68 $\pm$ 2.44	0.83	2.34	0.023
Volumen corpuscular medio (fl)	92.44 $\pm$ 5.60	92.07 $\pm$ 6.56	0.36	0.95	0.343
Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	32.93 $\pm$ 2.91	32.02 $\pm$ 1.72	0.91	2.24	0.029
Anchura de distribución eritrocitaria	13.69 $\pm$ 1.83	13.98 $\pm$ 1.93	0.28	1.75	0.085

Cuadro 2. Regresión lineal simple para explicar la modificación de hemoglobina a partir del número de flebotomías totales

Variable	R ²	R	F	P	Constante	Coefficiente	t	p
Modificación de hemoglobina	0.211	0.460	14.99	0.000	0.963	0.068	3.87	0.000

Cuadro 3. Proyección de la disminución de hemoglobina a partir del número de flebotomías realizadas

Número de flebotomías	Hemoglobina
10	1.643
11	1.711
12	1.779
13	1.847
14	1.915
15	1.983
16	2.051

tica, esto sugiere que la muestra de pacientes antes de su ingreso no mostraba problemas en la absorción de hierro que pudieran predisponerlos a padecer anemia por deficiencia de nutrientes; no obstante, el patrón de referencia para descartar problemas de absorción de hierro es la cinemática del hierro y los parámetros utilizados son una aproximación a éste.

El promedio de extracción de sangre por flebotomías fue de 270.44 mL, que es menor a los resultados encontrados en la bibliografía donde la media de extracción es de 377 mL.¹⁵

La diferencia observada se debe a la unidad en la que se realizaron los estudios, en las unidades de terapia intensiva se extrae más sangre que en el área de medicina interna. Esta pérdida de sangre llevó a disminución de la hemoglobina de 1.98 g/dL.

REFERENCIAS

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil tratado de medicina interna. 25ª ed. Madrid: Elsevier, 2017.
2. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Anemia, blood loss and blood transfusion in north American children in the intensive care unit. Am J Resp Crit Care Med 2008; 178: 26-33. doi: 10.1164/rccm.200711-1637OC
3. Mayo Clinic. (2015). Anemia Síntomas y Causas. 03/07/18, de Mayo Foundation for Medical Education and Research Sitio web: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/anemia/symptoms-causes/syc-20351360>
4. Cortés-Berdonces M, Garía Martín A, León Sanz M. Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso. Nutrición Hospitalaria 2012. DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5336
5. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 13ª Edición. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 2016.
6. Kaifa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk

- factor? *Int J Cardiol* 2015; 186: 117-124. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.159
7. Donis Sandoval DA, Noriega González LP, Navarro Ochoa MV, Salvador Ariza VO, Gálvez Pérez AA, Maltéz Hurtado R, Laynez-Chay JM. Anemia en pacientes ingresados en el Hospital Roosevelt. *Asociación de Medicina Interna de Guatemala* 2015; 19: 26-54.
 8. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: patterns of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986; 314: 1233-35. doi: 10.1056/NEJM198605083141906
 9. Carrillo Esper R, Gargallo Hernández JJ, Durán Vega HC, Ramírez-Hernández JM. Impacto de la extracción sanguínea en el paciente grave. *Revista de Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2008; XII: 130-135.
 10. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systemic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36 (9): 2667-2674. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181844677
 11. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10 (5): 562-570. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181a64be1
 12. Ducrocq G, Puymirat E, Steg PG, Henry P, Martelet M, Karam C, Danchin N. Blood transfusion, bleeding, anemia and survival in patients with acute myocardial infarction: FAST-MI registry. *Am Heart J* 2015; 170 (4): 726- 734 (e2). <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.004>
 13. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R140. doi: 10.1186/cc5054
 14. Moreno RS, Zambrano RH, Martínez LJF, Gonzáles CMP, Henríquez ID. Manual para la toma de muestras para análisis microbiológico. Bogotá: Linotipia Bolívar y Cía, 2008.
 15. Carrillo-Esper R, Núñez-Bacarreza JJ, Sánchez-García JR. Influencia de las muestras sanguíneas en la prevalencia de anemia en pacientes en estado crítico. *Med Int Méx* 2008; 24 (3): 198-203.
 16. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *JGIM* 2005; 20: 520-524.
 17. Hebert C, Wells G, Marshall J, et al. Transfusion requirements in critical care. *JAMA* 1995; 273: 1439-1444. doi: 10.1001/jama.1995.03520420055038
 18. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes and healthcare implications. *J Hosp Med*. 2013; 8: 506-512. doi: 10.1002/jhm.2061
 19. Valadez-Pérez AB. (2018, febrero). Incidencia de anemia en pacientes que ingresan al servicio de terapia intensiva del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y asociación del volumen sanguíneo extraído en las primeras 72 horas con los niveles de hemoglobina. pp: 1-43. 17/08/2018, De Universidad Autónoma de Aguascalientes Base de datos.
 20. Chernow B. Blood conservation in critical care the evidence accumulates. *Crit Care Med* 1993; 21: 481-82.
 21. Kuvischansky J. Anemia en pacientes internados. Tesis de licenciatura Universidad Abierta Interamericana Sede Regional Rosario, Argentina 2006.
 22. Maqueda-Palau M, Pérez-Juan E. Blood volume extracted from the critical patient in the first 24 hour. *Enfermería Intensiva* 2018; 29 (1): 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.enfie.2017.09.001>
 23. Myles N, von Wielligh J, Kyriacou M, Ventrice T, Bik TL. A cohort study assessing the impact of small volume blood tubes on diagnostic test quality and iatrogenic blood loss in a cohort of adult haematology patients: Small volume blood tubes. *Int Med J* 2008; 48. Doi: 10.1111/imj.13743



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

1

**Neuropatía diabética
periférica**

2

Neuralgia postherpética

3

Radiculopatías

4

Fibromialgia

**Dosis
75 a 300 mg**

Viravir

2

**VECES
AL DÍA**

**ACORDE
A RESPUESTA
Y TOLERANCIA**

Revisar IPP:



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



Senosiain®

Lurmivi

Simple, seguro y eficaz

**Triple
combinación
a base de:**

**Fluconazol
Tinidazol +
Clindamicina**

**Para infecciones
cérvico-vaginales
mixtas.**



**2 tabletas
cada 12 h,
UN SOLO DÍA.**

Revisar IPP:



LURM-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 173300202C0216



Senosiain®



Rifaximina- α en la encefalopatía hepática. Consideraciones fármaco-económicas para México

Rifaximin- α in hepatic encephalopathy. Pharmaco-economic considerations for Mexico.

Alberto C Frati-Munari,¹ Rosa María Galindo-Suárez²

Resumen

ANTECEDENTES: La encefalopatía hepática es una manifestación de enfermedad hepática grave que puede llevar a la muerte y en cuyo tratamiento se prescriben diversos fármacos. La rifaximina- α se ha prescrito con éxito en el tratamiento de la encefalopatía hepática abierta, la prevención de recaídas de encefalopatía hepática y en la encefalopatía hepática mínima.

OBJETIVO: Realizar un análisis sencillo de los costos del tratamiento de la encefalopatía hepática con los precios de México.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo efectuado con los datos publicados de eficacia, el precio máximo al público de rifaximina- α , neomicina, lactulosa y L-ornitina, L-aspartato y los costos hospitalarios del IMSS publicados para 2018, se calculó un análisis de minimización de costos, el costo de la atención de un episodio de encefalopatía hepática abierta y el de prevención de recaídas.

RESULTADOS: Considerando eficacia similar, el análisis de minimización de costos mostró que el tratamiento con rifaximina fue costo-ahorrador respecto a las otras alternativas terapéuticas. Para el tratamiento de la encefalopatía hepática abierta la combinación rifaximina-lactulosa se ha observado con mejores resultados clínicos, fue costo-efectiva principalmente por menor duración de hospitalización. En la prevención de recaídas, el costo del tratamiento continuo durante un año con rifaximina se calculó en 64,330 pesos y con lactulosa de 172,012 pesos por paciente.

CONCLUSIONES: La rifaximina- α es una alternativa dominante en el tratamiento de episodios agudos de encefalopatía hepática y para prevenir sus recaídas.

PALABRAS CLAVE: Encefalopatía hepática; cirrosis hepática; rifaximina; antibióticos.

Abstract

BACKGROUND: Hepatic encephalopathy is a serious manifestation of hepatic disease which can lead to death. Several drugs are prescribed in its treatment. Rifaximin- α (RFX) has been used successfully in the treatment of open hepatic encephalopathy, in the prevention of recurrent hepatic encephalopathy and in minimal hepatic encephalopathy.

OBJECTIVE: To perform a shallow analysis of the costs of the treatment of hepatic encephalopathy with Mexican prices.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done with the published data on efficacy, maximal public price of rifaximin- α , neomycin, lactulose, L-ornithine L-aspartate, and the hospital costs of Mexican Institute of Social Security published for the year 2018, a cost minimization analysis, the cost for an episode of open hepatic encephalopathy and for prevention of recurrence of hepatic encephalopathy were calculated.

RESULTS: Considering similar therapeutic efficacy, the cost minimization analysis showed that the treatment with rifaximin was cost saving compared with therapeutic alternatives. In overt hepatic encephalopathy the combination of rifaximin with lactulose, that has been considered the most effective approach, resulted cost-effective due to shorter hospitalization. The cost of one-year continuous treatment to prevent recurrence of hepatic encephalopathy was 64,330 Mexican pesos per patient with rifaximin and 172,012 Mexican pesos with lactulose.

CONCLUSIONS: Rifaximin- α is a dominant alternative of treatment of open hepatic encephalopathy and for the prevention of hepatic encephalopathy recurrence.

KEYWORDS: Hepatic encephalopathy; Hepatic cirrhosis; Rifaximin; Antibiotics.

¹ Medicina Interna. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

² Consultora en Economía de la Salud. Expresidente del Capítulo México de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR).

Recibido: 30 de julio 2019

Aceptado: 6 de agosto 2019

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como

Frati-Munari AC, Galindo-Suárez RM. Rifaximina- α en la encefalopatía hepática. Consideraciones fármaco-económicas para México. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 621-632. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3409>

ANTECEDENTES

La cirrosis hepática es un padecimiento progresivo con morbilidad y mortalidad altas. En México, la mortalidad debida a cirrosis hepática se ha mantenido estable como una de las principales causas en las últimas siete décadas.¹ La encefalopatía hepática consiste en disfunción cerebral consecutiva a insuficiencia hepática a cortocircuitos porto-sistémicos o a ambos, que se manifiesta por anomalías neurológicas o psiquiátricas que van desde sutiles cambios, demostrables solamente con pruebas especiales (encefalopatía hepática mínima) hasta síntomas neurológicos evidentes (encefalopatía hepática abierta) que pueden llegar, incluso, al estado de coma.² De 40 a 80% de los pacientes con cirrosis padecen encefalopatía, ya sea mínima o abierta.³ La encefalopatía hepática abierta es un dato de insuficiencia hepática avanzada y presagia un desenlace fatal.⁴

La encefalopatía hepática es una complicación temida por su alta mortalidad. Por ejemplo, en una revisión de más de 2.5 millones de sujetos hospitalizados en Italia, hubo 381 casos de encefalopatía hepática, 21% de éstos murieron en el primer internamiento y otro 5.8% murió el resto del año, 42% se hospitalizó nuevamente en el curso del año, la mayoría por recaída de encefalopatía hepática.⁵ Hallazgos similares se informaron en una revisión de 8766 adultos internados por encefalopatía hepática en hospitales de Estados Unidos: la mortalidad fue de 5 a 17%, pero subió a 40% en casos de encefalopatía hepática grave, 40% se hospitalizaron nuevamente por esta complicación en el curso de un año. También se observó que los pacientes con encefalopatía hepática mínima tuvieron dos y media veces más riesgo de hospitalización que los pacientes sin ella.⁶ En ambas publicaciones, el costo promedio por internamiento superó 10,000 dólares por paciente, pero se duplicaba en los internamientos subsecuentes.

Recientemente en un análisis de 1560 pacientes hospitalizados por cirrosis se confirmó una mortalidad similar (38% a 30 días) en los pacientes con encefalopatía hepática grave (grados III y IV de West-Haven).⁷ Además, los pacientes que tuvieron encefalopatía hepática abierta quedan con déficits cognitivos que pueden afectar la calidad de vida posteriormente.⁸ El incremento de la frecuencia de hospitalización en los pacientes con encefalopatía hepática mínima se comprobó en un estudio prospectivo de 170 pacientes.⁹

En la encefalopatía hepática abierta los objetivos del tratamiento son: aliviar el cuadro agudo, disminuir la mortalidad y acortar la duración de la hospitalización. Después hay que prevenir las recaídas y nuevos internamientos. En la encefalopatía hepática mínima se pretende mejorar el desempeño neuropsicológico, evitar accidentes de tránsito, ya que estos pacientes sufren considerablemente más accidentes automovilísticos que los sujetos sin encefalopatía¹⁰ y así mejorar la calidad de vida, además de reducir el riesgo de hospitalización. El tratamiento es costoso, por tanto, debe intentarse disminuir los costos de la atención médica manteniendo la mejor eficacia.

El propósito de esta revisión y análisis es valorar el costo del tratamiento con rifaximina- α para el tratamiento y prevención de la encefalopatía hepática en México en relación con su beneficio clínico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se analizaron las investigaciones clínicas publicadas en las que se comparara rifaximina con otros tratamientos contra la encefalopatía hepática, en relación con eficacia, efectos adversos y datos de hospitalización. Para los cálculos económicos se utilizaron los precios máximos al público en México en enero de año 2019 de la rifaximina- α y de las alternativas terapéuticas en el tratamiento y pre-



vención de la encefalopatía hepática. Se tomaron estos precios porque los de las farmacias varían de una cadena a otra y de una época a otra según diversas promociones y en las instituciones públicas de salud no solo son diferentes los costos, sino también los medicamentos disponibles según los diversos cuadros básicos. Los costos hospitalarios fueron los publicados para el Instituto Mexicano del Seguro Social válidos para 2018.¹¹

RESULTADOS

Bases clínicas

Tratamiento de la encefalopatía hepática

Aunque existen diversas alteraciones que participan en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, desde hace años se ha reconocido el papel fundamental de la hiperamonemia,¹² de modo que el tratamiento se dirige en buena parte a la disminución de las concentraciones circulantes de amoníaco (amonio). En las Guías de Práctica Clínica de la Secretaría de Salud de México se especifican las medidas terapéuticas en la encefalopatía hepática, incluyen: a) corrección de factores precipitantes, como infecciones, hemorragia del tubo digestivo, deshidratación, desequilibrio electrolítico, estreñimiento y suspender medicamentos sedantes; b) disacáridos no absorbibles, principalmente lactulosa, por su efecto catártico y acidificante intraluminal, con lo que se reduce la producción y absorción de amoníaco en el intestino, la dosis de lactulosa es de 30-45 mL (20-30 g) tres o cuatro veces al día para obtener dos a tres evacuaciones suaves al día; c) antibióticos poco absorbibles, como neomicina y rifaximina, para disminuir la producción de amoníaco por las bacterias intestinales, la neomicina se prescribe cada vez menos por su oto y nefrotoxicidad, también se menciona metronidazol, pero éste puede ser neurotóxico y es menos recomendable, la rifaximina a dosis de 1100 a 1200 mg/día ha

demostrado utilidad y tiene buen perfil de seguridad; d) L-ornitina-L-aspartato (LOLA) que incrementa la depuración de amonio al proveer un sustrato para el ciclo de la urea y la síntesis de glutamina, la dosis es de 5-40 g (promedio 18 g) al día.¹³

Rifaximina (RFX). Es un antibiótico derivado de la rifamicina con amplio espectro antibacteriano. En su forma cristalina la rifaximina tiene polimorfismo. El polimorfo- α (alfa) de la rifaximina tiene absorción intestinal sumamente baja y aunque ésta se incrementa en la insuficiencia hepática, las concentraciones circulantes siguen siendo muy bajas, por lo que es muy bien tolerada y tiene mínimas interacciones medicamentosas.¹⁴ En diversas enfermedades gastrointestinales, incluida la encefalopatía hepática, la mayor parte de los estudios clínicos, si no es que todos, se han llevado a cabo con rifaximina polimorfo alfa. Otros polimorfos muestran diferente farmacocinética, sobre todo mayor absorción intestinal.¹⁵ Recientemente se han recopilado otras acciones de la rifaximina además de la bactericida, como alteraciones de la virulencia bacteriana, prevención de la adherencia bacteriana a la mucosa, disminución de la translocación bacteriana y antiinflamatoria intestinal, con mínimos efectos en la composición general de la microbiota intestinal, aunque promueve el crecimiento de bacterias benéficas, por lo que se ha definido a la rifaximina como un agente eubiótico.¹⁶

Rifaximina- α en la encefalopatía hepática abierta. Existen múltiples estudios que comparan la rifaximina con disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol) o con antibióticos (paromomicina o neomicina) y en general muestran al menos la misma eficacia, a veces más rápida con rifaximina y mejor tolerada. Un metanálisis reciente en este campo favorece a la rifaximina;¹⁷ sin embargo, no es importante aclarar si el disacárido no absorbible (lactulosa) es ligeramente inferior o

superior al antibiótico no absorbible (rifaximina), porque en la práctica clínica es común indicar el antibiótico no absorbible en combinación con la lactulosa. A este respecto Sharma y colaboradores, en un ensayo con distribución al azar compararon la combinación de lactulosa y rifaximina con lactulosa sola en pacientes con encefalopatía hepática grave: el grupo con la combinación tuvo menor mortalidad (23.8 vs 49.1%, $p < 0.05$), alivio de la encefalopatía hepática en mayor proporción (76.2 vs 50.8%, $p < 0.001$) y hospitalización más breve (5.8 ± 3.4 vs 8.2 ± 4.6 días, $p < 0.001$).¹⁸

Un metanálisis reciente confirma que la combinación de rifaximina (1100-1200 mg/día) y lactulosa (60-180 mL/día o 40-120 g/día) es más eficaz para aliviar el cuadro agudo de encefalopatía hepática, reduce la mortalidad y disminuye la estancia hospitalaria, en comparación con lactulosa sola; los efectos adversos no fueron significativamente diferentes entre los tratamientos.¹⁹ Por lo anterior está claro que en encefalopatía hepática abierta conviene prescribir ambos, lactulosa y rifaximina.

Rifaximina- α en la prevención de recaídas de encefalopatía hepática. Un interesante estudio retrospectivo valoró un grupo de pacientes con encefalopatía hepática que habían recibido al menos seis meses lactulosa y al menos seis meses rifaximina (RFX, 1200 mg/día) con objeto de prevenir hospitalizaciones. Al final de cada tratamiento el grado de encefalopatía hepática fue menor cuando recibieron RFX que con lactulosa ($p < 0.001$), probablemente porque el cumplimiento del tratamiento fue significativamente mayor con RFX ($p < 0.001$) porque los efectos adversos del tratamiento fueron más frecuentes con lactulosa ($p < 0.001$). El número de hospitalizaciones y su duración fue menor (aproximadamente una tercera parte) con RFX. El costo total cuando recibieron RFX fue de un tercio del periodo con lactulosa.²⁰

El estudio más demostrativo fue un ensayo clínico multicéntrico, con distribución al azar, controlado con placebo que incluyó 299 pacientes que habían tenido previamente al menos un episodio de encefalopatía hepática, para investigar la utilidad de la RFX en la prevención de recaídas de encefalopatía hepática en los seis meses siguientes. Los pacientes recibieron al azar RFX 550 mg dos veces al día o placebo, más de 90% de los pacientes en ambos grupos recibieron además lactulosa. El grupo con RFX tuvo 22 episodios de encefalopatía hepática, en el de placebo hubo 46, el riesgo relativo de episodios de encefalopatía hepática con RFX fue de 0.42 (IC95%: 0.28-0.64), el riesgo de hospitalización se redujo a la mitad ($p < 0.01$). Los eventos adversos fueron leves y en general similares en ambos grupos.²¹ En un seguimiento de estos pacientes durante dos años, en el que se añadieron otros 252 pacientes con RFX, se comprobó la buena tolerancia, así como los escasos efectos adversos de este medicamento.²²

Un metanálisis que evaluó los efectos adversos de la RFX en comparación con los grupos control en 17 estudios demostró que la gravedad y frecuencia de las posibles reacciones adversas son similares en los controles.²³ Otros autores han confirmado la remisión prolongada de los pacientes con encefalopatía hepática tratados con RFX en comparación con placebo.²⁴

El efecto del tratamiento con RFX a largo plazo en la utilización de los recursos hospitalarios se evaluó en un grupo de 207 pacientes con encefalopatía hepática en hospitales del Reino Unido. El estudio analizó los datos de los seis meses previos a la RFX y los seis meses con RFX. Durante el periodo con RFX el número de ingresos hospitalarios y los días de hospitalización se redujeron a menos de la mitad, al igual que los ingresos al departamento de urgencias (1/paciente antes, 0.5 con RFX), los días de estancia



en la unidad de cuidados intensivos se redujeron de 1.3 a 0.3 por paciente.²⁵

RFX en la encefalopatía hepática mínima. Estudios con distribución al azar, comparados con placebo, demostraron que el tratamiento con RFX (1100 o 1200 mg/día) durante 8 semanas disminuye las alteraciones psicométricas de la encefalopatía hepática mínima, mejora significativamente el rendimiento en el simulador de conducción, alivia la encefalopatía hepática mínima en 75% de los casos y mejora la calidad de vida.^{26,27}

Análisis de costos

Se consideraron los costos médicos directos, como los costos de adquisición de los medicamentos,²⁸ que pueden variar entre una institución y otra y en el ámbito privado entre una farmacia y otra, por tanto, se consideraron los precios máximos al público autorizados en enero de 2019. El costo día/cama de hospital se calculó para los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social válido para 2018, de 7757 pesos, en segundo y tercer nivel; la consulta en los servicios de urgencias fue de 1049 y 2639 pesos en los hospitales de segundo y tercer nivel, respectivamente, mientras que en unidades de cuidados intensivos el costo del día/cama fue de 35,400 pesos.¹¹

Rifaximina-α en la encefalopatía hepática abierta. El costo de un medicamento (**Cuadro 1**) según su presentación farmacéutica puede ser engañoso, puede observarse que, a pesar de su alto costo unitario, al medirlo como costo diario del tratamiento el menor es el de RFX a dosis de 1200 mg/día. Si se considerara que la eficacia terapéutica fuera la misma y la duración del tratamiento fueran 10 días con cualquiera de ellos, en un simple análisis de minimización de costos se observa que el que representa menor gasto es la RFX (**Cuadro 2**).

Como señala la evidencia científica referida,^{18,19} el mejor tratamiento contra la encefalopatía hepática abierta es la combinación de RFX y lactulosa porque además de ser más eficaz y reducir la mortalidad, también disminuye la duración de la hospitalización. El efecto económico de esta combinación se expone en el **Cuadro 3**. Para este análisis se tomaron como indicadores de efectividad los datos de duración media de la hospitalización con la combinación RFX-lactulosa y con lactulosa sola del estudio de Sharma y su grupo.¹⁸ Para analizar la duración de la hospitalización con tratamiento con infusión de L-ornitina L-aspartato se tomaron los datos de un estudio observacional en México.²⁹ Es evidente que el tratamiento con la combinación RFX-lactulosa reduce costos de hospitalización, el costo total fue de 47,369 pesos con RFX-lactulosa y de 8 a 39% más con los otros tratamientos. En este cuadro no se incluye a la neomicina, porque en los antibióticos poco absorbibles, la RFX tiene mejor perfil farmacológico, además de ventajas económicas sobre la neomicina, como se observó en los **Cuadros 1 y 2**.

Rifaximina-α en la prevención de recaídas de encefalopatía hepática. Para calcular si el tratamiento para prevenir las recaídas de encefalopatía hepática es costo-efectivo, se tomaron en cuenta las siguientes premisas: a) 40% de los pacientes que ingresan al hospital por encefalopatía hepática reingresan cuando menos una vez en el curso de un año;^{5,6} b) RFX previene la recaída y la hospitalización en al menos 50% en comparación con lactulosa;^{20,21,25} c) cada paciente acude a servicios de urgencias 1.0 veces sin RFX y 0.5 veces con RFX y está en la unidad de cuidados intensivos en promedio 1.3 días sin RFX y 0.3 días con RFX;²⁵ d) aunque el costo de las nuevas hospitalizaciones puede ser 75-140% mayor que en el primer internamiento,^{5,6} supondremos, para estos fines, que al tener una recaída el tratamiento administrado sería el más eficaz y menos costoso según el **Cuadro 3**; e) L-ornitina

Cuadro 1. Costo de los medicamentos prescritos en encefalopatía hepática*

Medicamento	Presentación	Costo unitario (pesos mexicanos)	Dosis diaria	Costo diario
Rifaximina- α	Caja con 14 tabletas de 400 mg	559.00	1 tableta c/8 horas	119.78
	Caja con 14 tabletas de 550 mg	1358.00	1 tableta c/12 horas	194.00
Neomicina	Caja con 10 tabletas de 250 mg	99.48	1-3 g (4-12 tabletas) c/6 horas	159.16 a 477.50 (media: 318.33)
Lactulosa	Frasco de 125 mL con 10 g c/15 mL	220.00	30-40 g (45-60 mL) c/6-8 horas	158.40 a 422.40 (media: 290.4)
L-ornitina-L-aspartato	Caja con 30 piezas con granulado 3 g	1119.77	1-2 sobres c/8 horas	119.97 a 223.95 (media: 171.96)
	Caja con 5 amp de 5 g en 10 mL	746.54	1-2 amp IV c/6-8 horas	447.92 a 1194.46 (media: 821.19)

* Precio máximo al público en enero 2019 de Flonorm (rifaximina- α), Neomixen (neomicina), Lactulax (lactulosa), Hepa-Merz (L-ornitina L-aspartato).

Cuadro 2. Análisis de minimización de costos en encefalopatía hepática abierta

Medicamento	Costo por 10 días de tratamiento (pesos mexicanos)	Costo incremental (pesos mexicanos)	Ahorro o gasto (%)
Rifaximina- α (1200 mg/día)	1197.80	-	-
Neomicina	3183.30	1985.50	165.76
Lactulosa	2904.00	1706.20	142.44
LOLA (oral)	1719.60	521.10	43.50
LOLA (IV)	8211.90	7014.10	585.58

Cuadro 3. Costo del tratamiento y de la hospitalización en la encefalopatía hepática abierta

Tratamiento	Duración (días)	Costo del tratamiento (pesos mexicanos)	Costo día/cama (pesos mexicanos)	Costo de hospitalización (pesos mexicanos)	Costo total (pesos mexicanos)
Rifaximina- α + lactulosa	5.8	2379.04	7757	44990	47369
Lactulosa	8.2	2381.28	7757	63607	65988
LOLA vía oral	6.47	1112.58	7757	50188	51300
LOLA vía IV		5313.09			55501

L-aspartato se ha prescrito para la prevención de la encefalopatía hepática, pero en un análisis de Cochrane no se encontró utilidad de LOLA en la prevención de encefalopatía hepática abierta o mínima;³⁰ por tanto, no se incluye en este

análisis; f) durante la hospitalización se incurren en gastos por medicamentos, soluciones intravenosas, complicaciones y otros, que seguramente incrementarían los costos hospitalarios, pero al no tener datos, no se añaden a los cálculos.



En el **Cuadro 4** se observa que el menor costo del tratamiento preventivo es con RFX, el costo total anual con RFX para prevenir recaídas y hospitalizaciones es casi la tercera parte del tratamiento con lactulosa: 64,338 pesos por paciente con RFX y 172,012 pesos con lactulosa. Aun considerando el precio mayor de RFX de 550 mg el costo total (90,903 pesos por paciente) seguiría siendo casi la mitad del de lactulosa. En la publicación de Bass²¹ la mayoría de los pacientes con RFX también recibieron lactulosa, la suma de ambos medicamentos encarece el tratamiento farmacológico, pero la suma total (170,334 pesos por paciente) es ligeramente inferior a la del tratamiento con lactulosa sola, conservando las ventajas clínicas.

Rifaximina- α en la encefalopatía hepática mínima. En la India en 351 pacientes con encefalopatía hepática mínima se comparó RFX (1200 mg/día) con lactulosa (30-120 mL/día), en el grupo con RFX se curó la encefalopatía hepática en 73.3% y con lactulosa en 69.1%, en estos últimos hubo significativamente más flatulencia.³¹ En un gran estudio epidemiológico se encontró encefalopatía hepática mínima en alrededor de 60% de los pacientes con cirrosis hepática sin datos clínicos de encefalopatía hepática (grado 0 de acuerdo con los criterios de West Haven), pero solamente la cuarta parte de los pacientes recibían tratamiento con lactulosa/lactitol o

RFX. Quienes recibían este tratamiento tuvieron menor proporción de encefalopatía hepática mínima respecto a los sujetos sin tratamiento (RR 0.67, IC95% 0.50-0.88, $p < 0.005$).³² Un metanálisis en encefalopatía hepática abierta y mínima demostró que LOLA es más efectiva que placebo y similar a lactulosa para curar la encefalopatía hepática.³³ La duración del tratamiento en la encefalopatía hepática mínima no está establecida, pero más de 40% de los pacientes con encefalopatía hepática mínima que había mejorado a los tres meses con tratamiento de RFX o lactulosa, al suspender el tratamiento tuvieron recaída a los seis meses de observación,³⁴ por tanto, parece conveniente continuar con el tratamiento a largo plazo.

El costo del medicamento a largo plazo para curar la encefalopatía hepática mínima y mejorar la calidad de vida sería el anotado en el **Cuadro 4** para 100 pacientes al año; para un paciente sería de 43,719 pesos con RFX, de 105,996 pesos con lactulosa y de 62,743 pesos con LOLA vía oral. El ahorro que podría representar la prevención de hospitalización en estos pacientes es difícil de calcular. Sin embargo, en el estudio de Patidar⁹ en el primer año se hospitalizaron casi 40% de los pacientes con encefalopatía hepática cubierta en comparación con la mitad de los sujetos sin datos de encefalopatía hepática.

DISCUSIÓN

El análisis fármaco-económico que presentamos muestra que la rifaximina- α , en combinación con lactulosa, es más efectiva y menos costosa que otros tratamientos contra los episodios agudos de encefalopatía hepática y para la prevención de sus recaídas. Por tanto, es una alternativa dominante y otras alternativas deben descartarse.³⁵

En una revisión reciente se discute el tratamiento de la encefalopatía hepática en sus distintas etapas clínicas. Los medicamentos

Cuadro 4. Costo del tratamiento para prevenir recaídas y hospitalización en 100 pacientes con encefalopatía hepática durante un año

Tratamiento	Rifaximina- α	Lactulosa
Costo del medicamento	4,371,970	10,599,600
Costo de hospitalización	20 pacientes: 947,380	40 pacientes: 1,894,760
Costo de visitas a urgencias	52,450	104,900
Costo de unidad de cuidados intensivos	1,062,000	4,602,000
Costo anual total	6,433,800	17,201,260

que se consideraron útiles fueron lactulosa, RFX y LOLA.³⁶ En este análisis no se incluyó el metronidazol como alternativa terapéutica por las siguientes razones. El metronidazol tiene acción contra protozoos y bacterias anaerobias o microaerófilas, su utilidad en la encefalopatía hepática se basó en una sola publicación con una muestra pequeña: 11 pacientes con encefalopatía hepática leve o moderada y 7 con encefalopatía hepática severa que fueron tratados con neomicina o con metronidazol y no se encontraron diferencias entre los grupos.³⁷ Después de este estudio se incluyó en diversas guías terapéuticas contra la encefalopatía hepática durante muchos años. Recientemente se comparó el tratamiento con metronidazol con la RFX en encefalopatía hepática, fueron pacientes con encefalopatía hepática leve (grado I o II), la mejoría se evaluó a los tres días de tratamiento y no hubo diferencias entre rifaximina y metronidazol, pero todos recibieron además lactulosa, L-ornitina L-aspartato y enemas,³⁸ lo que dificulta evaluar la eficacia de cada fármaco. El metronidazol se absorbe por completo en el intestino y tiene múltiples efectos adversos, entre ellos mareos, vértigos, encefalopatía, convulsiones, incoordinación, ataxia y neuropatía,³⁹ que constituyen desventajas en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

La neomicina se ha prescrito ampliamente en el tratamiento de la encefalopatía hepática en su etapa aguda, aunque su eficacia se ha puesto en duda.^{40,41} Cuando se administra por vía oral los efectos adversos más comunes son intolerancia gástrica, mala absorción intestinal e infecciones añadidas. Su absorción intestinal es de alrededor de 3%, pero ésta puede generar los efectos adversos más temidos de la neomicina, que son ototoxicidad y nefrotoxicidad.⁴² El perfil de seguridad de la rifaximina es superior y el costo inferior como se mostró en la minimización de costos, por tanto, no existe

buena justificación para prescribir neomicina en vez de rifaximina.

La utilidad de LOLA en el tratamiento de la encefalopatía hepática se estudió en una revisión con metanálisis en red en la que se incluyeron en comparaciones directas o indirectas LOLA, aminoácidos de cadena ramificada, disacáridos no absorbibles, rifaximina y neomicina. LOLA se comparó en forma directa solo con la observación sin fármacos y con disacáridos no absorbibles, LOLA obtuvo mejoría clínica significativa en comparación con la observación, la mejoría fue similar a la obtenida con disacáridos no absorbibles. Se observó mayor disminución de las concentraciones sanguíneas de amonio con rifaximina, LOLA y aminoácidos de cadena ramificada, mientras que los efectos adversos fueron mayores con neomicina.⁴³ La eficacia de LOLA en la encefalopatía hepática abierta se ha observado en los grados menos severos (grado II de West-Haven), pero no está bien sustentada en los grados más severos.⁴⁴ En la profilaxis secundaria de encefalopatía hepática, un estudio con 150 pacientes que se habían recuperado de un episodio previo de encefalopatía hepática abierta mostró que LOLA (18 g/día durante 6 meses) fue más útil que el placebo para prevenir nuevos episodios de encefalopatía hepática abierta,⁴⁵ pero por no tener comparaciones con lactulosa ni rifaximina y no contar con datos referentes a hospitalizaciones no se incluyó en el análisis fármaco-económico anotado en el **Cuadro 4**. El sangrado por várices esofágicas con frecuencia desencadena encefalopatía hepática, en un estudio realizado en México, LOLA fue igualmente eficaz que la rifaximina y ligeramente mejor que lactulosa para prevenir encefalopatía hepática en esos pacientes.⁴⁶

La duración de la estancia hospitalaria es variable según las condiciones del paciente y el tratamiento, por ejemplo, con lactulosa se ha informado en 17.8,²⁴ en 11³⁸ o en 8.2 días.¹⁸ Para las consideraciones económicas actuales toma-



mos la estancia más corta, aun así, se mantuvo una ventaja fármaco-económica para la rifaximina. Además, se utilizó la misma referencia para la duración de la hospitalización con rifaximina.

El costo de las medidas diagnósticas y terapéuticas durante la hospitalización con frecuencia supera con mucho el de la “renta” de la cama hospitalaria. Si se sumara a las cifras de los cálculos de los **Cuadros 3 y 4**, se establecería una diferencia entre los tratamientos aún mayor a la observada. Sin embargo, como en nuestro caso se ignora este costo, no se utilizó en los cálculos. Por otra parte, se ha informado que en los costos totales de la hospitalización por encefalopatía hepática, el de los medicamentos representa la menor proporción.^{6,20}

Existen ventajas adicionales del tratamiento con rifaximina en pacientes con enfermedad hepática. Se ha observado que el tratamiento con rifaximina previene los episodios de peritonitis bacteriana espontánea.^{47,48} Un metanálisis reciente comprobó que rifaximina previene los episodios de peritonitis bacteriana espontánea en comparación con placebo y con el tratamiento con quinolonas⁴⁹ y también reduce la aparición de síndrome hepatorenal.⁵⁰ En pacientes que habían tenido encefalopatía hepática sin hepatocarcinoma, la combinación rifaximina-lactulosa en comparación con lactulosa sola se asoció con mayor supervivencia a 48 meses y con disminución de las complicaciones: encefalopatía recurrente, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por várices esofágicas; en individuos con hepatocarcinoma solo hubo disminución de peritonitis.⁵¹ Estos beneficios seguramente pueden reducir la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos y, aunque no están incluidos en estas consideraciones fármaco-económicas, refuerzan las conclusiones de este análisis.

De los pacientes que ingresan por complicaciones de la cirrosis hepática, los que se internan

por encefalopatía hepática son los que tienen mayor riesgo de un nuevo internamiento a 30 y 90 días después del primero.⁵² Por ello, es importante el tratamiento profiláctico en todos los pacientes que egresan del hospital después de un episodio de encefalopatía hepática. Como se observó en el **Cuadro 4**, el mejor tratamiento preventivo, en cuanto a costos, es con rifaximina- α .

Existen análisis de costo-efectividad de la rifaximina- α para la reducción de los episodios de encefalopatía hepática abierta en el Reino Unido,^{53,54} Francia⁵⁵ e Italia.⁵⁶ En todos se consideró costo-efectivo el tratamiento con RFX con ahorros variables respecto al tratamiento estándar con lactulosa, derivados principalmente de la disminución de gastos por hospitalización, este tratamiento incrementa los años de vida ajustados por calidad (QALY) con un costo accesible.

CONCLUSIONES

En la cirrosis hepática el tratamiento con rifaximina- α de la encefalopatía hepática abierta es eficaz y bien tolerado, reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria, previene las recaídas de encefalopatía hepática y reduce las hospitalizaciones subsecuentes; cura la encefalopatía hepática mínima y es costo-efectiva, generando un efecto económico positivo porque es posible tratar el mismo número de pacientes pero con el uso de menor presupuesto en las instituciones de salud en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Conflicto de intereses

Alberto C Frati Munari es director médico de Laboratorios Alfasigma México SA de CV, distribuidor de Flonorm® (rifaximina- α). Rosa María Galindo Suárez declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. MEXICO, Principales causas de mortalidad desde 1938. Recopilación: Ing. Manuel Aguirre Botello, con datos de INEGI, OMS y SINAIS. <http://www.mexicomexico.org/Voto/MortalidadCausas.htm>
2. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 241-253. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009.
3. Torre Delgadillo A. Encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 (supl 1): 190-92.
4. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
5. Roggeri DP, Roggeri P, Rossi E, Cinconze E, Gasbarrini A, Monici Preti PA, De Rosa M. Overt hepatic encephalopathy in Italy: clinical outcomes and healthcare costs. *Hepatic Med: Evidence Res* 2015; 7: 37-42. doi: 10.2147/HMER.S87594
6. Saab S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy. *Int J Gen Med* 2015; 8: 165-173. doi: 10.2147/IJGM.S81878
7. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, García-Tsao G, Kmath PS, et al. Hepatic encephalopathy is associated with mortality in patients with cirrhosis independent of other extrahepatic organ failures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 565-74. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.157
8. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Tpoz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterol* 2010; 138: 2332-40. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.015
9. Patidar K, Thacker L, White N, Noble N, Sterling NK, Stravitz R, et al. Minimal hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased rate of hospitalization: a prospective study of 170 patients. *J Hepatol* 2014; 60 (suppl): S236
10. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafezullah M, Franco J, Varma RR et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50: 1175-83.
11. Diario Oficial de la Federación. ACDO.AS3. HCT.291117/275.PDF. 28 diciembre 2017
12. Torre A. Conceptos actuales sobre fisiopatología y diagnóstico de la encefalopatía hepática. *Rev Invest Clin* 2008; 60: 321-331.
13. Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en el adulto. Secretaría de Salud 2013. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
14. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion* 2006; 73 (suppl 1): 13-27. doi: 10.1159/000089776
15. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharm Res* 2014; 85: 39-44. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.001
16. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot* 2014; 67: 667-70.
17. Kimer N, Krag A, Maller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123-32. doi: 10.1111/apt.12803
18. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-63. doi: 10.1038/ajg.2013.219
19. Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1-11. DOI <https://doi.org/10.2147/DDDT.S172324>
20. Leevy C, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 737-41. DOI: 10.1007/s10620-006-9442-4
21. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New Eng J Med* 2010; 362: 1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893
22. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick T, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1390-7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.021>
23. Kimer N, Krag A, Gluud LL. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Pref Adherence* 2014; 8: 331-8. doi: 10.2147/PPA.S41565
24. Bajaj JS, Barrett C, Bortey E, Paterson C, Forbes WR. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 39-45. doi: 10.1111/apt.12993
25. Hudson M, Radwan A, Di Maggio P, Cipelli R, Ryder SD, Dillon JF et al. The impact of rifaximin-α on the hospital resource use associated with the management of patients with hepatic encephalopathy: a retrospective observational study (IMPRESS). *Frontline Gastroenterol* 2017; 8: 243-51. doi: 10.1136/flgastro-2016-100792
26. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-87. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.061
27. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life of patients with minimal hepatic



- encephalopathy (the RIME trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-16. doi: 10.1038/ajg.2010.455
28. Sloan F. Valuing health care. Cost, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. New York: Cambridge University Press, 1998.
 29. Abdo-Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JF. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 135-41.
 30. Goh E, Stokes CS, Sidhu SS, Vistrup H, Gluud L, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2018; Issue 5. Art N° CD012410. DOI: 10.002/14651858.CD012410.pub2
 31. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishorel T, Sood A. Rifaximin vs lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016; 36: 378-85. <https://doi.org/10.1111/liv.12921>
 32. Rathi S, Chopra M, Choudhuri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional, clinic-epidemiological, multicenter, nationwide study in India: the predict study. *J Clin Exper Hepatol* 2019. doi: 10.1016/j.jceh.2018.09.009
 33. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783-92. doi: 10.1111/jgh.12142
 34. Goyal O, Sidhu SS, Kishore N. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. How long to treat? *Ann Hepatol* 2017; 16: 115-22. DOI: 10.5604/16652681.1226822
 35. Berger M, Bingefors K, Hedblom E, Smith MD, Pashos C, Torrance G. Health care cost, quality and outcomes. New Jersey, ISPOR Book of Terms, 2003.
 36. Coronel-Castillo CE, Contreras-Carmona J, Frati-Munari AC, Ménez-Sánchez N. Eficacia de la rifaximina en los diferentes escenarios clínicos de la encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2019.09.001>
 37. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23: 1-7. doi: 10.1136/gut.23.1.1
 38. Mekky MA, Riad AR, Gaber MA, Abdel-Malek MO, Swife YM. Rifaximin versus metronidazole in management of acute episode of hepatic encephalopathy: an open labeled randomized clinical trial. *Arab J Gastroenterol* 2018; 19: 76-9. doi: 10.1016/j.ajg.2018.06.001
 39. Phillips MA, Stanley SL. Quimioterapia de infecciones por protozoos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. McGraw Hill, 2008; 1049-1071.
 40. Strauss F, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 542-45.
 41. Curioso WH, Mokemuller KE. Neomycin should not be used to treat hepatic encephalopathy. *BMJ* 2001; 323: 233.
 42. Chambers HE. Aminoglucósidos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. McGraw Hill, 2008; 1155-72.
 43. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Wang LR, Lin YQ, Huang GQ, et al. Systematic review with network meta-analysis. The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 624-35. doi: 10.1111/apt.13122
 44. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine-L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67: 700-10. doi: 10.1002/hep.29410
 45. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, Sachdeva S, Dahale AC. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of the liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine-L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 951-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001137
 46. Higuera de la Tijera F, Servín-Caamaño A, Salas-Gordillo F, Pérez-Hernández JL, Abdo-Francis JM, Camacho Aguilera J, et al. Primary prophylaxis to prevent hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 3015891. doi: 10.1155/2018/3015891
 47. Hanounieh MA, Hanounieh IA, Hashash IG, Law R, Modaresi Esfeh J, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 709-715. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182506dbb
 48. Shokoohi S, Zivony A, Le TD, Zaman A, Jou J. Rifaximin is associated with decreased incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic with ascites. *Hepatology* 2013; 58 (suppl): 858A Abst 1337.
 49. Kamal F, Kahn MA, Kahn Z, Cholankeril G, Hammad TA, Lee WM et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1109-17. doi: 10.1097/MEG.0000000000000940
 50. Ibrahim ES, Alsebaey A, Zaghlal H, Abdelmageed SM, Gameel K, Abdelsameea E. Long-term rifaximin therapy as a primary prevention of hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1247-50. doi: 10.1097/MEG.0000000000000967
 51. Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 845-55. doi: 10.1111/apt.14275

52. Arieira C, Cúrdia Goncalves C, Dias de Castro F, Magalhães J, Marinho C, Cotter J. Hospital readmission rates in hepatic cirrhosis: which patients present higher risk? UEG journal 2018; 6 (8S): A347.
53. Berni E, Poole CD, Conway P, Radwan A, Currie CJ. Cost-effectiveness of rifaximin-A 550 mg (Xifaxan/Tagaxan) in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy. UEG journal 2015; 3 (5S): A510.
54. Berni E, Murphy D, Whitehouse J, Conway P, Di Maggio P, Currie CJ, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of rifaximina- α for the management of patients with hepatic encephalopathy in the United Kingdom. Curr Med Res Opin 2018; 34: 2001-2008. doi: 10.1080/03007995.2018.1499506
55. Kabeshova A, Hariz S, Tsakeu E, Benamouzig R, Launois R. Cost-effectiveness analysis of rifaximin- α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France. Therap Adv Gastroenterol 2016; 9141: 473-82. doi: 10.1177/1756283X16644249
56. Roggeri DP, Roggeri A. Economic impact of the use of rifaximin 550 mg twice daily for the treatment of overt hepatic encephalopathy. Hepat Med 2017; 9: 37-43. doi: 10.2147/HMER.S146438

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Movilidad sin límites
DO3COXEL[®]
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



120
mg



Dolor crónico

- Artritis reumatoide
- Osteoartritis
- Espondilitis
- Artritis gotosa



60
mg

90
mg



Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba

Gastrointestinal symptoms and liver damage in patients with the diagnosis of COVID-19 in Santa Clara, Cuba.

Guillermo Alberto Pérez-Fernández,¹ Gretter Isidor-Santana,² Lianny Martín-Rodríguez²

Resumen

ANTECEDENTES: En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus fue identificado como agente patógeno de un particular brote de neumonía en la provincia de Wuhan en China.

OBJETIVO: Identificar la relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo de carácter transversal efectuado desde principios de abril a mayo de 2020 en una muestra aleatoria de pacientes diagnosticados con COVID-19. Se determinaron relaciones entre variables y se evaluó la capacidad predictiva de las mismas mediante la construcción de un modelo de regresión logística binaria.

RESULTADOS: Se incluyeron 52 pacientes. Predominaron los pacientes del sexo masculino (51.9%) y los de color de piel blanca con 82.7%. Fue evidente la superioridad significativa de los valores medios de transaminasa glutámico pirúvica (TGP; $p = 0.000$) y oxalacética ($p = 0.03$) de los pacientes con síntomas gastrointestinales. El área bajo la curva ROC para el valor de la TGP fue de 0.88 ($p = 0.000$).

CONCLUSIONES: Hubo relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en los pacientes estudiados con COVID-19.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; enfermedades gástricas.

Abstract

BACKGROUND: In December 2019 a novel coronavirus was identified as the pathogen agent of a peculiar pneumonia in the province of Wuhan in China.

OBJECTIVE: To identify the relationship between the presence of gastrointestinal symptoms and hepatic involvement in patients with the diagnosis of COVID-19.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, cross-sectional study was carried out from early April to May 2020 on randomly selected patients diagnosed with COVID-19. The relation between variables was determined and was evaluated as predictor by a binary logistic model.

RESULTS: There were included 52 patients. Male patient represented 51.9% with white color of skin in 82.7%. There was superiority in the mean values of glutamic pyruvic transaminase (TGP; $p = 0.000$) and glutamic oxalacetic transaminase ($p = 0.03$) in those patients with gastrointestinal symptoms. The area under the ROC curve for TGP was 0.88 ($p = 0.000$).

CONCLUSIONS: There was relationship between gastrointestinal symptoms and hepatic involvement in patients with COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Stomach diseases.

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de primer y segundo grado en Cardiología. Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Profesor titular. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Residente de primer año en Medicina General Integral, Policlínico Octavio de la Concepción y la Pedraja, Camajuani, Villa Clara, Cuba.

Recibido: 5 de junio 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia

Guillermo Alberto Pérez Fernández
gpfholy@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Fernández GA, Isidor-Santana G, Martín-Rodríguez L. Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 633-640. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4370>

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus fue identificado como agente patógeno de un particular brote de neumonía en la provincia de Wuhan en China, que fue temporalmente llamado n-CoV 2019 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{1,2} El 11 de febrero de 2020, teniendo en cuenta la filogenia, taxonomía y práctica establecida, el n-CoV 2019 fue oficialmente nombrado SARS-CoV-2³ y la enfermedad causada por el mismo COVID-19.⁴

En marzo de 2020 ya existían 118,000 casos en 114 países y más de 4000 muertes; en este momento la OMS declaró al COVID-19 como una pandemia.^{1,3}

Hasta el momento de escribir este artículo (mayo de 2020) existían, según cifras oficiales, 184 países con casos de COVID-19 con 3 millones 986,119 casos confirmados y 278,817 fallecidos para una letalidad en todo el mundo de 6.99%.⁵

Cuba tiene prevalencia de casos positivos a COVID-19 de 2.6% (1783 muestras positivas) con letalidad que no sobrepasa 5% y donde se ha comprobado prevalencia de casos asintomáticos que ha variado de 20-50% desde que se reportara el primer caso positivo a COVID-19 en el país el 11 de marzo de 2020. En la provincia de Villa Clara se han reportado hasta la fecha 211 casos positivos, de ellos 136 son de la ciudad de Santa Clara que representan 64.4% de los casos en la provincia y 7.6% a nivel nacional.⁵

Las principales manifestaciones clínicas del COVID-19 han sido las respiratorias. Sin embargo, se han reportado síntomas gastrointestinales (SGI), como diarreas, náuseas y vómitos. Se cree que los síntomas gastrointestinales pudieran estar en relación con mecanismos ligados a la afectación hepática del SARS-CoV-2, como la translocación intestinal.⁶

Con este estudio retrospectivo realizado en un hospital dedicado al tratamiento de pacientes con COVID-19 se tiene como objetivo identificar la relación entre los síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes con esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo de carácter transversal efectuado en una muestra aleatoria de 52 pacientes diagnosticados con COVID-19 desde principios de abril a mayo de 2020 admitidos como asintomáticos en el Hospital Universitario Celestino Hernández Robau de la ciudad de Santa Clara perteneciente a la provincia de Villa Clara, ubicado en la región central de Cuba y dedicado exclusivamente durante la pandemia a la atención de este tipo de pacientes.

Para la selección de los casos se utilizaron los siguientes criterios:

Criterio de intencionalidad: paciente ingresado en el hospital con el diagnóstico de COVID-19.

Criterios de exclusión: paciente con afectación hepática o en tratamiento con fármacos hepatotóxicos anterior al estudio.

Criterios de salida: casos en los que en el expediente clínico faltara alguna de las variables previstas en el estudio; negativa del paciente a participar en el estudio.

Procedimiento

Se revisaron las encuestas epidemiológicas e historias clínicas de cada paciente en aras de obtener la información epidemiológica, clínica y de laboratorio más relevante de acuerdo con los objetivos del estudio.

La existencia de síntomas gastrointestinales (SGI) se consideró cuando el paciente tuvo diarreas



líquidas, semilíquidas o pastosas tres días antes del diagnóstico de COVID-19 o en su evolución clínica durante el ingreso al hospital tras el diagnóstico.

La afectación hepática se definió por la existencia de alteraciones en las determinaciones de laboratorio para la evaluación de la función hepática que se ordenan de rutina a los pacientes ingresados en hospitales cubanos, como: transaminasa glutámico pirúvica (TGP; valor normal: 7-40 UI/L), transaminasa glutámico oxalacética (TGO; valor normal: 10-40 UI/L), gamma-glutamyl transferasa (GGT; valor normal: 6-50 UI/L) y lactato deshidrogenasa (LDH; valor normal: 105-333 UI/L).

Para el diagnóstico de COVID-19 a todos los pacientes estudiados se les realizó la prueba de reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real (PCR por sus siglas en inglés) en raspados nasofaríngeos.

Todos los exámenes de laboratorio fueron realizados con el paciente en ayunas usando las técnicas habituales estandarizadas en los laboratorios clínicos del país.

Análisis y procesamiento estadístico de los datos

Para el análisis de la información se usó el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versión 17.0. Se utilizó el editor de textos Microsoft Word versión 2010 para la confección de la memoria escrita y la publicación de los resultados de la investigación.

Con el objetivo de establecer comparaciones entre valores medios se usó el estadígrafo t de Student. El umbral de significación usado fue de $\alpha = 0.05$. Se consideró significación estadística para todo valor de $p < \alpha$.

La construcción del modelo predictivo se realizó mediante la regresión logística binaria. Para

determinar el desempeño de las variables que conformaron el modelo se utilizó el método *backward*. La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se tomó como referencia una significación de 0.05 para decidir sobre su utilidad (si $p > 0.05$ el modelo es adecuado), lo que quiere decir que no hay diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo.

Con un gráfico ROC (en inglés, *Receiver Operating Characteristic*) se analizó el valor del área bajo la curva con intervalo de confianza de 95%.

Consideraciones éticas

En la investigación se cumplió con los principios éticos de las investigaciones en humanos recogidos en la Declaración de Helsinki.⁷ El diseño de esta investigación se discutió en el Consejo Científico y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital en el que se desarrolló el estudio.

RESULTADOS

El **Cuadro 1** expone una caracterización de la muestra de estudio. La edad media encontrada fue de 53.10 ± 20.48 años con predominio del grupo de edad de 40 a 60 años (38.4%) seguido del grupo de más de 60 años, que representó 34.6%.

En la muestra de estudio predominaron los pacientes del sexo masculino (51.9%) y los de color de piel blanca con 82.7%.

La **Figura 1** representa los síntomas gastrointestinales más frecuentes. La diarrea fue el síntoma gastrointestinal más frecuente en 30.8% de los casos, seguida por las náuseas en 19.2%. Ninguno de los pacientes tuvo síntomas severos de COVID-19 ni falleció.

Cuadro 1. Caracterización de la muestra

Variables	Media ± DE
Edad (años)	53.10 ± 20.48
Núm. (promedio)	
Grupo de edad	
18-39	14 (26.92)
40-60	20 (38.46)
Más de 60 años	18 (34.61)
Sexo	
Masculino	27 (51.90)
Femenino	25 (48.10)
Color de la piel	
Blanco	43 (82.70)
No blanco	9 (17.30)

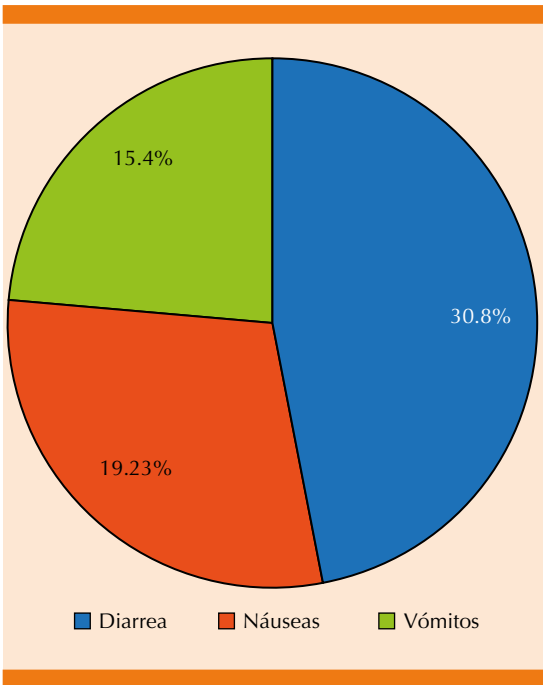


Figura 1. Distribución de síntomas gastrointestinales en la muestra de estudio.

El Cuadro 2 expone los valores medios de las determinaciones de laboratorio en relación con la existencia de síntomas gastrointestina-

les. Fue evidente la superioridad significativa de los valores medios de transaminasa glutámico pirúvica (TGP, $p = 0.000$) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO, $p = 0.03$) de los pacientes con síntomas gastrointestinales sobre los que no tuvieron ninguno. No ocurrió lo mismo para la gamma-glutamyl transferasa (GGT) y lactato deshidrogenasa (LDH, $p > 0.05$).

El Cuadro 3 muestra la asociación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática. El 38.4% de los pacientes tuvo elevación de las enzimas hepáticas estudiadas. De ellos, 70% reportó síntomas gastrointestinales ($\chi^2 = 6.25$, $p = 0.012$).

El Cuadro 4 presenta un modelo de regresión logística binaria en aras de determinar la relación entre la afectación hepática y la existencia de síntomas gastrointestinales.

De las cuatro determinaciones de laboratorio estudiadas, la determinación de la TGP fue la que tuvo un aporte significativo al modelo ($p = 0.004$), proponiendo que el aumento de la TGP estuvo ligado a la probabilidad de padecer síntomas gastrointestinales.

La Figura 2 muestra la curva ROC para el valor de la TGP en el modelo de regresión logística. El área observada bajo la curva es de 0.88, con significación asociada con el estadígrafo calculado de 0.000.

DISCUSIÓN

Con el objetivo de determinar la asociación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática se planteó la hipótesis de que los síntomas gastrointestinales de los pacientes estudiados al ingreso podrían estar relacionados con la afectación hepática provocada por el virus SARS-CoV-2.

**Cuadro 2.** Valores medios de las determinaciones de laboratorio en relación con la existencia de síntomas gastrointestinales

Determinaciones	Núm.	Media ± DE	t	IC95%	p
TGP					
Sin síntomas	22	23.18 ± 8.53	-4.39	12.31-29.45	0.000
Con síntomas	30	44.07 ± 21			
TGO					
Sin síntomas	22	26.91 ± 5.38	-2.21	0.86-17.31	0.031
Con síntomas	30	36 ± 18.60			
GGT					
Sin síntomas	22	45.64 ± 40.52	-1.84	2.91-54.30	0.07
Con síntomas	30	57.02 ± 57.02			
LDH					
Sin síntomas	22	317.05 ± 154.6	1.27	91.72-104.07	0.9
Con síntomas	30	310.08 ±186.17			

t: t de Student; IC95%: intervalo de confianza a 95%.

Cuadro 3. Relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática

	Existencia de síntomas		Total (núm.)	RPC (IC95%)	χ^2	p
	Sí n = 25 (48.1%)	No n = 27 (51.9%)				
	Núm. (%)	Núm. (%)				
Afectación hepática						
No	11 (34.4)	21 (65.6)	32	0.49 (0.28-1.85)	6.25	0.012
Sí	14 (70)	6 (30)	20			

RPC: razón de productos cruzados; IC95%: intervalo de confianza a 95%.

Cuadro 4. Determinaciones de laboratorio para evaluar afectación hepática y su relación con la existencia de síntomas gastrointestinales mediante un modelo de regresión logística binaria

Variables estudiadas		B	ET	Wald	gl	p	Exp (B)	IC95%	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	TGP	0.20	0.72	8.26	1	0.004	1.22	1.06	1.41
	TGO	0.02	0.35	0.45	1	0.50	1.02	0.95	1.09
	GGT	0.11	0.009	1.37	1	0.24	1.01	0.99	1.03
	LDH	0.00	0.003	0.23	1	0.87	1.00	0.99	1.00
	Constant	-7.27	2.5	8.40	1	0.004	0.001	-	-

^a Variables entradas: TGP, TGO, GGT, LDH.

IC95%: intervalo de confianza a 95%; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; GGT: gamma-glutamyl transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

χ^2 (prueba de Hosmer-Lemeshow) = 7.60 y p = 0.47.

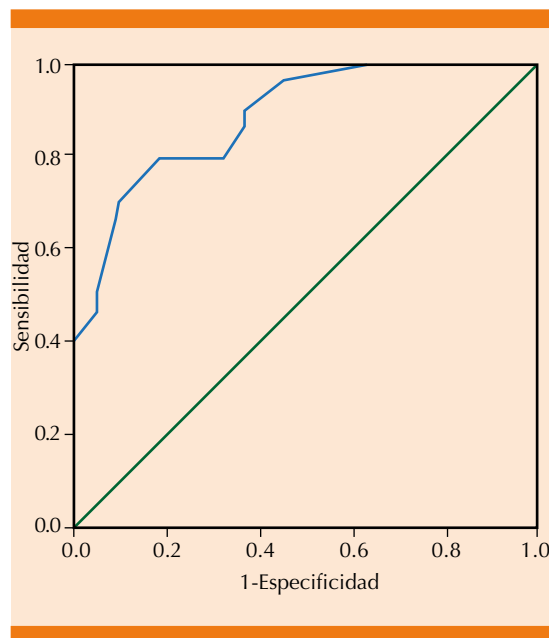


Figura 2. Curva ROC del valor de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en el modelo de regresión logística.

Desde que se comprobó en autopsias realizadas a pacientes que tuvieron la enfermedad que el virus puede encontrarse no solo en muestras de tejido de vías respiratorias sino también en el estómago, el intestino delgado, el páncreas y el hígado, se comenzó a prestar atención a las manifestaciones clínicas extrarrespiratorias de COVID-19. El descubrimiento del SARS-CoV-2 en muestras de heces fecales ha incrementado el estudio de este particular y según varios estudios, los síntomas gastrointestinales pueden estar presentes incluso en 25% de los casos de COVID-19.⁸ En nuestra casuística predominó la diarrea, que constituye el síntoma gastrointestinal más frecuentemente reportado también por otros autores.⁹

El daño hepático no es infrecuente durante el COVID-19. Alrededor de 15 a 45% de los pacientes pueden mostrar algún tipo de lesión hepática.^{10,11} Los resultados de nuestro estudio,

en los que 38.4% de los pacientes tuvo elevación de las enzimas hepáticas estudiadas, coinciden con lo anterior y superan a los de Chen y su grupo¹² que reportaron varios grados de daño hepático con elevación de las transaminasas y bilirrubina total en 28 y 18% de los casos, respectivamente.

Varios estudios han señalado que la afectación de la función hepática en pacientes con COVID-19 está en relación con varios mecanismos. Se ha planteado la teoría del ataque directo causado por el virus mismo al unirse a los receptores de la angiotensina 2 (ACE-2) presentes en el hígado.¹³⁻¹⁵

Otro de los mecanismos que relaciona la existencia de síntomas gastrointestinales y afectación hepática en este tipo de pacientes es la translocación intestinal provocada por la sepsis, que pudiera llevar al aumento de la permeabilidad de la pared intestinal donde juegan un papel fundamental los mecanismos de apoptosis celular a este nivel.¹⁶

En nuestro estudio fue evidente el aumento significativo de los valores medios de las determinaciones de laboratorio estudiadas para indicar afectación hepática en los individuos con síntomas gastrointestinales sobre los que no los manifestaron. De igual manera, existe asociación entre los pacientes con afectación hepática y síntomas gastrointestinales.

Entre las enzimas hepáticas, la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) ha sido la más estudiada en los pacientes con COVID-19, con elevaciones principalmente de carácter leve en la mayoría de los pacientes junto con la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina y albúmina. Cuando estas elevaciones han sido moderadas a severas la bibliografía consultada reporta correlaciones positivas con la severidad de la infección, así



como con mayor posibilidad de ingresos en sala de terapia intensiva.^{17,18}

En este trabajo el valor de la enzima hepática TGP resultó un predictor significativo de la existencia de síntomas gastrointestinales, lo que ayudó a probar la hipótesis central de este trabajo acerca de la relación entre la afectación hepática provocada por el virus SARS-CoV-2 y los reportes de síntomas gastrointestinales en los pacientes estudiados.

En aras de suprimir el efecto de confusión de las reacciones adversas y la hepatotoxicidad potencial de los medicamentos antivirales prescritos en los esquemas terapéuticos en COVID-19,¹⁹ las determinaciones de laboratorio estudiadas se realizaron antes de comenzar con ese tratamiento o en un tiempo menor de 24 horas desde su inicio.

Otro de los mecanismos implicados en la afectación hepática en el COVID-19 es la inflamación sistémica con aumento de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias que incluyen la interleucina (IL) 1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, sobre todo en etapas tardías de la infección por el SARS-CoV-2 y en pacientes con síntomas severos.^{13,20} En nuestro trabajo todos los pacientes tuvieron síntomas ligeros. No hubo ingresos en terapia intensiva ni fallecidos.

Teniendo en cuenta lo anterior no es desacertado pensar que los resultados de este trabajo demuestran la plausibilidad de que los síntomas gastrointestinales se relacionan con la elevación de las enzimas hepáticas a consecuencia de la infección por el virus causante del COVID-19.

Aunque serán necesarios más estudios con un número superior de variables para demostrar fehacientemente la afirmación anterior, este trabajo ratifica la importancia de las determina-

ciones, sobre todo las iniciales, de las enzimas hepáticas indicadas de rutina en las primeras horas del ingreso con vistas a estratificar clínicamente a los pacientes buscando datos clínicos como los síntomas gastrointestinales que en no pocas ocasiones se pasan por alto ante una enfermedad que ha sido etiquetada desde sus inicios como de causa respiratoria.

De acuerdo con la bibliografía consultada, este trabajo es el primero de su tipo que se realiza en nuestro medio en pacientes ingresados por COVID-19 en un hospital del centro de Cuba.

Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra usado constituye una limitación del estudio en cuanto a la potencia estadística, que es baja, aunque la precisión estadística obtenida fue adecuada. Se necesitarán estudios ulteriores con mayores tamaños de muestra y mayor cantidad de variables a estudiar para ratificar los resultados de esta investigación.

CONCLUSIONES

Hubo relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en los pacientes estudiados con COVID-19.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses. A statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
4. World Health Organization. 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
5. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Conferencia de Prensa. Cubadebate. Lunes 11 de mayo de 2020; Noticias de Salud.
 6. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
 7. ISCIII: 64ª Asamblea General. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza, Brasil: ISCIII; 2013. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fdevaluacion/fdevaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
 8. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: Is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (4): 335-7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
 9. Chen J, Zhu H, Wang D, Zheng Y, Xu J, Zhu G, et al. Clinical features of stool SARS-CoV-2 RNA positive in 137 COVID-19 patients in Taizhou, China. *SSRN Elec J* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3551383
 10. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
 11. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 12. 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
 13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, et al. SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-1966. DOI: 10.1056/NEJMoa030781
 14. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, Yuen KY, Sung JJ. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011-1017. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01215-0
 15. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-637. DOI: 10.1002/path.1570
 16. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 335-337. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
 17. Xu L, Liu J, Lu M, Yang M, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020. doi: 10.1111/liv.14435
 18. Chan H, Kwan A, To K-F, et al. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (14): 2148-2153. doi: 10.3748/wjg.v11.i14.2148
 19. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8: e17.
 20. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8: e17 [PMID: 32185369]

Quimara[®]-1

Imiquimod

Inmunomodulador en el tratamiento de las verrugas por VPH ¹

- Imiquimod, primera línea de tratamiento para verrugas por virus de Papiloma Humano ¹
- Desaparece progresivamente las verrugas, su efecto se asocia a la producción de interferones ²
- Evita métodos invasivos como Crioterapia y Electrocauterización ³
- Inhibe la replicación viral ²



Devuelve la confianza a su paciente

1. Yuana, J, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS. 2018, VOL. 14, NO. 7, 1815-1819

2. Diamantis, M.L., et al. Safety, Efficacy & Recurrence Rates of Imiquimod Cream 5% for Treatment of Anogenital Warts. Skyn Teraphye. 2009;14(5):1-3.

3. Wagstaff A. and Perry C. Topical Imiquimod. A Review of its Use in the Management of Anogenital Warts, Actinic Keratoses, Basal Cell Carcinoma and Other Skin Lesions. Drugs 2007; 67 (15): 2187-2210.

Reg Núm 015M2010 SSA IV Aviso de publicidad: 203300202C0576

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





Enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez, México, migración y pobreza. Investigación preliminar 2019

Chagas disease in Ciudad Juarez, Mexico, migration and poverty. Preliminary research 2019.

Luis Rauda-Esquivel,¹ José Luis López-Arroyo,² Dalila Armida Castillo-Gamboa,³ Sandra Graciela Benítez-Martínez,⁴ Eduardo Pérez-Eguía,^{†5} Alejandro Martínez,⁶ Joel Aguilar-Granados,⁷ Paz María Salazar Schettino⁸

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Chagas es causada por el parásito flagelar y microscópico llamado *Trypanosoma cruzi*. Es principal epidemia en la población de Sudamérica.

OBJETIVO: Conocer la frecuencia de la enfermedad de Chagas en donadores asintomáticos, voluntarios de donación de productos sanguíneos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo observacional, en el que se seleccionaron donadores sanguíneos voluntarios en los Hospitales 35 y 66 del IMSS, de Ciudad Juárez, Chihuahua, en el periodo de junio-diciembre, 2011 a enero-junio, 2012. Se obtuvo la historia clínica y un reporte del examen físico de los donadores con el consentimiento informado.

RESULTADOS: De ambos hospitales se obtuvieron 7000 muestras. Del total de las pruebas de sensibilidad en ambos hospitales del IMSS se obtuvieron 43 positivas y con el apoyo de la UNAM se analizaron inicialmente un total de 10 muestras al azar de ese grupo (que fueron positivas en la prueba de sensibilidad). De las 10 muestras que estudió la UNAM se confirmaron mediante las pruebas de ELISA indirecta DO y de inmunofluorescencia indirecta 3 casos intensamente positivos para ambas. Dos casos más se situaron en zona gris. Cuatro fueron positivos para ambas pruebas, pero con títulos muy bajos.

CONCLUSIONES: Esta investigación señala los primeros casos confirmados en la población fronteriza de Ciudad Juárez, Chihuahua, en un estudio de donadores sanguíneos voluntarios. Esta observación demanda mayor conocimiento de la distribución de la enfermedad en el estado, que por su situación geográfica es de fundamental interés público en la epidemiología internacional.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*.

Abstract

BACKGROUND: Chagas disease is caused by the flagellate and microscopic parasite called *Trypanosoma cruzi*. It is a major epidemic in the population of South America.

OBJECTIVE: To know the frequency of Chagas disease in asymptomatic donors, volunteers of donation of blood products.

MATERIAL AND METHOD: A prospective observational study in which voluntary blood donors were selected in Hospitals 35 and 66 of the IMSS, Ciudad Juarez, Chihuahua in the period from June-December, 2011 to January-June, 2012. The clinical history and a report of the physical examination of the donors were obtained with the informed consent.

RESULTS: Seven thousand samples were obtained from both hospitals. Of the total sensitivity tests in both IMSS hospitals, 43 positive tests were obtained and with the support of the UNAM a total of 10 random samples from this group were analyzed (which were positive in the sensitivity test). Of the 10 samples that UNAM studied, 3 cases intensely positive for both were confirmed by indirect ELISA and indirect im-

¹ Internista. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

² Hematólogo, Hospital General de Zona núm. 35, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

³ Doctora en Ciencias. Hospital Regional de Especialidades núm. 66, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Universidad Autónoma de México (UNAM).

⁴ Doctora en Ciencias y QBP. HG Regional Especialidades núm. 66, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

⁵ Doctor en Ciencias Genómicas y Médico Veterinario Zootecnista, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

⁶ Doctor en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

⁷ Hospital General de Zona núm. 35, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

⁸ Doctora y Maestra en Ciencias, Departamento de Microbiología y Parasitología, UNAM.

Recibido: 1 de agosto 2019

Aceptado: 1 de julio 2020

Correspondencia

Luis Rauda
luisrauda45@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rauda-Esquivel L, López-Arroyo JL, Castillo-Gamboa DA, Benítez-Martínez SG y col. Enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez, México, migración y pobreza. Investigación preliminar 2019. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 641-651. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4627>

munofluorescence tests. Two more cases were in the gray zone. Four were positive for both tests, but with very low titers.

CONCLUSIONS: This research shows the first confirmed cases in the border town of Ciudad Juárez, Chihuahua, in a study of blood donors. This observation demands for greater knowledge of the distribution of the disease in the state, which by its geographical location is of fundamental public interest in international epidemiology.

KEYWORDS: Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Chagas, descubierta en la Selva de Minas Gerais, Brasil, hace más de un siglo, es causada por el parásito microscópico y flagelar *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) generalmente transmitido en la picadura del vector Hemíptera Reduviidae, o por vía sanguínea en la transfusión de sangre contaminada, por vía oral en la ingesta directa del parásito, por vía transplacentaria y a través de trasplante de tejidos infectados o en accidentes de laboratorio.

T. cruzi tiene gran variabilidad intraespecífica en el aspecto bioquímico, inmunológico, genético y biológico, por ello, las poblaciones que circulan se han clasificado en dos linajes, TC-I y TC-II, y este último en cinco subgrupos, que difieren en su distribución y en las características clínicas y epidemiológicas. Los estudios de caracterización biológica permiten conocer el comportamiento de una cepa en un modelo animal y de esa forma se intenta comprender el cuadro clínico que ocasiona en el hombre (las más frecuentes especies de triatomas identificadas, ocasionalmente, en el estado de Chihuahua son: *T. recurva*, *T. rubida*, *T. longipennis*, *T. gerstaeckeri*, *T. dimidiata*, *T. rodniusproulxii*, *T. astronylus megistus*, *T. pallidipennis*).

El padecimiento ocurre por infestación multisistémica, el parásito en etapas sucesivas ataca la piel o las mucosas con gran reacción inmunolinfática, después invade al sistema nervioso autónomo

periférico y central hasta que finalmente, transformado en un amastigote, anida y destruye las fibras del músculo cardíaco, el esófago o el colon. Se manifiesta en los niños y en población con déficit inmunológico como un padecimiento agudo y mortal (genéticamente TC-I). Afecta también como un padecimiento crónico más frecuente en los adultos jóvenes, en quienes puede observarse asintomático o de muy lenta evolución, pero destructivo, hasta causar la muerte, la variedad de su existencia ha señalado que puede invadir al huésped y finalmente no causar daños aparentes, (esto se atribuye a los casos infestados con categoría genética de tipo TC-I).

El padecimiento es importante en América del Sur, aunque está presente en todo el continente americano siendo una prueba de la teoría de Gondwana y la división continental de la tierra (en África existe *Trypanosoma gambiense* transmitido por la mosca tsé-tsé).

Se tienen reportes de momias en Nuevo México (Valle del Río Grande, Estados Unidos) de 1000 años de antigüedad que eran portadoras de tripanosomas en el megacolon de las mismas, causa posible de su muerte. La importancia de estos conceptos radica en que el mal de Chagas se ha extendido en todo el mundo desde hace miles de años y es una creciente amenaza a la salud pública.

En México en los estados del sur y en las regiones costeras se han reportado numerosos casos,



pero en el norte típicamente la enfermedad ha sido olvidada; en 2005 se realizó una encuesta nacional de los Bancos de Sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social que mostró casos positivos a la prueba de sensibilidad en Ciudad Juárez y en Chihuahua capital, similar a lo ocurrido en otros estados norteños, como Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila y Baja California.

Algunos investigadores han observado que el ciclo vital de *T. cruzi* comprende tres formas: tripomastigote, epimastigote y amastigote, se reconocen por la posición del cinetoplasto en relación con el núcleo.

El insecto vector porta en su intestino al parásito en forma de epimastigote, luego éste pasa al recto, en donde se transforma en tripomastigote metacíclico; en ese momento puede ocurrir la transmisión al huésped mamífero por el vector, ya que luego de la ingestión de sangre, el insecto defeca sobre la piel y los tripanosomas que porta son expulsados con las heces, éstos se introducen por la herida de la picadura o la solución de continuidad dérmica en el rasgado o también pueden invadir al través de las membranas.

En el interior de las células del huésped, el tripanosoma adquiere la forma de amastigote y se transforma nuevamente en tripomastigote y circula en el torrente sanguíneo, iniciando un nuevo ciclo de reproducción del parásito si otro insecto vuelve a picar al mamífero huésped.

Entre otros huéspedes se han observado: aves, roedores, gatos, perros, caprinos, bovinos, armadillos, serpientes y lagartijas.

El triatoma tiene una gran cantidad de especies, pero hay nueve de importancia en México. La especie *T. rangeli* es destruida en la invasión intestinal del triatoma y por ello se supone que no causa enfermedad en el hombre; no obstante,

hay investigaciones en proceso que tratan de demostrar su potencial riesgo (**Figura 1**).

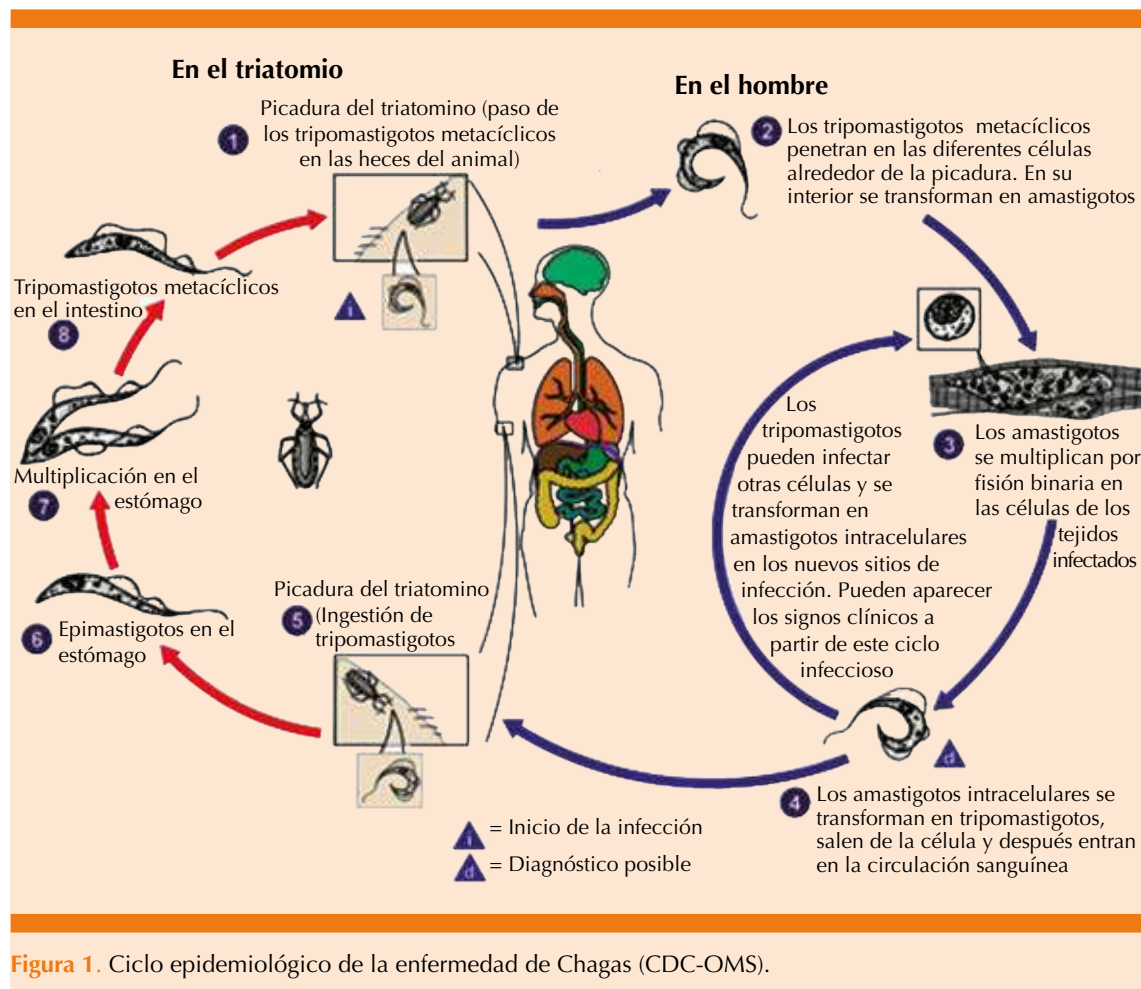
En Chihuahua ocasionalmente se han colectado diversos triatomas y se ha descrito un incidente de sus picaduras en mineros que trabajan en Urique (un poblado al sur del estado), pero no se confirmó la evolución de la enfermedad. Los roedores en Monterrey son portadores del parásito *T. cruzi*, con prevalencia de 40% para las ratas de campo, destacan en particular las especies *R. norvegicus* (rata parda de campo) que se encuentran en la parte central y norte del Valle de México hasta las montañas de Colorado en Estados Unidos y *R. rattus* (rata negra), forma urbana de este roedor, que son responsables de transmitir no solo a *T. cruzi*, sino a otros causantes de graves padecimientos, los roedores tienen gran poder de adaptación, supervivencia y reproducción con mayor riesgo potencial como agentes transmisores.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional, en el que se seleccionaron donadores sanguíneos voluntarios en los Hospitales 35 y 66 del IMSS, de Ciudad Juárez, Chihuahua, en el periodo de junio-diciembre, 2011 a enero-junio, 2012. Se obtuvo la historia clínica y un reporte del examen físico de los donadores, con el consentimiento informado de acuerdo con la NOM-003-SSA2-1993 (y las reformas en Norma Oficial Mexicana -253-SSA1-2012). Luego se hizo el registro ante el comité de ética de las unidades y así se analizaron por el sistema ELISA indirecto DO.

RESULTADOS

Del Hospital General de Zona núm. 35 se obtuvieron 3400 muestras y del Hospital Regional de Especialidades núm. 66, 3600 muestras, para un total de 7000 muestras de ambos hospitales.



Del total de las pruebas de sensibilidad en ambos hospitales del IMSS se obtuvieron 43 positivas y con el apoyo de la UNAM se analizaron inicialmente un total de 10 muestras al azar de ese grupo (que fueron positivas en la prueba de sensibilidad).

De las 10 muestras que estudió la UNAM se confirmaron mediante las pruebas de ELISA indirecta DO y de inmunofluorescencia indirecta 3 casos intensamente positivos para ambas. Dos casos más se situaron en zona gris. Cuatro fueron positivos para ambas pruebas, pero con títulos muy bajos.

De acuerdo con lo anterior se envió el informe al sistema de epidemiología local para el seguimiento y tratamiento de los donadores positivos (son casos asintomáticos que potencialmente tienen buen pronóstico para su tratamiento).

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN Y DISCUSIÓN

El mal de Chagas en Ciudad Juárez no es una enfermedad desconocida por la epidemiología y los clínicos, pero sí olvidada, en contraste, es negada en los medios de información a pesar de la evidencia que demuestra su existencia en el estado de Chihuahua.



Un estudio realizado en el Banco de sangre de El Paso, Texas (*United Blood Service*, UBS), en 10,000 pruebas solo tiene informe de un resultado positivo, pero no describe qué tipo de pruebas realizó, esto es motivo de controversias pues la baja reactividad no confirma la enfermedad y aun es posible que se obtengan resultados positivos de reacciones cruzadas como en la leishmaniasis.

En México, un informe indica que más de 1.5% de la sangre para transfusión está contaminada con el agente etiológico de la enfermedad de Chagas; 2,068,500 individuos están infectados y la incidencia es cercana a 71,000/año.

La mortalidad global por la enfermedad de Chagas se estima entre 15,000 y 62,000 personas/año y casi 1000 de los fallecimientos corresponden a menores de cinco años de edad. La estimación refiere que existen 21.6 nuevos casos por día debido principalmente a la ausencia de intervenciones de control. Debido a que 30% de estas nuevas infecciones causarán lesiones cardíacas crónicas que requerirán tratamiento de apoyo, el costo anual sería de alrededor de 2000 millones de dólares, si todas las personas infectadas recibieran el tiempo de consulta y el tratamiento requeridos.

Es preocupante la alta incidencia de pruebas de sensibilidad positiva referidas en nuestro reporte que demuestran prevalencia de 0.614, que es el doble de la media nacional identificada de 0.3.

Los tres casos con doble prueba intensamente positiva son casos confirmatorios según el criterio de la Organización Mundial de la Salud.

Los casos con ambas pruebas positivas pero de baja reactividad fueron 4 y se consideran en zona gris y requieren prueba de PCR por genética por ser sospechosos de la enfermedad.

El resto, que son tres casos reiteradamente positivos a las pruebas de sensibilidad, requieren descartar la posibilidad de otros parásitos de la familia Kinetoplastida e incluso de tuberculosis.

Es notable en este estudio que la mayor proporción de casos corresponde a personas nacidas y radicadas en Ciudad Juárez con 25 casos, lo que significa que los juarenses enfermos son casos autóctonos y la proporción de migrantes internos del país también es alta (**Cuadros 1 a 3**).

El estudio demuestra que todas las muestras positivas a la prueba de sensibilidad deben estudiarse exhaustivamente hasta concluir el diagnóstico.

Los médicos, incluidos los veterinarios, deben estar informados de la existencia de este

Cuadro 1. Reporte interinstitucional de casos confirmados de la enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez, IMSS-UNAM-UACJ, 2014

Núm	Examen: ELISA DO (indirecta)	Examen:
		inmunofluorescencia
		(indirecta)
1	0.034	Negativa
2	0.257*	01:32
3	0.265*	01:32
4	0.008	Negativa
5	0.236*	0.064
6	0.015	Negativa
7	0.001	Negativa
8	0.001	Negativa
9	0.007	Negativa

Según criterios de la OMS dos pruebas serológicas = positiva

Títulos de corte:

ELISA indirecta (D.O.490 nm): positivo* = ± 0.180 (DO)

Zona gris ≥ 0.160 A + 0.179

Negativo ≥ 0.160

Inmunofluorescencia: positivo = 1:32

Cuadro 2. Infectados por enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Hospital General de Zona 35 y Hospital de Especialidades 66 del IMSS

Lugar de origen	Residencia en Ciudad Juárez, promedio por año (2019)	Total de casos
Ciudad Juárez	25	25
Chihuahua	5	4
Durango	4	2
Coahuila	6	2
Veracruz	6	2
Chiapas	3	2
Sinaloa	2	2
Mexicali, Baja California	1	1
Sonora	4	1
Michoacán	2	1
Tamaulipas	4	1

Cuadro 3. Migración interna de la población estudiada. Grupos por edad y sexo de casos infectados por Chagas en el HGZ 35 y HE 66, IMSS, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Edad mínima	18
Edad máxima	56
Mujeres	11
Hombres	32
Total	43

padecimiento porque en los diagnósticos de cardiomiopatía dilatada o arritmias cardíacas diversas, *sin causa definida*, así como megacolon, obstrucción intestinal, accidentes vasculares cerebrales (9 a 15%) y acalasia deberán considerar la posibilidad de enfermedad de Chagas hasta confirmarla o descartarla.

Es importante señalar que, de confirmarse estos casos, toda la familia y convivientes, incluidos los animales domésticos, deben ser estudiados.

El triatomino se ha observado en Chihuahua en diferentes zonas, es necesario hacer más estudios

entomológicos de su ubicación porque las diferentes especies transmiten y causan diferentes cuadros de la misma enfermedad.

Se ha demostrado que los marsupiales, los roedores, en particular la rata de campo (neotoma) y *R. rattus*, y los perros, según Fernández y Kjos, son un reservorio importante de *T. cruzi* y también de la permanencia del triatomino en los estados del norte de México y desde California a Florida en Estados Unidos (**Figura 2**). Se conocen hoy más casos en humanos y se sabe que existen otros olvidados o mal diagnosticados, como ocurrió con un receptor de transfusión de plaquetas infectadas con tripanosomas en Estados Unidos, el enfermo estaba en tratamiento por mieloma múltiple y tres meses después de la transfusión inició el cuadro clínico, hasta entonces pudo diagnosticarse.

Asimismo, en estas especies la transmisión no es solamente al través de las picaduras de la chinche en ellos, la ingesta de los huéspedes portadores del triatoma es potencialmente infectante; debe recordarse la posibilidad de contaminación del agua porque se ha observado

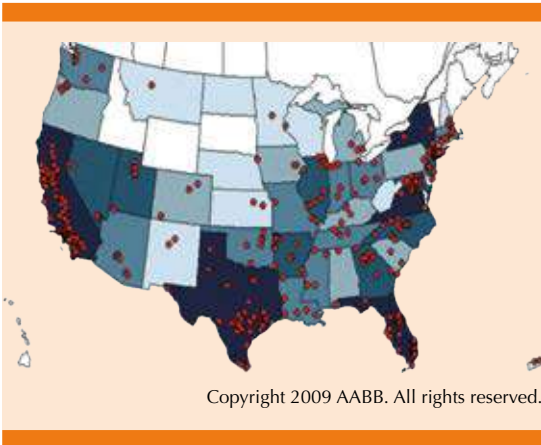


Figura 2. Casos de enfermedad de Chagas en Estados Unidos.
Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005033.g001>



que los pozos pueden ser afectados por estas especies, como ocurrió en un rancho de Texas.

La enfermedad de Chagas se ha observado en Texas y Arizona en varios estudios de Kjos (CDC) y de Siedman en Pima (Universidad de Arizona, Tucson, Estados Unidos), respectivamente, confirmando la existencia de triatomas infectados con casos en perros e incluso en seres humanos, el número parece ir en aumento, demostrando que en los procesos históricos se han olvidado casos que no fueron exhaustivamente estudiados.

La migración en la frontera se observa como un asunto cotidiano, pero el fenómeno es cambiante en lo social y en lo ambiental. Desde hace más de 9000 años la enfermedad de Chagas está presente desde Texas y Nuevo México hasta la Patagonia; al fondo de esas perspectivas están la pobreza y la inequidad como generadoras de la enfermedad.

El migrante hoy, particularmente en América, viaja de la Patagonia al norte, destacando Centroamérica, donde Honduras, El Salvador y Guatemala son los países de mayor expulsión (migración externa); México participa del problema, desde sus estados sureños los migrantes mexicanos (migración interna) se trasladan territorialmente hasta Baja California, Chihuahua y Tamaulipas movilizandolos riesgos hacia el norte; la agravante más notable en la actualidad ocurre cuando más de 45,000 niños, solos, sin su familia o sus padres, están detenidos en centros de la Patrulla Fronteriza de Estados Unidos para ser deportados, a pesar de reunir todas las características de refugiados, en contraposición con los acuerdos de la ONU, la FAO y la ley de refugiados.

La mayoría de los migrantes latinoamericanos caminan de regreso, a través de México, trasladando sus enfermedades, la pobreza y su

agobiante carga de esperanzas y desigualdades. Sus aflicciones tienen una larga historia que se observa típicamente en el **Cuadro 4**.

Los factores que condicionan el futuro de ciertas trayectorias migratorias pueden resumirse en cuatro posibilidades:

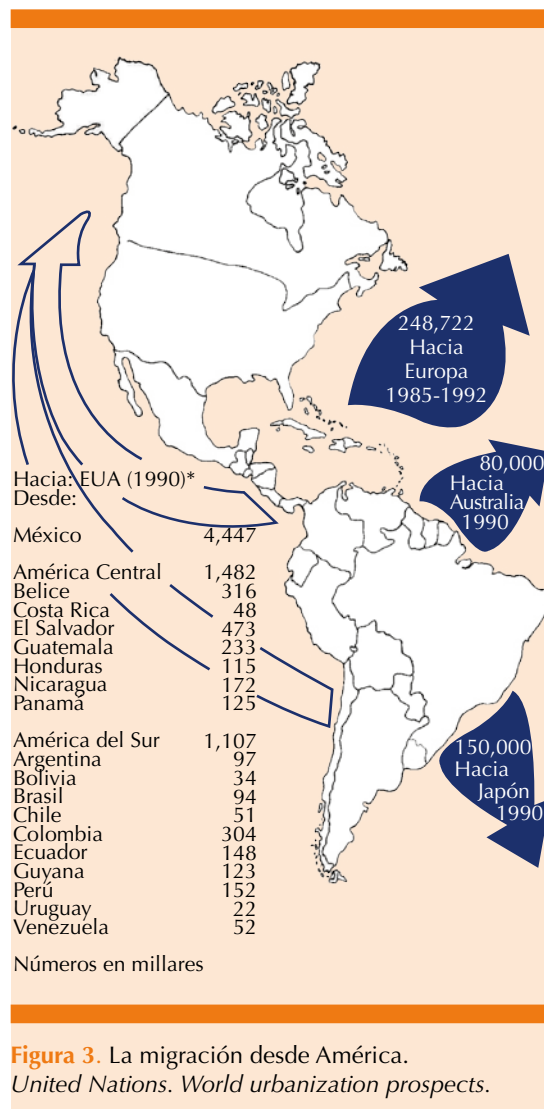
1. Posibilidad de una ruptura del sistema internacional que procura masivos desplazamientos de población (observándose incremento global y continental).
2. Cierre total de fronteras (difícil de justificar y de practicar, pero se construyó el muro al sur de Estados Unidos).
3. Que Estados Unidos proponga políticas de empleo según contratos temporales (tratando de evitar la presencia masiva de extranjeros).
4. Posibilidad, que parece la más real: que la inmigración hacia Estados Unidos continúe, pues subsisten las razones originarias que las provocaron y que incitan a los futuros emigrantes a tomar el mismo camino que sus predecesores.

La sociología proyecta que la enfermedad seguirá migrando al norte, motivo del interés de este estudio inicial en Ciudad Juárez (**Figura 3**).

Ciudad Juárez está situada a 1200 metros sobre el nivel del mar; las colonias suburbanas se extienden y multiplican, invadiendo los terrenos del desierto y las zonas ejidales de la agricultura

Cuadro 4. Preocupaciones y perspectivas de los migrantes

Norte	Sur
Lo conocido	Lo desconocido
Estabilidad demográfica	Los innumerables
Sedentarios	Nómadas y refugiados



del Valle de Zaragoza, se convirtieron así en zona de riesgo.

La fauna, la humedad del río Bravo, con las basuras y el follaje, en presencia del clima extremoso cálido, se han relacionado con la existencia del triatomino, como demostró Kjos en su trabajo de tesis; este trabajo también demostró que Texas comparte una amplia zona ecológica de diversos riesgos con varios estados nortños de México (**Figura 4**).



Figura 4. Distribución de la rata Neotoma en Norteamérica: vector relacionado con *Trypanosoma cruzi*. Tesis, 1980: Universidad Autónoma de Nuevo León.

Más de 1500 millones de personas (uno de cada cinco habitantes del planeta) sigue viviendo en zonas afectadas por conflictos y fragilidades. Posterior al conflicto a menudo se plantean múltiples problemas como los desplazamientos internos de población, los flujos de refugiados, la propagación de enfermedades infecciosas, la falta de acceso a alimentos, a una vivienda, surgiendo la precariedad de las condiciones socioeconómicas y la destrucción del tejido social. La inestabilidad política, la privación socioeconómica y la violencia permanente suponen amenazas para casi todos los aspectos de la seguridad humana, incluida la salud.

La migración internacional se convierte en inmigración o emigración, dependiendo en cómo el país de destino o país de origen sea considerado. Existen dos direcciones involucradas en la suma total de la gente que se desplaza de un lugar a otro, por ejemplo, flujo migratorio, flujo hacia fuera o emigración y flujo hacia adentro o inmigración.



La enfermedad en lo ambiental no reconoce fronteras. Hoy en el tema de la migración, la información clara y oportuna para el cuidado y la atención de la salud es un asunto de interés público internacional, no solo en lo sanitario sino en el aspecto de seguridad. Para el caso mexicano, la propuesta de eliminar cualquier detención de migrantes y el envío a centros de detención migratoria es congruente con el propósito de evitar aglomeraciones y focos de infección.

Se ha observado reiteradamente que la enfermedad de Chagas está mayormente concentrada en Sudamérica, pero está documentada la existencia del vector y la enfermedad en todo el continente americano. Está reportado que la distribución de la enfermedad está evolucionando a nivel global, esta investigación inicial ha demostrado que en la frontera de Ciudad Juárez, México-El Paso, Estados Unidos, existen casos confirmados y casos con reactividad positiva para las pruebas de detección de residentes autóctonos y de inmigrantes con la enfermedad de Chagas, por lo que es indispensable ampliar la investigación para conocer ampliamente las condiciones que favorecen la existencia de la enfermedad.

La epidemiología con respecto de la enfermedad de Chagas en Ciudad Juárez requiere:

1. Establecer puestos de observación epidemiológica en la zona fronteriza para apoyar la vigilancia epidemiológica institucional y el desarrollo de las tecnologías para la detección y manejo de la enfermedad de Chagas.
2. Estudiar y tratar a los enfermos haciendo la confirmación diagnóstica, luego hay que realizar estudio de convivientes en las viviendas para determinar las vías y fuentes de contagio para luego erradicar las fuentes de transmisión de la enfermedad.

3. Las autoridades sanitarias deben vigilar que se cumpla con la ley de salud y lo establecido en las modificaciones de las normas sanitarias para el manejo de la sangre y su transfusión, así como de los trasplantes de tejidos.
4. Las instituciones y el sistema de salud deben mejorar la tecnología del diagnóstico de Chagas, se requiere que la prueba de sensibilidad sea reportada con titulación, no solo con el veredicto de positivo o negativo, pues entre más alto el título, más confiabilidad existe en los exámenes de detección, enseguida debe establecerse un diagnóstico de confirmación por inmunofluorescencia o por PCR, ambas son de alto grado de certeza.
5. Los médicos, incluidos los veterinarios, así como el equipo de salud deben capacitarse para hacer los estudios necesarios de este padecimiento.
6. Todas estas estrategias son válidas para el estado de Chihuahua como prioridad de atención, pero pueden ser necesarias en el resto del país según las condiciones de cada entidad.
7. El diagnóstico por estudios genómicos es necesario para la confirmación de la enfermedad en los casos clínicos y para estudiar cuál es el triatoma infectante, el interés es para la biología humana y para la zoología.

Este trabajo no tiene conflictos de interés, se realizó con la participación interinstitucional, con procedimientos clínicos cotidianos, respetando la bioética y los derechos humanos de los enfermos, mediante el consentimiento informado y registrado de acuerdo con las normas vigentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Reyes A, Pickering-Lopez JM. Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years-A Review. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2006; 101 (4): 345-354. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000400001>
2. Salazar Schettino PM, Marín y López RA. Manual para el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi*. UNAM, 2006.
3. Ramsey JM, Tello López A, Pohls JL. Iniciativa para la vigilancia y el control de la enfermedad de Chagas en la República Mexicana. 1ª ed. INSP, SSA, 2003.
4. Hernández R. Biogénesis ribosomal en *Trypanosoma cruzi*. Gaceta Biomédicas 2015; 11-12.
5. Martínez J. Aumentan los casos de adolescentes con VIH Sida, advierte la Secretaría de Salud: El Diario | Jueves 18 Septiembre 2014.
6. Rosas F, Vanegas D, Cabrales F. Enfermedad de Chagas. 1ª ed Soc Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
7. Leiby DA. Prospective evaluation of a patient with *Trypanosoma cruzi* infection transmitted by transfusion. N Engl J Med 1999; 341: 1237-1239, DOI 10.1056/NEJM1999101434116158
8. <http://www.Source: AABB Biovigilance program, as of September 24, 2009>.
9. Dias JP, Bastos C, Araújo E, Mascarenhas AV, Martins Netto E, Grassi F, Silva M, Tatto E, Mendonça J, Araújo RF, Shikanai-Yasuda MA, Aras R. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission: Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41 (3): 296-300. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000300014>
10. Barreto-de-Albuquerque, Silva-dos-Santos, Pérez AR, Berbert LR, de Santana-van-Vliet E, Farias-de-Oliveira DA, Moreira OC, Roggero E, de Carvalho-Pinto CE, Jurberg J, Cotta-de-Almeida V, Bottasso O, Savino W, de Meis J. *Trypanosoma cruzi* infection through the oral route promotes a severe infection in mice: new disease form from an old infection? PLoS Negl Trop Dis 2015; 9 (6): e0003849. doi: 10.1371/journal.pntd.0003849.
11. Enfermedad de Chagas OPS/OMS información general. 14 de abril 2014.
12. Dirección de las Enfermedades transmitidas por vector. Secretaría de Salud en México. <http://www.Situación de la enfermedad de Chagas en México 2005>.
13. García Zamora R, Gainza P. Economía, migración y política migratoria en Sudamérica: Avances y desafíos. Migr Desarrollo 2014; 12 (23) Zacatecas.
14. Fernández. Distribución de la rata Neotoma en Norteamérica: vector relacionado con el *Triatoma cruzi*. Tesis. Universidad Autónoma de Nuevo León, 1980.
15. SSA. Taller Nacional para la Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas en México, 2006.
16. American Trypanosomiasis: Center for Food Security and Public Health (CFSPH) and Institute for International Cooperation in animal biologics, IOWA State University. College of Veterinary Medicine.
17. Novelo-Garza BA, Benítez-Arvizu G, Peña-Benítez A, Galván-Cervantes J, Morales-Rojas A. Detección de *Trypanosoma cruzi* en donadores de sangre. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010; 48 (2): 139-144.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
19. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, (Reformas) para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
20. Licón Trillo A. Infección de triatoma Recurva por *Trypanosoma cruzi* en un campo minero de Urique, Chihuahua (México). RES-PYN. Revista de Salud Pública y Nutrición 2006; 7 (3).
21. Dr. Ángel Licón -"No existe el mal de Chagas aquí"- OEM. El Heraldo de Chihuahua: Internet. <http://www.oem.com.mx/esto/notas/n796816.htm>; 2 de agosto 2008.
22. Prof. Nelson López Eyzaguirre: Protozoarios parásitos: Facultad de Ciencias Laboratorio de Biología de Parásitos, Universidad de los Andes (enero, 2003) www.ciencias.ula.ve/biolprot/pinfbp.html
23. Trypanosomatidae. Biología: Protozoarios parásitos, 11 de enero, 2001.
24. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira Paleo LF. Parasitología de la enfermedad de Chagas - Una revisión. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104 (Supl. 1). <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000900004>
25. Suárez N, Cabrera R, Cartagena L, Ayaquil R. Características biológicas de una cepa de *Trypanosoma cruzi* en un modelo murino y análisis de supervivencia. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2009; 26 (2).
26. Reinhard K, Michael Fink T, Skiles J. A case of megacolon in Rio Grande Valley as possible case of Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98 (Supl. I): 165-172. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762003000900025>
27. Kjos S. Biogeography and variation of triatomine Chagas Disease vector and *Trypanosoma cruzi* isolate from Texas: Office of Graduates Studies of Texas A&M, University of Texas, School of Public Health, 2007; 23-88.
28. Rey J, Kobylinski J, Rutledge Connolly R. La trypanosomiasis americana - Mal de Chagas. Florida University.
29. Schmuñis G (OPS). Riesgo de la enfermedad de Chagas a través de las transfusiones en las Américas. Rev Medicina (Buenos Aires) 1999; 59 (Supl. II): 125-134: Problemática de la enfermedad de Chagas (Simposio internacional. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, 19-20 de abril 1999).
30. Reisenman C. La infección de las Vinchucas con *Trypanosoma cruzi* en Tucson, Arizona, US. Emerg Infect Dis CDC 2010; 16 (3).



31. Checa F. Anthropological reflections for the understanding of poverty and human inequalities: *Gazeta de Antropología* 1995; 11.
32. Tortosa JM. La pobreza capitalista. Sociedad, empobrecimiento e intervención. Madrid: Tecnos, 1993.
33. Fernández. Aspectos ecológicos del triatoma spp (Reduviidae) y la rata neotoma micropus en el Municipio de Dr. Coss y en Gral. Terán: Tesis 1982 Biología, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
34. Torres Ayala JM. Distribución y taxonomía del género Neotoma (mamalia rodentia) en el Estado de Nuevo León, México. Tesis de Maestría en Ciencias 1998; Biología.
35. Breds. Vectors and Chagas in the United States. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24 (4): 655.
36. Sánchez-Toledo AC. Migración y desarrollo. El caso de América Latina. En *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, noviembre 2009, www.eumed.net/rev/ccss/06/acst.htm
37. Maya Pérez E, Jarillo Soto EC. La migración como determinante de la salud psicológica de las parejas de migrantes. UAM Xochimilco. <http://www.cge.udg.mx/revistaudg/rug18/art3.html>.
38. Pérez-Arellano JL. Enfermedad de Chagas en España. *Rev Clin Esp* 2012; 212: 344-6. DOI: 10.1016/j.rce.2012.04.010
39. Migración y Salud - Conferencia Regional sobre Migración. www.crmsv.org/documentos/IOM_EMM_Es/v2/V2S07_CM.pdf
40. Migración y Salud - Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/.../migración/migracion.htm>
41. OMS Estado del arte enfermedad de Chagas (tripanosomiasis, americana). 2018.
42. Chagas disease and the nervous system: Pan American Health Organization, Scientific Publication 1994; 547.
43. Mayor MC, Robledo Martínez IA. Importancia de la detección de la enfermedad de Chagas en donadores de sangre militares del Hospital Central Militar. *Rev Sanid Milit Mex* 2010; 64 (3): 116-120.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Fosfocil®G.U.

El antibiótico de las vías urinarias



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.

Teniendo una cómoda posología:

Adultos: dosis única de **3 g**

Niños: dosis única de **2 g**



FOSFGU-01A/ter-19
No. de entrada: 193300202C0576

Itra.

Senosiain.

Isox®3d

El antimicótico de dosis
única al día



Isox 3d
se considera como
una **opción** en el
tratamiento de la
**candidiasis
vulvovaginal.**

Se realizó un estudio sobre la
efectividad de **itraconazol**
contra otros tratamientos:

- Eficacia clínica: **84%** y micológica: **80%**
- A los **5 días** hasta **2 meses**
- **Finalizado** el tratamiento.

La dosis de **Isox 3d** es sencilla:

- **2** cápsulas al día
- **3** días consecutivos
- **Junto** con el alimento principal



ISOX3D-01A/ter-19
No. de entrada: 193300202C0589

Itra.

Senosiain.



Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin

Radiological findings in Hodgkin's disease.

Johan Sebastián Lopera-Valle,¹ Luis Felipe Álvarez-Hernández,² Camilo Ruiz-Mejía,² Juan Diego Villegas-Alzate,² Lina María Martínez-Sánchez³

Resumen

La enfermedad de Hodgkin es una enfermedad linfoproliferativa que forma parte de un subgrupo de enfermedades hematológicas, que también incluye el mieloma múltiple, la enfermedad no Hodgkin y las leucemias linfocíticas; representa 1% de todas las malignidades en países industrializados y 10% de todos los linfomas. Se realizó una revisión de tema de los principales hallazgos radiológicos nodales y extranodales en la enfermedad de Hodgkin. La búsqueda bibliográfica se realizó en PudMed, Medline, Science Direct, Lilacs y Embase de enero de 2018 a abril de 2018, mediante los términos MeSH: *lymphoma, Hodgkin disease, radiology*. El adecuado reconocimiento de los hallazgos radiológicos en cada uno de los órganos y sistemas hace de los estudios de imagen la piedra angular de la identificación de la afectación nodal y extranodal en la enfermedad de Hodgkin.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; enfermedad de Hodgkin.

Abstract

Hodgkin's disease is a lymphoproliferative disease, which is part of a subgroup of hematological diseases that also includes multiple myeloma, non-Hodgkin's disease and lymphocytic leukemias; it represents 1% of all malignancies in industrialized countries and 10% of all lymphomas. A review of the main nodal and extranodal radiological findings in Hodgkin's disease was carried out. The bibliographic search was done in PudMed, Medline, Science Direct, Lilacs and Embase from January 2018 to April 2018, using the terms MeSH: *lymphoma, Hodgkin disease, radiology*. The adequate recognition of radiological findings in each of the organs and systems makes imaging studies the cornerstone of the identification of nodal and extranodal involvement in Hodgkin's disease.

KEYWORDS: Lymphoma, Hodgkin's disease.

¹ MD, Residente de radiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Estudiante.

³ Hematóloga. MSc docente titular. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Medellín, Colombia.

Recibido: 4 de abril 2019

Aceptado: 22 de julio 2019

Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Lopera-Valle JS, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Villegas-Alzate JD, Martínez-Sánchez LM. Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 652-659. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3078>



ANTECEDENTES

Los trastornos linfoproliferativos constituyen un subgrupo de neoplasias hematológicas entre las que se encuentran cuatro tipos diferentes de malignidades: enfermedad no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemias linfocíticas (aguda o crónica) y mieloma múltiple.¹

La enfermedad de Hodgkin causa afectación extranodal en 4 a 5%, haciendo referencia a la infiltración de tejidos distintos de ganglios linfáticos, bazo, timo, amígdalas y anillo faríngeo, en la enfermedad de Hodgkin la afectación esplénica se considera nodal.^{1,2}

Los hallazgos radiológicos extranodales ocasionados por trastornos linfoproliferativos permiten determinar si se trata de una manifestación primaria o de diseminación de la enfermedad sistémica, además de realizar diagnóstico diferencial con otras lesiones tumorales o infecciosas. Son los estudios de imagen, entonces, una piedra angular que se suma al estudio histopatológico y de química sanguínea en el abordaje diagnóstico integral.¹

En los pacientes con enfermedad linfoproliferativa las ayudas radiológicas para la evaluación precisa de la afectación esplénica permiten establecer el estadio, evaluar la respuesta al tratamiento, la recurrencia y las complicaciones del tratamiento.²⁻⁵ Así pues, en la actualidad se dispone de muchas modalidades de imagen (que pueden dividirse en anatómicas, funcionales y combinadas) para evaluar este tipo de neoplasias.²

Las imágenes anatómicas incluyen la radiografía de tórax, la tomografía computada, la linfangiografía, la resonancia magnética y la ultrasonografía. La tomografía es la técnica predilecta para las imágenes de la enfermedad de Hodgkin porque permite evaluar la estadifica-

ción, el tamaño de la lesión, así como la forma y la relación con las estructuras adyacentes.^{2,4}

Las imágenes funcionales incluyen la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones; esta última tiene sensibilidad de 88 a 100% para la detección y estadificación de la enfermedad de Hodgkin.^{2,4}

Por último, las imágenes combinadas permiten obtener información anatómica y funcional del paciente en un solo examen, aportando información del estado metabólico y la apariencia estructural de las lesiones.² Por lo anterior, la combinación de la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computada se ha convertido en la modalidad estándar para la estadificación inicial, el seguimiento y la respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma y ha demostrado ser superior a las demás.^{6,7}

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de tema simple de los hallazgos radiológicos extranodales y nodales más frecuentes en un paciente con enfermedad de Hodgkin, debido a su gran importancia clínica, en cuanto a la supervivencia. De tal manera que el abordaje radiológico adecuado permita establecer el diagnóstico y tratamiento tempranos con mejoría en el pronóstico.⁸

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Epidemiología

La enfermedad de Hodgkin es una malignidad frecuente en población pediátrica y jóvenes adultos con altas tasas de curación y representa 1% de todas las malignidades en países industrializados y aproximadamente 10% de todos los linfomas.^{9,10} En los países industrializados se ha descrito un comportamiento bimodal, con un pico de incidencia a los 20 años y un segundo pico alrededor de los 50 años.¹¹

A pesar de las altas tasas de curación de esta neoplasia, se ha encontrado que la supervivencia en estos pacientes es mucho menor de la esperada; además, una gran proporción de los pacientes (20%) experimenta recaídas o enfermedad resistente.¹⁰

Asimismo, estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad de Hodgkin clásica afecta a pacientes previamente expuestos a infección por el virus del Epstein-Barr (VEB) que infecta a más de 90% de los individuos que llegan a la adultez. De igual forma, se ha identificado ADN viral en las células de Reed Sternberg, que son características de esta neoplasia.^{12,13}

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas se relacionan con la localización, número y extensión de los ganglios linfáticos afectados, lo más usual es la existencia de adenopatías cervicales (60-80%) y mediastinales (60-85%) sin síntomas sistémicos; la afectación axilar ocurre en 20% de los casos y la enfermedad inguinal en 15%.^{14,15} La enfermedad de Hodgkin tiende a extenderse de manera contigua y afecta con poca frecuencia estructuras extraganglionares; al momento del diagnóstico 80% de los pacientes tiene afectación localizada.¹⁵

A medida que la enfermedad progresa aparecen otros síntomas (40%), como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (síntomas B).^{14,15} Ocasionalmente hay fiebre de Pel-Ebstein, caracterizada por días febriles alternados con días de normotermia o hipotermia. Un síntoma particular es el dolor en las áreas afectadas inmediatamente después de consumir bebidas alcohólicas. La afectación ósea suele ser asintomática, pero pueden observarse con mayor frecuencia lesiones blásticas en las vértebras (vértebras de marfil) o más raramente lesiones líticas con fracturas asociadas.¹⁴

Pueden aparecer síntomas de origen obstructivo como alteraciones neurológicas secundarias a compresión nerviosa, como síndrome de Horner, parálisis de nervio laríngeo recurrente, dolores neurálgicos por compresión de las raíces nerviosas, síntomas hepatobiliares como ictericia por compresión de la vía biliar, edema en los miembros inferiores por compresión linfática, disnea por obstrucción traqueobronquial por adenopatías mediastinales, entre otros.¹⁴

En fases tardías hay daño lentamente progresivo de la inmunidad celular, lo que contribuye a la aparición de infecciones bacterianas y con menos frecuencia infecciones por hongos, virus y parásitos; puede haber pancitopenia por invasión de la médula ósea.¹⁴

Hallazgos imagenológicos

Si bien la enfermedad de Hodgkin es usualmente supradiafragmática y por lo general se limita casi por completo a los ganglios linfáticos, la invasión extraganglionar del tejido adyacente se reporta, incluso, en 15% de los casos y la diseminación hematológica en 5 a 10%.¹⁶ De esta forma, la enfermedad de Hodgkin afecta, con diferentes grados de frecuencia, los diversos sistemas (**Cuadro 1**).¹⁷

Sistema nervioso central

La afectación por la enfermedad de Hodgkin es generalmente una manifestación tardía, constituye un factor potencialmente mortal para el paciente y puede sobrevenir en sujetos que aparentemente están en remisión; puede surgir en la duramadre, en la hoz y, excepcionalmente, en el parénquima cerebral. La mayor parte de las lesiones son supratentoriales y, a pesar de que están implicadas con mayor frecuencia la corteza cerebral y las meninges, particularmente en el aspecto inferior del cerebro, ningún área del sistema nervioso central parece estar exenta.^{16,18}

Cuadro 1. Prevalencia relativa de afectación de órganos por enfermedad de Hodgkin¹⁷

Sitio anatómico	Afectación en enfermedad de Hodgkin
Sistema nervioso central	Ausente o muy rara
Cabeza y cuello	
Ganglios linfáticos cervicales	Muy frecuente
Anillo de Waldeyer	Rara
Senos paranasales	Ausente o muy rara
Mandíbula	Ausente o muy rara
Glándulas salivares	Ausente o muy rara
Tórax	
Mediastino	Muy frecuente
Pulmones	Algo frecuente
Abdomen	
Bazo	Frecuente
Ganglios mesentéricos y retroperitoneales	Frecuente
Intestino	Algo frecuente
Hígado	Algo frecuente
Peritoneo y omento	Algo frecuente
Páncreas	Rara
Riñones	Rara
Gónadas	Ausente o muy rara
Hueso	
Médula ósea	Rara
Hueso cortical	Rara

El daño intracraneal en la tomografía computada se manifiesta como una masa hiper o isodensa en la sustancia blanca, típicamente periventricular, basal ganglionar o cerebelosa. En la resonancia magnética, usualmente es hipo o isoíntensa en todas las secuencias y debido a los vasos tumorales anormalmente permeables, suelen realzar ávidamente con el medio de contraste; las siembras meníngeas se observan mejor en reconstrucción coronal T1-gadolinio. De igual forma, las metástasis a la médula espinal son infrecuentes, tienen mal pronóstico y las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T2 demuestran mayor intensidad de señal dentro de

la médula, cuya compresión se observa en 3-7% de los casos. El tumor en los ganglios linfáticos produce una masa paravertebral que se extiende a través de los agujeros neurales intervertebrales para formar de esta manera una masa epidural que comprime la médula espinal o la cola de caballo.¹⁶

Cabeza y cuello

A pesar de que la enfermedad extranodal se manifiesta clínicamente en menos de 1% de los casos, los hallazgos en la biopsia nasofaríngea son positivos en aproximadamente 20% de todos los pacientes.^{16,19} Los ganglios cervicales son el sitio más común de manifestación de la enfermedad de Hodgkin, limitándose a esta área en, incluso, 80%; los grupos nodales de la parte superior del cuello se afectan con mayor frecuencia y rara vez ocurre daño del anillo de Waldeyer.^{17,20}

En la tomografía computada, los ganglios linfáticos afectados pueden agrandarse discretamente o aparecer como una masa de tejidos blandos. La necrosis en los ganglios linfomatosos es muy rara antes y después del tratamiento y se observa como áreas centrales de menor atenuación.^{17,21} En la resonancia magnética, los ganglios linfáticos muestran intensidad de señal baja a intermedia en las imágenes potenciadas en T1 e intensidad de señal intermedia a alta en las potenciadas en T2.¹⁷

La enfermedad de Hodgkin tiroidea primaria es extremadamente rara y solo se han notificado algunos casos esporádicos. Por el contrario, la afectación secundaria ocurre en 2% de los casos.^{16,22}

Tórax

Aunque en la actualidad se utilicen numerosos métodos diagnósticos, como la resonancia

magnética nuclear, ecografía, radiografía y linfangiografía, el principal método diagnóstico sigue siendo la tomografía computada como el medio utilizado para evaluar la anatomía del tórax en la enfermedad de Hodgkin porque permite acceder al tamaño, la forma e incluso a su relación con las estructuras anatómicas adyacentes.² No obstante, a pesar de que es el método de elección en estos casos, 20 a 30% de los pacientes con lesiones supradiaphragmáticas tienen lesiones infradiaphragmáticas que no son detectadas.²

El tórax forma parte de la manifestación importante de la enfermedad de Hodgkin y es uno de los sitios más frecuentes de afectación en esta enfermedad con 70-85% de los casos.⁸

Mediastino. Con el hallazgo radiológico de una masa mediastinal es imposible diferenciar entre enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin; sin embargo, pueden observarse patrones invasores que diferencien ambas neoplasias, de manera que la enfermedad de Hodgkin invade los ganglios y la cadena linfática de forma continua y la enfermedad no Hodgkin de forma discontinua (ganglios distantes o inusuales).⁸

Pulmón. Se distinguen dos tipos de linfomas pulmonares: los primarios y secundarios; los primeros se definen como una manifestación pulmonar con ausencia de manifestación extrapulmonar durante tres meses, los que no cumplen con esta condición son secundarios.⁸ El daño al momento del diagnóstico en la enfermedad de Hodgkin se observa en 4%; no obstante, cuando existe invasión linfática, aumentan estas proporciones en 30 a 40% (**Cuadro 2**).¹⁵

Los linfomas pulmonares primarios suelen mostrar una imagen característica de opacidades redondas únicas o múltiples con tamaño variable, que pueden formar una consolidación del espacio aéreo.⁸

Pleura. Puede encontrarse derrame pleural asociado con linfoma de Hodgkin en 13%, mientras que en el linfoma no Hodgkin incluso en 20% de los casos, que se alivia con el tratamiento específico de la neoplasia. Por lo general, este daño pleural suele ser de origen secundario, los primarios son poco frecuentes;⁸ en otros casos de derrame, el pericardio puede verse afectado hasta en 6% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.¹⁵

Abdomen y pelvis

Nódulos linfáticos mesentéricos y retroperitoneales. La afectación ganglionar y la extensión extraganglionar pueden producir pérdida de definición de ganglios individuales dentro de una masa confluyente. Puede encontrarse una única masa central a lo largo de los grandes vasos abdominales, el retroperitoneo y el mesenterio. La progresión de la enfermedad puede formar una masa que cruza el área prevertebral y que abarca las regiones paravertebrales de un lado a otro.¹⁷

Bazo. Se considera órgano nodal en la enfermedad de Hodgkin y su afectación ocurre en aproximadamente 35% de los casos.^{16,17} Por lo general, causa infiltración difusa que resulta en esplenomegalia y solo en un pequeño porcentaje de casos puede manifestarse como nódulos solitarios o múltiples de más de 1 cm de diámetro.^{16,17} El bazo afectado puede no estar agrandado y, a la inversa, puede manifestarse como esplenomegalia leve a moderada sin afectación linfomatosa (esplenomegalia reactiva) en aproximadamente 30% de los pacientes.¹⁶ Es probable que la tomografía computada sea mejor que la ecografía para la detección de la enfermedad esplénica, aunque la sensibilidad general es de alrededor de 40%.¹⁷

Los nódulos son característicamente hipoeoicos en ecografía y demuestran baja atenuación con captación reducida del contraste en la

Cuadro 2. Diferencias radiológicas de la enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin en el tórax^a

Situación	Enfermedad no Hodgkin	Enfermedad de Hodgkin
Enfermedad limitada	Poco frecuente	Frecuente
Propagación nodal	Discontinuo	Continuo
Infestación extraganglionar	Frecuente	Poco frecuente
Afectación mediastinal	Poco frecuente	Frecuente
Afectación abdominal	Frecuente	Poco frecuente

tomografía computada. La detección del linfoma esplénico en la resonancia magnética no es confiable porque el bazo normal y el tejido linfomatoso pueden tener intensidad de señal similar. Los nódulos son hipo o isointensos en las imágenes potenciadas en T1 e hiperintensos en las potenciadas en T2, mostrando potenciación reducida después de la administración de gadolinio en comparación con el bazo normal.¹⁶

Hígado. La enfermedad de Hodgkin hepática primaria es muy poco frecuente; la secundaria es bastante común y, por lo general, se asocia con la enfermedad de los ganglios linfáticos.^{16,18} Es más frecuente el daño por infiltración difusa, puede observarse enfermedad nodular en 10% de los casos y rara vez está afectado el hígado sin el daño concomitante del bazo.¹⁶ Alrededor de 50% de los pacientes con hepatomegalia no tienen evidencia histológica de linfoma, mientras que los pacientes con hígados de tamaño normal pueden tener infiltración linfomatosa extensa. Los hallazgos imagenológicos de la enfermedad hepática nodular tienen las mismas características que los de la enfermedad del bazo.¹⁶⁻¹⁸

Páncreas. La enfermedad de Hodgkin pancreática es extremadamente rara y en casi todos los casos es secundaria a la enfermedad de los ganglios linfáticos contiguos. Se ha reportado crecimiento difuso de toda la glándula que puede deberse a infiltración directa, considerando que los ganglios linfáticos retroperitoneales

peripancreáticos pueden agrandarse e invadir o distorsionar el páncreas.¹⁷

Aparato gastrointestinal

La enfermedad de Hodgkin rara vez afecta el tubo gastrointestinal y la enfermedad primaria generalmente afecta un solo sitio. La del esófago parece ser extremadamente rara, especialmente en su forma aislada, la mayoría de los casos son secundarios y surgen por extensión de los ganglios linfáticos del mediastino. La enfermedad gástrica representa alrededor de 9% de todos los linfomas gástricos; sin embargo, la enfermedad primaria es extremadamente rara. La tomografía computada demuestra el engrosamiento de la pared gástrica con un borde externo lobulado. La afectación del intestino delgado puede asociarse con un síndrome *sprue-like* y la afectación del colon es poco frecuente.¹⁶

Peritoneo y omento. La afectación peritoneal y omental no es muy frecuente y se asocia con infiltración intestinal o mesentérica extensa o linfoma diseminado. En la tomografía computada, las áreas de daño pueden aparecer como masas de tejidos blandos.^{17,18}

Sistema genitourinario

La afectación intrínseca de este sistema es poco frecuente y su aspecto radiológico consiste en la invasión del espacio perirrenal sin afectación del parénquima renal. La tomografía es la mo-

dadidad diagnóstica de elección para detectar masas renales o perirrenales.¹⁶

Afectación ósea

La enfermedad de Hodgkin comúnmente afecta el sistema musculoesquelético, es radiográficamente evidente en 10-25% de los casos en algún momento durante el curso de la enfermedad. La mayor parte de las lesiones óseas tempranas son líticas; sin embargo, las lesiones blásticas son comunes (hasta 45%).¹⁷ Cualquier sitio del esqueleto puede estar implicado; sin embargo, las regiones más comunes incluyen la columna vertebral, la pelvis, las costillas, el fémur y el esternón.²³

La columna vertebral es el sitio más comúnmente afectado. La erosión del aspecto anterior o anterolateral de los cuerpos vertebrales es un hallazgo clásico causado por la ampliación de los ganglios linfáticos paravertebrales. Ni la altura del cuerpo vertebral ni los espacios intervertebrales se ven afectados por la enfermedad generalmente y la vértebra única densa (vértebra de marfil) en adultos es sugerente de la enfermedad.^{17,23,24}

En la pelvis predomina el tipo mixto o esclerosante y en las costillas pueden ser osteolíticas o expansivas. Los huesos largos generalmente muestran lesiones líticas, que se extienden a lo largo del eje longitudinal del hueso a través de la cavidad medular con festoneo endosteal de la corteza.¹⁷

Las imágenes por resonancia magnética son altamente sensibles para la evaluación de la afectación de la médula ósea, cuya infiltración aparece como intensidad de señal baja en las imágenes potenciadas en T1 e intensidad alta en las potenciadas en T2.^{17,24} A pesar de que la resonancia magnética, gammagrafía con galio o tomografía computada complementan la

radiografía simple, es indispensable completar los estudios diagnósticos con biopsia ósea y ganglionar.²⁵

CONCLUSIONES

La enfermedad de Hodgkin representa aproximadamente 1% de todos los cánceres, se propaga contigua y predeciblemente a lo largo de las vías linfáticas y, en teoría, resulta curable hasta en 90% de los casos, según su etapa y subtipo. El adecuado reconocimiento de los hallazgos radiológicos en cada uno de los órganos y sistemas hace de los estudios de imagen la piedra angular en la determinación de la extensión de la enfermedad nodal y de la existencia de afectación extraganglionar. De esta manera, se contribuye al diagnóstico oportuno y temprano como principal factor determinante del pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Sanyal S, Prasad K, Upreti L, Garga UC. Spectrum of radiological manifestations in lymphoproliferative malignancies with unusual extra nodal soft tissue involvement. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (7): TR01-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/17729.8076
2. Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics* 2007; 27 (6): 1613-34. <https://doi.org/10.1148/rg.276065170>
3. González M, Aldesoro M, Valleros S, Villegas J, González S. Valoración integral del paciente con linfoma Hodgkin. Hallazgos y protocolos radiológicos. *Radiología* 2014; 56 (Espec Cong): 14.
4. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 2012; 85 (1009): 81-92. doi: 10.1259/bjr/31542964
5. Manzella A, Borba-Filho P, D'Ippolito G, Farias M. Abdominal manifestations of lymphoma: spectrum of imaging features. *ISRN Radiol* 2013; 2013: 483069. doi: 10.5402/2013/483069
6. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010; 30 (1): 269-91. doi: 10.1148/rg.301095088



7. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi Cda C, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64 (6): 491-8. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000600002>
8. Uffmann M, Schaefer-Prokop C. Radiological diagnostics of Hodgkin- and non-Hodgkin lymphomas of the thorax. *Radiologe* 2004; 44 (5): 444-56. doi: 10.1007/s00117-004-1059-z.
9. Stieglitz E, Dinh T, Phelps AS, Pampaloni MH, Olshen AB, Robbins E. ABVD without radiation for newly diagnosed pediatric and young adult patients with Hodgkin lymphoma: a single center retrospective analysis of 28 consecutive patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018. doi: 10.1097/MPH.0000000000001094
10. Cuceu C, Hempel WM, Sabatier L, Bosq J, Carde P, M'kacher R. Chromosomal Instability in Hodgkin lymphoma: An in-depth review and perspectives. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (4). pii: E91. doi: 10.3390/cancers10040091
11. Furtado T, Catão M, Furtado J, Menezes M, da Costa P. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos y subtipos diagnosticados en un hospital de referencia en el Estado de Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz* 2016; 7 (1): 27-31.
12. Campos AHJFM, Moreira A, Ribeiro KB, Paes RP, Zerbini MC, Aldred V, et al. Frequency of EBV associated classical Hodgkin lymphoma decreases over a 54-year period in a Brazilian population. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 1849. doi: 10.1038/s41598-018-20133-6
13. Quijano S, Saavedra C, Fiorentino S, Orozco O, Bravo MM. Presencia del virus de Epstein-Barr en casos colombianos de linfoma de Hodgkin y su relación con la respuesta al tratamiento. *Biomédica* 2004; 24 (2): 163-73.
14. Lozano JA. Enfermedad de Hodgkin. *OFFARM* 2002; 21 (5): 114-120.
15. Murrieta-González H, Villalobos-Prieto A, García-Correa SE. Linfoma. Aspectos clínicos y de imagen. *Anales de Radiología (Mexico)* 2009; 8 (1): 81-97.
16. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E E, Fermé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001; 21 (1): 161-79. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.1.g01ja02161>
17. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics* 2007; 27 (5): 1335-54. <https://doi.org/10.1148/rg.275065157>
18. FitzGerald TJ, Bishop-Jodoin M. Hodgkin lymphoma: differences in treatment between Europe and the United States/North America: evolving trends in protocol therapy. *Clin Med Insights Oncol* 2018; 12: 1179554918754885. doi: 10.1177/1179554918754885
19. Qin Y, Lu L, Lu Y, Yang K. Hodgkin lymphoma involving the tonsil misdiagnosed as tonsillar carcinoma: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (7): e9761. doi: 10.1097/MD.00000000000009761
20. Wang Q, Zhu Y, Li D, Xiao Q, Wang L, Liu L, Luo XH. Concurrent mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma transformation and Hodgkin lymphoma of the neck. *Ann Hematol* 2018. doi: 10.1007/s00277-018-3271-3
21. Okuni M, Yakushijin K, Sakai Y, Suto H, Ichikawa H, Sakai R, et al. A case of classical Hodgkin lymphoma with total lymph node infarction. *J Clin Exp Hematop.* 2018 doi: 10.3960/jslrt.17026
22. Aiken AH, Glastonbury C. Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck. *Radiol Clin North Am* 2008; 46 (2): 363-78, ix-x. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.03.001>
23. Li Y, Qin Y, Zheng L, Liu H. Extranodal presentation of Hodgkin's lymphoma of the sternum: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2018; 15 (2): 2079-84. DOI: 10.3892/ol.2017.7546
24. Fernández KS, Bugaieski E, Jordan DK. Extranodal Hodgkin lymphoma of the bone marrow without lymphadenopathy and unusual cytogenetic translocation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018. DOI: 10.3892/ol.2017.7546
25. Márquez D, Márquez B, Talavera M, Blancas I, Sáez I, García J. Linfoma de Hodgkin con afectación ósea: comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Oncología* 2004; 27 (3): 135-39.

¿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



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/huuuj>

o
apunte al código QR



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



Trombocitopenia inmunitaria primaria

Primary immune thrombocytopenia.

Víctor Hugco Córdova-Pluma,¹ Cesar Augusto Vega-López,² María José Ortega-Chavarría³

Resumen

La trombocitopenia inmunitaria primaria, antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria, es la condición clínica caracterizada por la disminución de la población total de plaquetas mediada por la existencia de anticuerpos contra antígenos de membrana plaquetarios, lo que ocasiona la destrucción acelerada e incluso inhibe la producción de nuevas plaquetas. Las hemorragias mucocutáneas son predominantes, las petequias son las más características. Se clasifica de acuerdo con el tiempo de evolución, la severidad de los síntomas y la causa desencadenante. Es un diagnóstico de exclusión porque no se cuenta con una prueba diagnóstica específica. Esta revisión tiene como objetivo insistir en los conocimientos de la causa, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria, diagnóstico que debe tenerse en mente durante la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia inmunitaria primaria; plaquetas.

Abstract

The primary immune thrombocytopenia, formerly known as immune thrombocytopenia purpura, is the clinical condition characterized by the decrease of the platelets total population mediated by the presence of antibodies antigens against platelets membrane, which causes an accelerated destruction and even inhibits the production of new platelets. The mucotaneous hemorrhages are predominant, the petechia are the most common. This is classified according to the time of evolution, the severity of the symptoms and the originating cause. It is a diagnosis of exclusion, since it doesn't have a specific diagnostic test. The purpose of this paper is to emphasize the knowledge of the etiology, physiology, diagnosis and treatment of the primary immune thrombocytopenia; it is a diagnosis that one must have in mind during clinical practice.

KEYWORDS: Primary immune thrombocytopenia; Platelets.

¹ Secretario y Consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

² Internista.

³ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 25 de abril 2019

Aceptado: 17 de mayo 2019

Correspondencia

Cesar Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 660-669.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151>



ANTECEDENTES

En 1951, Harrington demostró que la infusión de plasma de pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria causaba disminución en el número de plaquetas circulantes en el receptor. Posteriormente, Shulman encontró que la causa de esa trombocitopenia era la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgG. En 1982, van Leeuwen identificó la glicoproteína IIb/IIIa en la membrana plaquetaria como el principal antígeno inductor de esos anticuerpos. También se ha demostrado la existencia de anticuerpos contra otras glucoproteínas plaquetarias, como la Ib/IX (receptor para el factor de von Willebrand) y Ia/IIa (receptor de colágeno). Se estima que la incidencia anual de casos de reciente diagnóstico es de 2 a 4 casos por cada 100,000 adultos; en tanto los casos crónicos son de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes.^{1,2} En México existen pocos datos epidemiológicos acerca de este padecimiento; en el periodo comprendido de 2002 a 2005 se estimó una prevalencia de 9.5 casos por 100,000 habitantes.³

Fisiología de la trombopoyesis

Se sabe que la cuenta normal de plaquetas en sangre periférica varía entre 150 y 450 $\times 10^3/\text{mm}^3$, con un volumen que varía entre 7 y 10 fL, la producción normal se estima en 1×10^{11} por día, pudiendo incrementarse hasta 8 veces en casos de demanda extrema. Las cifras plaquetarias menores de 150 $\times 10^3/\text{mm}^3$ se consideran trombocitopenia, pero incluso 2.5% de la población puede tener cifras por debajo de este rango sin mostrar asociación patológica. Las plaquetas se producen en la médula ósea a partir de los megacariocitos, mediante endomitosis, replicación cromosómica que no se acompaña de división celular o citoplasmática, convirtiendo estas células en poliploides con citoplasma amplio

y existencia de hasta 46 N, en promedio 16 N. Posteriormente son fragmentadas y liberadas de las sinusoides de la médula ósea; los fragmentos de gran tamaño se convierten en plaquetas en el parénquima pulmonar.⁴

La trombopoyetina es la encargada de la producción de nuevas plaquetas, es una citocina de la familia de la eritropoyetina y de la G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), su producción es renal, hepática y muscular, presente en concentraciones más o menos constantes. El receptor CD110 (proteína codificada por el gen c-Mpl) es el encargado de su captura. Este receptor está presente en la superficie de algunos precursores hematopoyéticos, plaquetas y megacariocitos, tiene dos dominios extracelulares y dos intracelulares. De haber disminución marcada de las cifras plaquetarias, la trombopoyetina libre es capaz de estimular a los megacariocitos, permitiendo la recuperación de las cifras totales de plaquetas.⁵ La vida promedio de las plaquetas varía entre 7 y 9 días, posterior a este tiempo son retiradas de la circulación por el sistema monocito macrófago. Hasta un tercio del total de la masa plaquetaria es reservada en el bazo, manteniendo un equilibrio con el resto de las plaquetas circulantes.⁶

Las plaquetas jóvenes contienen ARN similar al presente en los reticulocitos, lo que es una característica importante, porque permite que sean reconocidas y cuantificadas por contadores automatizados. Al tener en cuenta que la cuenta disminuida de plaquetas puede deberse a pseudotrombocitopenia, 0.1% de la población tiene aglutininas contra las plaquetas que pueden ser activadas ante la presencia de EDTA (anticoagulante), sin encontrarse alterada la vida media de las plaquetas; por lo que es buena práctica que se revise el frotis de sangre periférica a la par de la cuenta plaquetaria en casos de sospecha de este padecimiento.⁷

Fisiopatología de la trombocitopenia

La patogénesis no es del todo bien comprendida; se sabe que la destrucción anormal de plaquetas es inducida por la existencia de anticuerpos de tipo IgG hasta en 40% de los casos. Estas plaquetas marcadas con anticuerpos son captadas por el sistema monocito macrófago en el hígado, el bazo y la médula ósea mediante receptores Fc-Re, con posterior activación de nuevas células T específicas que, a su vez, estimularán a nuevas células B para la producción de anticuerpos contra los péptidos plaquetarios (GP IIb/IIIa y GPIb/IX), la tasa de destrucción es proporcional a la cantidad de anticuerpos fijos a la membrana plaquetaria.^{8,9} Las células T pueden producir lisis directa de las plaquetas, en tanto los anticuerpos son inhibitorios tóxicos a nivel de megacariocitos, con bloqueo de la trombopoyesis, lo que causa desequilibrio entre la destrucción y la falta de producción. En general, los pacientes al momento del diagnóstico ya tienen anticuerpos antiplaquetarios específicos contra un solo antígeno; la forma y el momento de aparición continúan siendo inciertos.^{7,10,11}

Clásicamente la trombocitopenia se clasifica en primaria (sin causa aparente) y secundaria en los casos en lo que se encuentre un padecimiento asociado. Incluso 80% de los casos suelen ser primarios.^{12,13} En el **Cuadro 1** se enlistan las principales causas probables de trombocitopenia.¹⁴

Otras condiciones asociadas son la trombocitopenia debida a falla de la serie megacariocítica, que es una afección rara conocida como púrpura amegacariocítica adquirida.¹⁵ La trombocitopenia por dilución ocurre en casos de transfusión masiva (15 a 20 paquetes de glóbulos rojos en 24 horas), pudiendo evitarse con la transfusión de un concentrado de plaquetas por cada 10-15 paquetes de glóbulos rojos transfundidos. Otra forma de trombocitopenia es la que ocurre en

Cuadro 1. Principales causas de trombocitopenia

Incremento en la destrucción

- *Destrucción mediada por anticuerpos (90%)*
 - Destrucción aloinmunitaria: posterior a transfusión o trasplantes
 - Fármacos: heparina, quinidina o ácido valproico
 - Infecciones:
 - Virales: VIH, virus de hepatitis C, mononucleosis, citomegalovirus
 - Bacterianas: tuberculosis, *Brucella*, *Helicobacter pylori*
 - Parásitos: malaria
 - Síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
 - Trombocitopenia gestacional
 - Leucemia, linfomas, cáncer de pulmón u ovario
 - Púrpura trombocitopénica idiopática crónica (enfermedad de Werlhof)
- *Destrucción mecánica intravascular (10%)*
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Púrpura trombocitopénica trombótica
 - Síndrome hemolítico urémico
 - Síndrome HELLP en gestantes
 - Uso de *bypass* cardiopulmonar
 - Hemangiomas cavernosos gigantes
 - Aneurismas aórticos gigantes
 - Efecto directo de drogas a las plaquetas: alcohol, ristocetina

Disminución o falla en la producción

- Déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico
- Insuficiencia medular primaria congénita o adquirida
 - Anemia de Fanconi, anemia aplásica, aplasia megacariocítica adquirida
- Enfermedades autoinmunitarias
 - Mediadas por anticuerpos o linfocitos como lupus eritematoso sistémico, algunos casos de trombocitopenia inmunitaria primaria de curso crónico
- Secundaria a infecciones virales o aplicación de vacunas
 - Rubéola, varicela, parvovirus, hepatitis C, virus Epstein-Barr
- Daño directo al megacariocito
 - Virus de inmunodeficiencia humana
- Daño tóxico
 - Tiazidas, alcohol o estrógenos
- Posterior a quimioterapia, radioterapia o ambas
- Infiltración medular difusa con o sin neoplasia
 - Leucemias, linfomas, mieloma múltiple, granulomatosis o carcinomatosis

casos de secuestro esplénico, como en los casos de esplenomegalia secundaria a hipertensión portal.²



Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es variable, incluye desde cursos asintomáticos hasta cuadros de hemorragias en diferentes grados de intensidad, la hemorragia en adultos se estima en 1.5% de los casos, la intensidad del sangrado va de la mano con las cifras plaquetarias; cifras menores a $30 \times 10^9/L$ son un factor de riesgo de hemorragias espontáneas.¹⁶ La gravedad de la trombocitopenia se asocia con factores adicionales, como la edad, comorbilidades, estilo de vida y procedimientos quirúrgicos. El riesgo de hemorragia fatal es alto en pacientes de edad avanzada con cifras plaquetarias $< 20 \times 10^9/L$, de curso persistente o ambas situaciones.¹⁷

Es característico el sangrado mucocutáneo, la petequia (púrpura seca) es la lesión cutánea característica, rara vez son mayores a 5 mm de diámetro, frecuentemente presente en zonas de mayor presión, no pruriginosa, sin relieve, no desaparece a la digitopresión y evoluciona hasta desaparecer. Otras manifestaciones son la púrpura húmeda (predictor de hemorragia más severa), eventos de epistaxis, menorragia o hemorragia gastrointestinal. El antecedente de sangrado ayuda a orientar el diagnóstico, porque de ser un problema plaquetario de tipo cuantitativo la hemorragia suele ocurrir de forma temprana posterior a un traumatismo, en tanto si el problema es mediado por factores de coagulación el sangrado suele ocurrir de forma tardía y cuando es espontáneo predominan las hemartrosis o hematomas viscerales. La hemorragia del sistema nervioso central es la complicación más temida, tiene incidencia baja pero es potencialmente mortal. La clasificación por grado de severidad del sangrado se enlista a continuación:^{16,18}

Grado 1: hemorragia menor: petequias escasas (< 100 total) o < 5 equimosis > 3 cm, sin hemorragia en las mucosas.

Grado 2: hemorragia leve: petequias abundantes (> 100), > 5 equimosis o ambos, > 3 cm sin hemorragia en las mucosas.

Grado 3: hemorragia moderada de las mucosas: afecta la calidad de vida.

Grado 4: hemorragia de las mucosas que pone en riesgo la vida o sospecha de hemorragia interna.

Diagnóstico

El inicio suele ser episódico, insidioso y tener un curso crónico, con mayor predisposición en el género femenino. Se clasifica de acuerdo con el tiempo de diagnóstico (**Cuadro 2**).^{3,10}

Se debe contar con una historia clínica minuciosa en la que se descarten antecedentes heredo-familiares de trombocitopenia, antecedente de traumatismos y la administración de medicamentos que causen afectación plaquetaria, así como una exploración física exhaustiva con búsqueda intencionada de datos de síndrome infiltrativo.¹⁹

Al no existir una prueba diagnóstica específica, el diagnóstico es de exclusión, por lo que ante la sospecha, debe revisarse el frotis de sangre periférica para descartar pseudotrombocitopenia, megaplaquetas o datos de destrucción mecánica, como en el caso de coagulación

Cuadro 2. Clasificación de acuerdo con el tiempo de diagnóstico

Definición	Tiempo	Criterios diagnósticos
Reciente	Menos de 3 meses	
Persistente	3 a 12 meses	Pacientes sin remisión o que no mantienen respuesta completa
Crónica	Más de 12 meses	

intravascular diseminada o síndrome hemolítico urémico.^{17,18}

El estudio de médula ósea no debe realizarse de manera rutinaria, especialmente en pacientes menores de 60 años, la utilidad de este método diagnóstico es la exclusión de otras causas de trombocitopenia secundaria. La hiperplasia con predominio de serie megacariocítica y en menor grado de serie eritroide, con estadios intermedios (desviación a la izquierda), apoya la exclusión de síndromes mielodisplásicos. El examen de médula ósea debe asociarse con la toma de biopsia de hueso y citogenética. Deben descartarse otras causas de trombocitopenia inmunitaria, como infección por virus de hepatitis C, VIH, *Brucella*, tuberculosis, enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, neoplasias como leucemia, linfoma, cáncer de pulmón u ovario.²⁰

Otros estudios que pueden contemplarse durante el escrutinio inicial es la determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM). La prueba directa de Coombs debe considerarse en el contexto de anemia asociada con reticulocitosis para descartar trombocitopenia secundaria a causa inmunitaria, cuya incidencia puede ser, incluso, de 4%. Algunos estudios de gabinete sugeridos para descartar causas secundarias de trombocitopenia son el ultrasonido abdominal, gammagrama esplénico (descartar bazo accesorio) y tomografía axial computada.¹⁹

La Asociación Americana de Hematología no recomienda las pruebas de detección de anticuerpos que están presentes únicamente en 40% de los casos, con sensibilidad y especificidad de 44 y 75%, respectivamente; tienen bajo valor predictivo positivo y el resultado no modifica el tratamiento ni tiene función como predictor de evolución clínica,^{17,21} aunque la determinación de otros anticuerpos, como anticardiolipinas, antifosfolípidos, antitiroideos y antinucleares,

se recomienda en casos de sospecha de enfermedad reumatológica por su relación con trombocitopenia inmunitaria secundaria (**Cuadro 3**).¹⁷

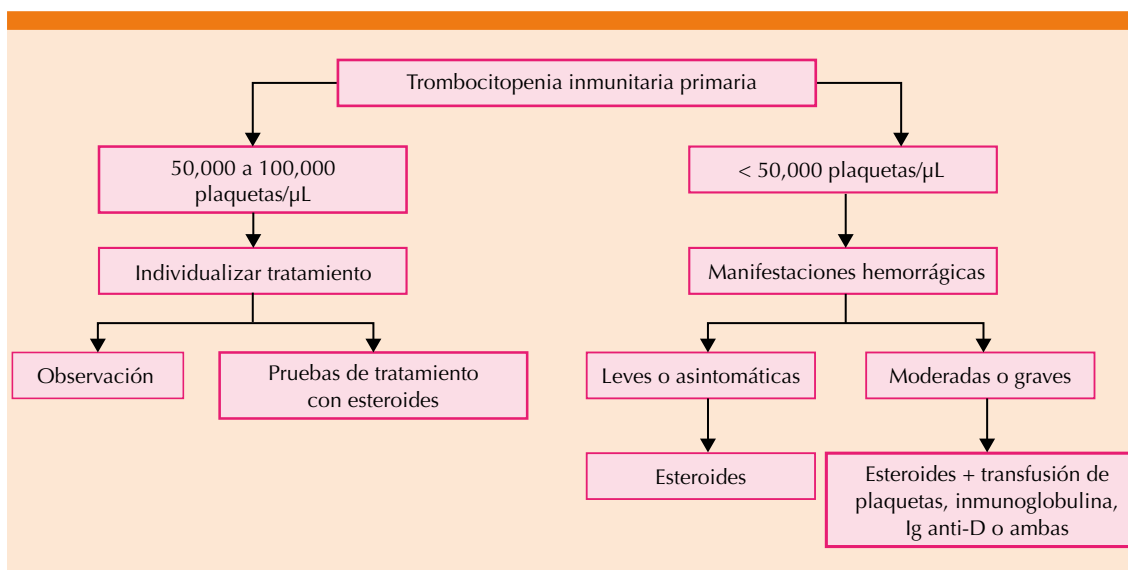
Tratamiento

Existen diferentes opciones de tratamiento que debe ser individualizado según el cuadro clínico. El objetivo del tratamiento es lograr cifras de plaquetas mayores de 50,000/mm³, con lo que se reduce el riesgo de sangrado espontáneo. La remisión de la enfermedad se establece con cuentas plaquetarias de más de 100,000/mm³. Antes del inicio del tratamiento debe tomarse en cuenta la toxicidad y el costo económico. La indicación del tratamiento se establece según el recuento plaquetario y la existencia de síntomas como hemorragia. Con cifras $\geq 50,000/\text{mm}^3$ se recomienda individualizar la estrategia terapéutica con cambios en el estilo de vida, reducir comorbilidades y, de no contar con otra indicación, no iniciar tratamiento; en tanto cifras menores a 50,000/mm³ son indicación de inicio de tratamiento a pesar de que el paciente esté asintomático (**Figura 1**).^{3,17,23}

La administración de corticoesteroides suele ser el manejo inicial, éstos acortan el periodo de sangrado; son baratos y el aumento plaquetario ocurre de manera rápida, de 5 a 7 días en 75% de los pacientes; sin embargo, solo 25% de los pacientes adultos tienen respuesta a largo plazo, hay que tener en cuenta que la administración por periodos prolongados traerá consigo los efectos colaterales ya conocidos. Históricamente se ha descrito la administración de prednisona como el tratamiento de primera línea, estudios recientes sugieren que con la dexametasona se obtienen tasas de respuesta más altas y remisión prolongada más frecuente. Cuando las cifras de plaquetas persisten menores a 100,000/mm³ por más de 12 meses se considera un curso crónico de la enfermedad, incluso 80% de los adultos

Cuadro 3. Abordaje diagnóstico²²

Evaluación básica	Pruebas de utilidad	Pruebas de beneficio incierto
• Historia clínica y exploración física • Biometría hemática con reticulocitos • Frotis de sangre periférica • Medición de inmunoglobulinas • Aspirado de médula ósea en casos seleccionados • Grupo y Rh • Prueba de Coombs directa • VIH • Virus de hepatitis C • Perfil TORCH • <i>Helicobacter pylori</i>	• Anticuerpos: ◦ Antifosfolipídicos ◦ Antitiroideos ◦ Antinucleares • Reacción de cadena de polimerasa para parvovirus y citomegalovirus • Prueba de embarazo	• Anticuerpos antiplaquetarios • Concentración de trombopoyetina • Tiempos de sangrado • Vida media plaquetaria • Complemento

**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento.

corresponden a esta variedad. La inmunoglobulina humana es buena alternativa cuando se requiere una respuesta rápida y segura, en casos crónicos proporciona hasta 90% de respuesta, pero de forma transitoria.²⁴ Si el paciente tiene más de 50,000/mm³ plaquetas, no tiene datos de sangrado y no será intervenido quirúrgicamente o no hay respuesta a esteroides la conducta será expectante. En cambio, los pacientes con cifras iguales o menores a 30,000/mm³, sintomáticos

o con sangrado deben iniciar tratamiento con corticosteroides ya sea vía oral 1-1.5 mg/kg/día o con dexametasona 40 mg durante 4 días pudiendo repetirse mensualmente (**Cuadro 4**).²⁵

El reto es determinar el tratamiento más adecuado, considerando que no todos los casos de trombocitopenia crónica requieren tratamiento específico, por lo que deben individualizarse teniendo en cuenta los síntomas, las comor-

Cuadro 4. Tratamiento sin manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico o con manifestaciones leves y cifras de plaquetas menores de 50,000/ μ L

Medicamento	Dosis	Porcentaje de respuesta
Prednisona	1 a 2 mg/kg/28 días	58-66% a 6 meses
Dexametasona	40 mg/día/4 días	60-90% a 6 meses
Hidrocortisona* ²⁶	10 mg/kg en infusión de 24 horas	-
Metilprednisolona	1 g/día/1 a 3 días	40% a 12 meses
Agregar inmunoglobulina**	1 g/kg/1 a 3 días	50 a 80%
Eltrombopag ^o	25-75 mg/día VO	Respuesta de plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L sobre el día 43 del estudio, 70% al recibir 50 mg, 81% al recibir 75 mg
Romiplostim ^o	1-10 μ g/kg/semana vía subcutánea	No esplenectomizados 89% Esplenectomizados 79%

* En caso de hemorragia severa, en cuanto se controle la hemorragia principal y la vía oral esté disponible, pasar a prednisona 2 mg/kg/día.

** En hemorragias mayores, considerar transfusión de aféresis plaquetarias, previa administración de esteroides.

^o En casos de contraindicación absoluta de administración de esteroides o alto riesgo de hemorragia asociado con comorbilidades.

bilidades y las cifras plaquetarias.^{26,27} En los pacientes que no responden a cualquiera de las alternativas mencionadas puede recurrirse a opciones de segunda línea, como la esplenectomía, rituximab y agonistas del receptor de trombopoyetina.²⁸

La esplenectomía se considera la medida terapéutica con mayor tasa de respuesta (80%) y duración (66%); incluso 14% de los pacientes no responden a la esplenectomía y 20% experimentan una recaída posterior. Teniendo en cuenta sus complicaciones infecciosas, se recomienda la vacunación previa a la cirugía contra neumococo, *Haemophilus* y meningococo como prevención; profilaxis de eventos trombóticos y posquirúrgicos. Incluso 60% de los pacientes esplenectomizados tienen cifras plaquetarias normales a los 5 años.^{29,30} Este procedimiento no se recomienda en pacientes con menos de seis meses de diagnóstico y contraindicaciones, como adultos mayores de acuerdo con la condición física, comorbilidad que incrementa el riesgo, exposición a malaria, inmunodeficiencia y trombocitopenia secundaria.³¹

Los agonistas del receptor de trombopoyetina, eltrombopag y romiplostim, estimulan la producción de plaquetas sin la producción de anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos. Se recomiendan en casos de trombocitopenia persistente, grave o ambas posterior a la esplenectomía, en caso de cronicidad o en los que no desean o tienen contraindicaciones para ser esplenectomizados, deben valorarse como terapia puente previo a la esplenectomía.^{32,33} Los efectos colaterales reconocidos de su administración son incremento del riesgo de trombosis, inducción de fibrosis medular, riesgo de cataratas, inducción de neoplasias,³⁴ incluso en 10% de los casos, la suspensión de la administración de análogos de trombopoyetina producirá trombocitopenia de rebote incluso por debajo del conteo basal.³⁵

Algunos estudios reportan que la administración de rituximab tiene tasa de respuesta de 60% con aproximadamente 40% de respuesta completa, que generalmente ocurre en un periodo de 2 a 8 semanas, con duración de hasta dos meses. La respuesta ocurre en 20% de los tratados

durante los primeros cinco años, se ha visto que se obtiene mejor respuesta después de un segundo esquema de tratamiento. La infección activa por virus de hepatitis B o C se considera contraindicación para la administración del tratamiento.³⁶ Otras alternativas de tratamiento de casos crónicos se enlistan en el **Cuadro 5**.

CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmunitaria primaria, antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria, es la condición clínica caracterizada por la destrucción anormal de plaquetas inducida por la existencia de anticuerpos IgG contra los antígenos plaquetarios, principalmente contra

GP IIb/IIIa y también GPIb/IX; también se ha observado que la maduración de los megacariocitos es anormal y la formación de formas maduras es deficiente, con desequilibrio entre la destrucción y la falta de producción. El cuadro clínico es variable, incluye desde cursos asintomáticos hasta cuadros de hemorragias en diferentes grados de intensidad, suele ser más prevalente en mujeres y de curso crónico. Es de suma importancia sospechar el diagnóstico porque no se cuenta con pruebas específicas para identificarlo, no está recomendada la detección de anticuerpos por su bajo valor predictivo positivo; el diagnóstico es de exclusión, por lo que siempre deben descartarse otras causas de trombocitopenia secundaria. La indicación

Cuadro 5. Tratamiento de segunda línea en casos crónicos²²

Medicamento	Dosis	Duración	Tasa de respuesta
Agonistas del receptor de trombopoyetina			
Eltrombopag	25-75 mg, VO c/24 horas	Hasta cifras de plaquetas > 50,000/ μ L	70-81%
Romiplostim	10 μ g/kg SC cada 7 días	Hasta la respuesta sostenida con cifras de plaquetas > 50,000/ μ L	79%
Inmunosupresores			
Azatioprina	1 a 2 mg/kg/día o 150-300 mg/día VO	De 3 a 6 meses	66%
Danazol	400-800 mg día VO	De 3 a 6 meses	67%
Ciclosporina A	5 mg/kg por 6 días continuar con 2.5-3 mg/kg/día VO (mantener concentraciones séricas)	6 meses	50-80%
Micofenolato de mofetilo ³⁷	1 g/12 horas VO	8-16 semanas	75%
Inmunoglobulina G	1 g/kg/día por 2 días y después 400 mg/kg/día por 5 días IV	Un ciclo en pacientes con sangrado que ponga en riesgo la vida o embarazadas con trombocitopenia grave	80%
Anticuerpos monoclonales			
Rituximab	375 mg/m ² por semana SC	Durante cuatro semanas	60%
Citotóxicos combinados			
Ciclofosfamida	0.3 a 1 g/3 dosis cada 3 a 4 semanas IV	Hasta cifras de plaquetas > 50,000/ μ L	25-85%
Vincristina	2 mg/dosis máxima cada 7 días IV	Hasta respuesta sostenida	10-75%

IV: vía intravenosa; VO: vía oral; SC: vía subcutánea.

del tratamiento se establece según el recuento plaquetario y la gravedad de los síntomas. Al inicio del tratamiento deben tomarse en cuenta las comorbilidades, la toxicidad y el costo económico del tratamiento, los esteroides son la primera medida de tratamiento.

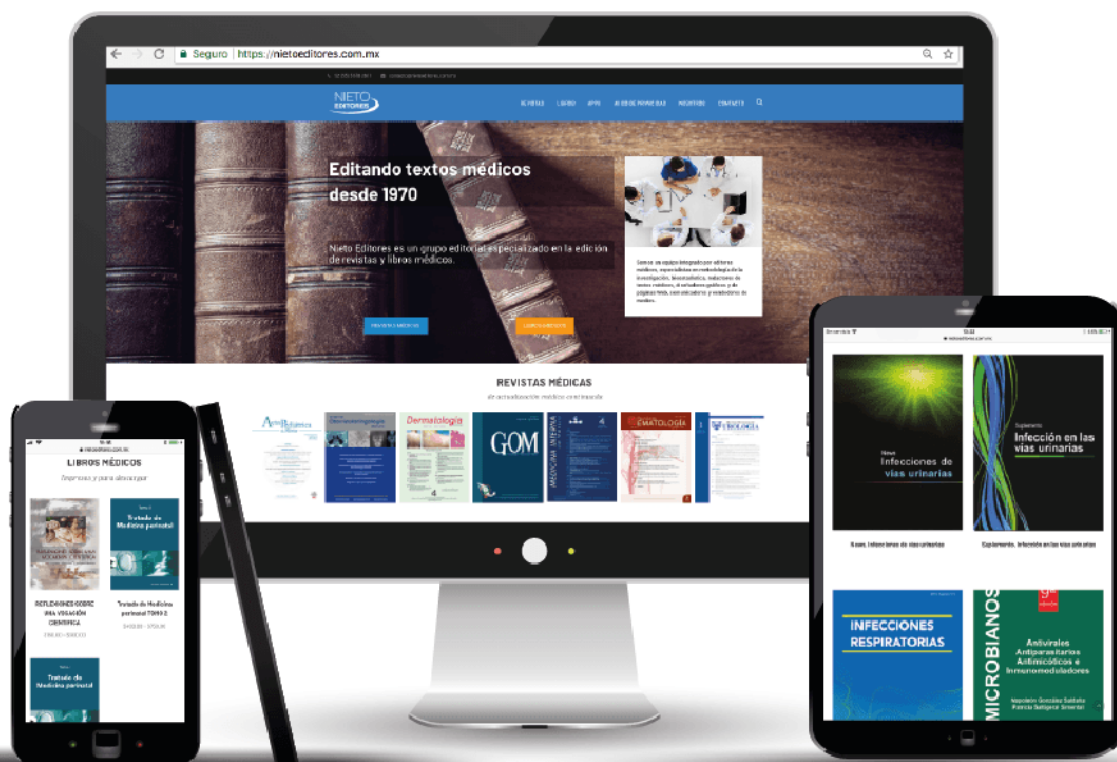
REFERENCIAS

1. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83: 83-89. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x
2. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas y col. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 261. doi: 10.1016/j.medcli.2011.11.011
3. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64: 1179-1183.
4. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood* 2008; 111 (3): 981. doi: 10.1182/blood-2007-05-088500
5. Amy E, Geddis M. Megakaryopoiesis. *Semin Hematol* 2010; 47 (3): 212-219. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.001
6. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol* 2006; 134 (5): 453. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06215.x
7. Wang C, Smith B, Ault K, Rinder H. Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy. *Transfusion* 2002; 42 (3): 368. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00040.x
8. Tótl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152 (1): 52-60. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08412.x
9. Lopez MA, Alvarado M, Medina L. Trombocitopenia inmune primaria diagnóstico y tratamiento. Española EA, 2015.
10. Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: Their clinical significance and response to treatment. *Blood* 1993; 81: 1246-1250.
11. Jhonsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology* 2012; 2012: 306-312. <https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.306.3798320>
12. Rodger G. Thrombocytopenia: Pathophysiology and classification. In: Wintrobe M. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1289.
13. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511-6521. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155>
14. Wilson Ruiz Gil. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. *Rev Med Hered* 2015; 26: 246-255.
15. Awargal N, Spahr JE, Werner TL, Newton DL, Rodgers G. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006; 81: 132-135. doi: 10.1002/ajh.20510
16. Thinel Ch, Calverley D. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. Wintrobe M. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1292.
17. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 577-583. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.026>
18. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 457-464. doi: 10.1111/jth.12813
19. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565
20. Fierro A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. *Pediatría integral* 2012; XVI: 399-412.
21. Davoren A, Bussel J, Curtis B, Moghaddam M, Aster R, McFarland J. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia (AITP). *Am J Hematol* 2005; 78 (3): 193. DOI: 10.1002/ajh.20309
22. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JJ, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (4): 268-286.
23. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013; 91: 423-436. doi: 10.1111/ejh.12181
24. Sanz M. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med* 2010; 3: 305-307. doi: 10.2147/IJGM.S4722
25. Cheng Y, Wong R, Soo Y, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic púrpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349: 831-836. DOI: 10.1056/NEJMoa030254
26. López MA, Medina L, Alvarado M, Álvarez JL. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital. *Med Int Méx* 2015; 31: 3-12.



27. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
28. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M. Review article: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (16): 4190-4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
29. Kojouri K, Vesely S, Terrell D, George J. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic literature review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-2634. doi: 10.1182/blood-2004-03-1168
30. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: Should we revisit the indications? *Br J Haematol* 2012; 158: 16-29. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x
31. Marquín-Alonso I, Escudero-Vilaplana V, Pernía S, Beléndez Bieler C, et al. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 376-382. DOI: 10.1111/jcpt.12156
32. Lozano ML, Revilla N, González-López TJ, et al. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. *Ann Hematol* 2016; 95: 1089-1098. doi: 10.1007/s00277-016-2665-3
33. Basciano PA, Bussel JB. Thrombopoietin-receptor agonists. *Current Opinion in Hematology* 2012; 19:392-398. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328356e909
34. Rice L. Treatment of immune thrombocytopenic purpura: focus on eltrombopag. *Biologics* 2009; 3: 151-157. doi: 10.2147/btt.2009.2984
35. Vlachaki E, Papageorgiou V, Klonizakis F, et al. Total remission of severe immune thrombocytopenia after short term treatment with romiplostim. *Hematol Rep* 2011; 3: 1-2. doi: 10.4081/hr.2011.e20
36. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-5995. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975
37. Zhang WG, Ji L, Cao XM, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 598-602. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x

Información científica en cualquier lugar, en cualquier medio



Accesa a la página apuntando al código QR
ó ingrese a:

<https://nietoeditores.com.mx>



Editorial: Evangelina Andraca Alcalá, eandraca@nietoeditores.mx
Atención a clientes: Alejandra Nieto Sánchez, anieto@nietoeditores.mx,
(0155) 5678-2811, 04455-5966-4509
Cda. Antonio Maceo No. 68 C, Col. Escandón 1 Secc., CP 11800, CDMX, (0155) 5678-2811



Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia

Treatment proposals for SARS-CoV-2 infection: Analyzing the evidence.

Luis A Lasses y Ojeda,¹ Daniela J Cataneo-Piña,² Ramiro P Correa-Cabrera,² Laura Álvarez-Gutiérrez,² David U Domínguez-Rivera³

Resumen

La pandemia causada por la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha traído consigo una mortalidad sin precedentes. Su alta contagiosidad y letalidad, sobre todo en pacientes vulnerables, ha llevado a la búsqueda urgente de fármacos que tengan un beneficio potencial en el control de esta pandemia. La investigación para lograr el desarrollo de un nuevo fármaco conlleva largos periodos de experimentación. Por este motivo, los científicos se han enfocado en probar la administración de fármacos preexistentes, incluso cuando su propósito inicial no es un efecto antiviral. En esta revisión se analiza la evidencia de las diferentes opciones de tratamiento propuestas, con insistencia en su mecanismo de acción y los beneficios encontrados en estudios observacionales.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; tratamiento.

Abstract

The pandemic caused by infection with the new SARS-CoV-2 coronavirus has brought unprecedented mortality. Its high contagiousness and lethality, especially in vulnerable patients, has led to an urgent search for drugs that have a potential benefit in controlling this pandemic. Research to develop a new drug involves long periods of experimentation. For this reason, scientists have focused on testing the use of pre-existing drugs, even when their initial purpose is not an antiviral effect. In this review, we will analyze the evidence of the different proposed treatment options, with emphasis on their mechanism of action and the benefits found in observational studies.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Therapeutics.

¹ Internista y cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología Geriátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Profesor titular del curso de Alta Especialidad en Cardiología Geriátrica de la Universidad Nacional Autónoma de México.

² Geriatra, residente del curso de Alta Especialidad en Cardiología Geriátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

³ Geriatra y alta especialidad en Cardiología Geriátrica. Subjefe de residentes, profesor invitado e investigador asociado al curso de Alta Especialidad en Cardiología Geriátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Recibido: 5 de junio 2020

Aceptado: 27 de junio 2020

Correspondencia

Luis A Lasses y Ojeda
alasses@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Lasses y Ojeda LA, Cataneo-Piña DJ, Correa-Cabrera RP, Álvarez-Gutiérrez L, Domínguez-Rivera DU. Propuestas de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: análisis de la evidencia. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 670-687.

<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4366>



ANTECEDENTES

Lo que hasta ahora sabemos de las investigaciones para el tratamiento del SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus, conocido como el coronavirus 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es un beta-coronavirus de ARN monocatenario encapsulado, de sentido positivo.¹ Este virus es causante de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SARS), con tasa de mortalidad significativamente alta.² Similar al SARS y MERS, el genoma que contiene codifica proteínas no estructurales (como la proteasa tipo 3-quimotripsina, la proteasa tipo papaína, la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN), las proteínas estructurales (como la glucoproteína espiga) y proteínas accesorias. Las cuatro proteínas no estructurales mencionadas son enzimas clave en el ciclo de vida viral y la glucoproteína espiga es indispensable para las interacciones virus-receptor celular durante la entrada viral. Por tanto, estas cinco proteínas fueron reconocidas como objetivos atractivos para desarrollar agentes antivirales contra el SARS y el MERS.³ Los análisis estructurales de proteínas sugieren que los sitios clave de unión a medicamentos en enzimas virales probablemente se conservan en SARS-CoV-2, SARS y MERS. Por tanto, es razonable considerar la reutilización de los inhibidores existentes de MERS y SARS para SARS-CoV-2.⁴

Actualmente se están estudiando otros medicamentos que, aunque su utilidad principal no sea como antiviral, puedan servir como alternativas para el tratamiento.⁵

El COVID-19 es causa de la neumonía viral grave que conduce rápidamente a SARS. En una serie de casos de 135 pacientes, Wan y colaboradores⁶ informaron que 88.9% de los pacientes manifes-

taban fiebre, 76.5% tos, 32.5% fatiga y mialgias, 17.7% dolor de cabeza y 13.3% disnea.

En el contexto del tratamiento, se ha recurrido a todo lo que tengamos a la mano en el arsenal terapéutico, como medicamentos que ya se encuentran en el mercado, aunque no se hayan prescrito como antivirales específicamente. Así, existen casos publicados en que se han utilizado todos los recursos disponibles. En el departamento de Neumología y Cuidados Intensivos del Centro Médico Universitario de Hackensack Meridian Jersey Neptune, Nueva Jersey, Estados Unidos, intentan suplementos vitamínicos y minerales, como vitamina C y cinc, conocidos por mejorar la inmunidad humana y han demostrado acortar la duración y mejorar los resultados en infecciones respiratorias, incluida la neumonía viral, además de hidroxycloquina y azitromicina que obtuvieron gran atención para el tratamiento de COVID-19. Se sugiere que la hidroxycloquina puede interferir con la glucosilación de los receptores del coronavirus y aumentar así el pH endosómico, inhibiendo la fusión viral y disminuyendo la carga viral.

En esta revisión, mencionaremos algunos de los medicamentos ya existentes que se han prescrito en una carrera desesperada por encontrar la cura a esta enfermedad.

TRATAMIENTO, LUEGO PREVENCIÓN

Primero, una esperanza. A veces, los medicamentos que tratan eficazmente una enfermedad también pueden prescribirse para prevenir su aparición. Metafóricamente, el virus que causa COVID-19 usa una puerta trasera para ingresar a la célula. A medida que ingresa, está expuesto a un ambiente ácido que es necesario para que el virus ingrese por completo. La cloroquina e hidroxycloquina mantiene cerrada la puerta evitando la acidificación.

Cloroquina e hidroxiclороquina

Las sales de sulfato y fosfato de cloroquina se han comercializado como medicamentos antipalúdicos. La hidroxiclороquina también ha se ha prescrito como antipalúdico, pero además ahora se administra en enfermedades autoinmunitarias, como el lupus y la artritis reumatoide. La cloroquina e hidroxiclороquina se consideran seguras y los efectos secundarios son generalmente leves y transitorios. Sin embargo, el margen entre la dosis terapéutica y tóxica es estrecho y la intoxicación por cloroquina se ha asociado con trastornos cardiovasculares que pueden potencialmente ser fatales. Por tanto, la administración de cloroquina e hidroxiclороquina debe estar sujeta a normas estrictas y no se recomienda la automedicación. Se sabe que la mejor manera de administrar cloroquina es en combinación con cinc y vitaminas A y D. El cinc ayuda a que la hidroxiclороquina ingrese a las células infectadas para destruir el virus y las vitaminas C y D apoyan la función inmunitaria.⁷

Se ha identificado la actividad antiviral *in vitro* de cloroquina desde finales del decenio de 1960 y el crecimiento de muchos virus diferentes, incluido el coronavirus del SARS, puede ser inhibido en el cultivo celular por cloroquina y por hidroxiclороquina.⁸

En un metanálisis publicado recientemente en *The Lancet* se valoraron 96,032 pacientes (edad media: 53.8 años, 46.3% mujeres) con COVID-19 que fueron hospitalizados durante el mes de abril y mayo y cumplieron los criterios de inclusión. En este análisis no se logró confirmar un beneficio de hidroxiclороquina o cloroquina cuando se prescribe sola o con un macrólido en los resultados hospitalarios de COVID-19. Cada uno de estos regímenes farmacológicos se asoció con disminución de la supervivencia en el hospital y con mayor frecuencia de arritmias

ventriculares cuando se administra para el tratamiento de COVID-19.⁹

Tocilizumab

Anticuerpo humanizado recombinante anti-interleucina-6 monoclonal, se ha prescrito ampliamente en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. Con este anticuerpo monoclonal, la función de la interleucina 6 está bloqueada y, por tanto, la diferenciación de las células T auxiliares y las células B en células secretoras de inmunoglobulinas son inhibidas. La tormenta de citocinas que se observa en pacientes con COVID-19 ha sido difícil de controlar y manejar, lo que ha provocado aumento en la mortalidad, por tanto, tocilizumab ayuda a disminuir la respuesta inmunitaria y el daño resultante causado por las citocinas. Aunque todavía no se encuentra aprobado en Estados Unidos, tocilizumab ha demostrado hasta ahora resultados prometedores en algunos ensayos clínicos.

CÓMO DESCUBRIR MEDICAMENTOS ANTIVIRALES RÁPIDAMENTE

También han surgido otros tratamientos contra COVID-19 y hasta el momento muestran resultados prometedores en ensayos clínicos en curso. De éstos, remdesivir (GS-5734) y favipiravir (T-705) se han convertido en el centro de atención. Remdesivir es un análogo de adenosina que se incorpora al ARN viral causando la ruptura de éste. Se ha encontrado que es eficaz para inhibir la replicación en infecciones como Ébola, SARS-CoV y MERS-CoV. Favipiravir, una ARN polimerasa dependiente de un inhibidor de ARN, ya ha obtenido la aprobación para el tratamiento de COVID-19 en China desde el 15 de febrero de 2020. Se ha demostrado la inhibición de la actividad de la ARN polimerasa de favipiravir y por tanto, impide la replicación del virus ARN como COVID-19 con efectos



secundarios mínimos. Remdesivir (GS-5734, Gilead Sciences Inc.) se encuentra actualmente en varios ensayos clínicos, pero los efectos aún no se han definido.¹⁰

Necesitamos urgentemente medicamentos efectivos contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), lo más rápido sería esperar que los medicamentos que han funcionado contra un virus diferente (SARS, MERS o Ébola) también funcionen contra COVID-19. De manera alternativa, otra opción sería dirigir específicamente las proteínas del SARS-CoV-2 para interrumpir su ciclo de vida.

Desde 1990, el poder de las supercomputadoras ha evolucionado impresionantemente. Ahora, pueden realizarse simulaciones de dinámica molecular para calcular los movimientos internos de las proteínas y los fármacos aptos pueden seleccionarse mediante un proceso que utiliza las diferentes formas en el sitio de unión, procedimiento conocido como acoplamiento de conjunto.

Con la supercomputadora Summit en el Laboratorio Nacional Oak Ridge, que actualmente es la más poderosa del mundo, se realiza un procesamiento masivo en paralelo en el que se ejecutan muchos cálculos al mismo tiempo. Esto permite que las simulaciones de dinámica molecular de muchas réplicas del objetivo se establezcan en paralelo, cada una, explorando un espacio conformacional ligeramente diferente. Por tanto, puede obtenerse un modelo de simulación completo de un objetivo de fármaco de proteína SARS-CoV-2 con el uso de Summit en un día, mientras que tomaría meses con el uso de un grupo informático típico. Las supercomputadoras también se utilizan en el acoplamiento paralelo rápido de grandes bases de datos de compuestos. El campo de descubrimiento de fármacos basado en la estructura está preparado para obtener resultados rápidos.

Esto se ha retrasado porque la ruta clásica de una década para el descubrimiento y la aprobación de nuevos medicamentos difícilmente podría ser menos adecuada para la pandemia actual.

Por esta razón, la reutilización de los medicamentos existentes ofrece un mecanismo de despliegue potencialmente rápido porque se conocen los perfiles de seguridad.

La inteligencia artificial se está utilizando para predecir la unión de medicamentos. Se han establecido diferentes tipos de programas experimentales de detección de laboratorio en todo el mundo y están aumentando. Mientras tanto, para varias proteínas SARS-CoV-2, la instalación virtual de detección de alto rendimiento y acoplamiento de conjuntos está en modo de producción completa, tanto en supercomputadoras como con el uso de vastos recursos de computación en la nube. Nada de esto garantiza el éxito dentro de un periodo determinado, sino la combinación de racionalidad y conocimiento científico.¹¹

POSIBLES MEDICAMENTOS APTOS A REUTILIZACIÓN CONTRA SARS-COV-2

Agentes antivirales

Los análogos de nucleósidos aprobados (favipiravir y ribavirina) y los análogos de nucleósidos experimentales (remdesivir y galidesivir) pueden tener potencial contra SARS-CoV-2. Los análogos de nucleósidos en forma de adenina o derivados de guanina se dirigen a la ARN polimerasa y bloquean la síntesis de ARN viral en un amplio espectro de virus de ARN, incluidos los coronavirus humanos.¹²

El favipiravir (T-705), un análogo de guanina aprobado para el tratamiento de la gripe, puede inhibir eficazmente la ARN polimerasa dependiente de ARN de virus como la gripe, el Ébola,

la fiebre amarilla, el chikunguña, el norovirus y el enterovirus, y un estudio reciente informó su actividad contra SARS-CoV-2 (EC 50 = 61.88 μ M en células Vero E6).

La ribavirina es un derivado de guanina aprobado para tratar el VHC y el virus sincitial respiratorio (VSR) que se ha evaluado en pacientes con SARS y MERS, pero sus efectos secundarios, como la anemia, pueden ser graves a dosis altas y si ofrece suficiente potencia contra SARS-CoV-2 es incierto. Remdesivir (GS-5734) es un profármaco de fosforamidato de un derivado de adenina con una estructura química similar a la de tenofovir alafenamida, un inhibidor aprobado de la transcriptasa inversa del VIH. Tiene actividad de amplio espectro contra virus de ARN como MERS y SARS en cultivos celulares y modelos animales y se ha probado en un ensayo clínico contra el Ébola. Un estudio reciente informó que inhibió SARS-CoV-2 (EC 50 = 0.77 μ M en células Vero E6) y un paciente estadounidense con SARS-CoV-2 se recuperó después de recibir remdesivir intravenoso el 6 de enero. A pesar de estos datos, recientemente se publicó la poca eficacia del medicamento en la duración del padecimiento en estadios avanzados.¹³ Galidesivir (BCX4430), un análogo de adenosina que se desarrolló originalmente contra el VHC, actualmente se encuentra en estudios clínicos en etapa inicial que evalúan su seguridad en sujetos sanos y su eficacia contra la fiebre amarilla, y ha mostrado actividades antivirales en estudios preclínicos contra muchos virus de ARN, incluidos el SARS y MERS.¹⁴

Disulfiram

Se ha informado que el disulfiram, un fármaco aprobado para tratar la dependencia del alcohol, inhibe la proteasa tipo papaína de MERS y SARS en cultivos celulares y bloquea una proteína de control clave implicada en la inflamación, por lo que inhibe efectivamente este proceso.

Típicamente, la inflamación es el sistema de alarma por el que las células responden primero al peligro potencial, pero en exceso puede ser mortal. Normalmente, la activación de una proteína, la gasdermina D, es el último paso común en el proceso de muerte celular inflamatoria, o piroptosis, y la liberación resultante de citocinas inflamatorias observadas en muchas afecciones graves, incluida la sepsis. En la piroptosis, la membrana celular explota literalmente, liberando moléculas inflamatorias como la interleucina 1. En estudios con modelos animales, los ratones tratados con disulfiram no tuvieron sepsis mortal en comparación con los animales no tratados.

Este descubrimiento de investigación es casualmente muy oportuno porque la mayoría de las personas saben que el deterioro clínico de los pacientes con COVID-19 está mediado por una tormenta de citocinas o la liberación excesiva de moléculas de inflamación. De miles de compuestos examinados el mejor inhibidor de gasdermina D fue el disulfiram y ya está en el mercado, tiene una historia de 70 años de seguridad y podría ser reutilizado con bastante rapidez.

Se ha estudiado que cuando un virus o bacteria invasora ingresa a una célula, produce fenómenos inflamatorios, desencadenando una cascada de eventos.¹⁵

Azitromicina

El mecanismo preciso se desconoce; sin embargo, se han propuesto múltiples mecanismos para las supuestas propiedades antivirales observadas con azitromicina. La maduración y la función del endosoma requieren un ambiente ácido. La azitromicina es una base débil y se acumula preferentemente de manera intracelular en vesículas endosómicas y lisosomas, lo que podría aumentar las concentraciones de pH y potencialmente bloquear la endocitosis, el desprendimiento genético viral de los lisosomas



(o ambos), lo que limita la replicación viral.¹⁶ También se requiere un ambiente ácido para el recubrimiento de virus envueltos como la gripe y el VIH, y un mecanismo similar es plausible para los coronavirus, también virus envueltos.

Los supuestos efectos antivirales de la azitromicina también pueden estar mediados por una amplificación global de las respuestas antivirales en la que participa el interferón (IFN) del huésped. Los datos sugieren que la azitromicina tiene la capacidad de inducir receptores de reconocimiento de patrones, interferón y genes estimulados por éste, lo que conduce a la reducción de la replicación viral.¹⁷ Además, la azitromicina actúa directamente sobre las células epiteliales bronquiales para mantener su función y reducir la secreción de moco para facilitar la función pulmonar.¹⁸ Interfiere con la entrada viral a través de la interacción de unión entre la proteína espiga del SARS-CoV-2 y la proteína del receptor del huésped ACE2.¹⁹

Nitazoxanida

La nitazoxanida es un profármaco para la tizoxanida, que tiene propiedades antivirales de amplio espectro, tiene muchas indicaciones virales y muestra una farmacodinámica prometedora contra Coronaviridae. Todavía no se ha probado en pacientes con COVID-19, pero previamente mostró baja concentración efectiva *in vitro* (CE 50) contra el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo. Por tanto, se consideró a la nitazoxanida apta para inhibir potencialmente el SARS-CoV-2.²⁰

Se hipotetiza una respuesta inmunitaria innata reducida para explicar la susceptibilidad de la edad al SARS-CoV-2. La nitazoxanida regula al alza la vía del interferón del huésped, amplificando la respuesta antiviral innata. Por tanto, la nitazoxanida podría ser un tratamiento co-

adyuvante útil prescrito antes en el curso de la enfermedad que los tratamientos dirigidos por virus más potentes (hidroxicloroquina EC 50 = 1.13 μ M, remdesivir EC 50 = 0.77 μ M).²¹

A diferencia de otros fármacos postulados, la nitazoxanida muestra alta proporción de concentración plasmática máxima (C máx), después de un día de 500 mg dos veces al día (BD), a la concentración requerida para inhibir la replicación de 50% (CE 50) del SARS-CoV-2 (C máx: EC 50 aproximadamente igual a 14:1). Como tal, es importante investigar la seguridad de la nitazoxanida para ensayos adicionales.²²

Ivermectina

Se ha demostrado que tiene actividad contra el virus de la fiebre amarilla, el dengue, la encefalitis japonesa y la encefalitis transmitida por garrapatas. Su actividad contra varios virus de ARN, como el SARS-CoV-2, está relacionada con mecanismos que inhiben la importación mediada por α/β transporte nuclear en una dosis única. El medicamento generalmente es seguro.²³ Curiosamente, la ivermectina, que recientemente se demostró que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 en las células *in vitro*, es un modulador alostérico positivo de $\alpha 7$ nAChR.²⁴

La administración de ivermectina durante la enfermedad COVID-19 en pacientes hospitalizados se asocia con menor mortalidad y menor duración de la estancia hospitalaria. Estos hallazgos requieren confirmación en ensayos más grandes, controlados y con distribución al azar.²⁵

Clorpromazina

Desde el comienzo del brote de COVID-19 hace varias semanas, observamos en GHU PARIS Psychiatrie&Neurosciences (Sainte-Anne hospital, París, Francia) menor prevalencia de formas sintomáticas y graves de infecciones por

COVID-19 en pacientes psiquiátricos (~ 4%) en comparación con los profesionales de la salud (~ 14%). Se han observado análisis similares en otras unidades psiquiátricas en Francia y en el extranjero. La hipótesis es que los pacientes psiquiátricos podrían estar protegidos de las formas graves de COVID-19 por sus tratamientos psicotrópicos. La clorpromazina (CPZ) es un derivado de fenotiazina ampliamente prescrito en la rutina clínica en el tratamiento de psicosis agudas y crónicas. Además de sus efectos antipsicóticos varios, los estudios *in vitro* también han demostrado actividad antiviral de clorpromazina mediante la inhibición de la endocitosis mediada por clatrina. Recientemente, estudios independientes revelaron que clorpromazina es un fármaco anti-MERS-CoV y anti-SARS-CoV-1. En comparación con otros medicamentos antivirales, las principales ventajas de la clorpromazina residen en su biodistribución: los estudios preclínicos y clínicos han reportado alta concentración de CPZ en los pulmones (20-200 veces mayor que en el plasma), lo que es crítico debido al tropismo respiratorio del SARS-CoV-2. La clorpromazina tiene alta concentración en la saliva (30-100 veces mayor que en el plasma), por tanto, podría reducir el contagio del COVID-19. La clorpromazina puede cruzar la barrera hematoencefálica, por consiguiente, podría prevenir las formas neurológicas de COVID-19. Este reposicionamiento de clorpromazina como fármaco anti-SARS-CoV-2 ofrece una estrategia alternativa y rápida para aliviar la propagación del virus, la severidad y letalidad de la infección.

De hecho, la clorpromazina es un medicamento aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos con excelente perfil de tolerancia, recetado por alrededor de 70 años en psiquiatría, pero también en la rutina clínica en el tratamiento de náuseas y vómitos del embarazo, en cáncer avanzado y también para tratar cefalea en diversas afecciones neurológicas. El amplio espectro del tratamiento

con clorpromazina incluye antipsicóticos, ansiolíticos, antieméticos y antivirales. Los efectos inmunomoduladores, junto con la inhibición de la endocitosis mediada por clatrina y la modulación de la barrera hematoencefálica, es tanto el resultado de la casualidad como de observaciones clínicas cuidadosas.²⁶

Colchicina

La colchicina es un poderoso medicamento antiinflamatorio aprobado para el tratamiento o la prevención de la gota y la fiebre mediterránea familiar en dosis que varían entre 0.3 y 2.4 mg/día. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la polimerización de la tubulina, así como a través de los efectos potenciales en las moléculas de adhesión celular y las quimiocinas inflamatorias. También podría tener efectos antiinflamatorios directos al inhibir las redes clave de señalización inflamatoria conocidas como citocinas inflamatorias y proinflamatorias. Además, la evidencia sugiere que la colchicina ejerce un efecto antiinflamatorio directo al inhibir la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa e IL-6, la migración de monocitos y la secreción de metaloproteinasa de matriz-9. Se cree que la colchicina suprime la secreción de citocinas y quimiocinas, así como la agregación plaquetaria *in vitro*. Todos éstos son efectos potencialmente benéficos que podrían disminuir o eliminar la tormenta inflamatoria COVID-19 asociada con formas graves de la enfermedad. Es importante destacar que, en un ensayo contemporáneo, con la dosis baja de colchicina administrada a pacientes que sobrevivieron del síndrome coronario agudo se redujeron de manera estadísticamente significativa las complicaciones cardiovasculares.

El mecanismo fisiopatológico propuesto de la tormenta de citocinas y la activación de la cascada inflamatoria se basa en la evidencia recopilada principalmente durante las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV (con aumento



significativo en IL-1B, IL-6, IL-12, IFN- γ , IP-10, TNF- α , IL-15 e IL-17, entre otros). Los datos recopilados durante la pandemia con COVID-19 también muestran un aumento significativo en las citocinas inflamatorias (GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF- α , entre otros) en pacientes con enfermedad severa. En ausencia de tratamientos efectivos para pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria, se postula el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de la colchicina en las citocinas implicadas en el estado hiperinflamatorio.²⁷

Ciclosporina A

La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor aprobado para una serie de afecciones, como la enfermedad de Crohn. La ciclosporina A ha demostrado su eficacia contra una amplia gama de virus *in vitro*, incluidos los coronavirus, al interferir con las interacciones proteicas y, por tanto, afectar la replicación viral. En consecuencia, su efecto en el tratamiento de COVID-19 puede ser doble, tanto contra el virus como contra la respuesta de la hiperinflamación.²⁸

Nicotina

Según la bibliografía científica actual y los nuevos datos epidemiológicos que revelan que el tabaquismo actual parece ser un factor protector contra la infección por SARS-CoV-2, se plantea la hipótesis de que el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) desempeña un papel clave en la fisiopatología de la infección por COVID-19 y podría representar un objetivo para la prevención y el control de la infección por SARS-CoV-2.^{29,30}

El nAChR aparece como una pista hipotética para las principales manifestaciones clínicas de COVID-19. Se acepta que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), representa la principal molécula receptora del SARS-CoV-2. ACE2 se expresa a nivel transcriptómico en el pulmón, el

intestino delgado y el colon, en el riñón, en los testículos, en el músculo cardíaco y en el cerebro, aunque la proteína no se detecta en el pulmón.³¹ En el cerebro, ACE2 se expresa en las neuronas y en la glía y está particularmente presente en el tronco encefálico y en las regiones responsables de la regulación de las funciones cardiovasculares, incluidos el órgano subfornical, el núcleo paraventricular, el núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral rostral.³² Sin embargo, no se excluyen receptores o correceptores adicionales. La relación entre nicotina y ACE2 se ha explorado en el marco de las enfermedades cardiovasculares y pulmonares.³³ En consecuencia, en el brazo ACE/ANG II/AT1R, la nicotina aumenta la expresión, actividad o ambas de la renina, ACE y AT1R, mientras que en el brazo ACE2/ANG-(1-7)/MasR compensatorio, la nicotina regula la expresión, actividad o ambas de ACE2 y AT2R, lo que sugiere una posible contribución de los receptores de acetilcolina en la regulación de ACE2.

Existe fuerte evidencia de la acción neurotrópica de la infección por SARS-CoV-2. Se ha demostrado que los coronavirus β a los que pertenece el SARS-CoV-2 no limitan su presencia en las vías respiratorias y que invaden con frecuencia el sistema nervioso central.³⁴ Esta propensión se ha documentado de manera convincente para el SARS-CoV-1, MERS-CoV y el coronavirus responsable de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina (HEV 67N). A la luz de la alta similitud entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, es muy probable que el SARS-CoV-2 también tenga potencial similar. Se ha propuesto que la neuroinfección contribuye potencialmente a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de COVID-19 con el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 que se sugiere desempeña un papel en la insuficiencia respiratoria de pacientes con COVID-19.

Se supone que la vía nAChR está implicada en el síndrome inflamatorio COVID-19. El sistema nervioso, a través del nervio vago, puede inhibir

significativa y rápidamente la liberación de TNF de macrófagos y atenuar las respuestas inflamatorias sistémicas.³⁵ Este mecanismo fisiológico, denominado vía antiinflamatoria colinérgica, tiene importantes implicaciones en inmunología y terapéutica. Tras la desregulación de los nAChR de macrófagos, el perfil de citocinas secretadas masivamente incluye IL-1, IL-6 y TNF. Este perfil de citocinas muestra analogías sorprendentes con el síndrome de tormenta de citocinas, que conduce al síndrome hiperinflamatorio descrito en un subgrupo de pacientes con COVID-19.³⁶ La coagulopatía sistémica con trombosis venosa y arterial es uno de los aspectos críticos de la morbilidad y mortalidad de COVID-19. En línea con esta hipótesis, debe notarse que la deficiencia hematopoyética de $\alpha 7$ -nAChR aumenta el estado reactivo de las plaquetas, lo que podría explicar la manifestación trombogénica de COVID-19.³⁷

Los agonistas $\alpha 7$, incluida la nicotina, han demostrado ser efectivos para reducir la producción de citocinas de macrófagos y la inflamación en modelos animales de pancreatitis y peritonitis.³⁸ En este contexto, un tratamiento nicotínico que posiblemente podría antagonizar la acción de bloqueo del SARS-CoV-2 en el AChR a través de una posible modulación de la interacción ACE2-nAChR, actuaría antes que las terapias anticitocinas. La modulación de nAChR por COVID-19 podría explicar tentativamente las características hiperinflamatorias observadas en un subgrupo de pacientes con COVID-19, imitando el síndrome de activación de macrófagos.

En comparación con la población general francesa, la población con COVID-19 mostró una tasa de fumadores diaria actual significativamente más débil en 80.3% de pacientes ambulatorios y en 75.4% de pacientes hospitalizados. Así, el tabaquismo actual parece ser un factor protector contra la infección por SARS-CoV-2. Aunque la química del humo del tabaco es compleja, estos datos son consistentes

con la hipótesis de que su papel protector se lleva a cabo a través de la acción directa en varios tipos de nAChR expresados en neuronas, células inmunitarias (incluidos los macrófagos), tejido cardíaco, pulmones y vasos sanguíneos.

La nicotina competiría estérica o alostéricamente con la unión del SARS-CoV-2 al nAChR. Esto legitima el uso de nicotina como agente protector contra la infección por SARS-CoV-2 y los déficits posteriores que causa en el sistema nervioso central.³⁹

No debe olvidarse que la nicotina es una droga de abuso responsable de la adicción al tabaco. Fumar tiene graves consecuencias patológicas y sigue siendo un grave peligro para la salud. Sin embargo, en entornos controlados, los agentes nicotínicos podrían proporcionar un tratamiento eficiente de una infección aguda como COVID-19.

Famotidina

En los Institutos Feinstein de Investigación Médica (Manhasset, Nueva York, Estados Unidos) está en curso un ensayo de la famotidina, con el fin de estudiar si el medicamento puede marcar la diferencia en el tratamiento de los pacientes con COVID-19. Los investigadores decidieron llevar a cabo un ensayo con famotidina después de informes alentadores de China. Una revisión de 6212 historias clínicas de pacientes con COVID-19 reveló que una gran cantidad de supervivientes habían experimentado acidez estomacal crónica y tomaban famotidina. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 que tomaban famotidina parecían tener una tasa de mortalidad más baja: 14% frente a 27% de los pacientes que no tomaban el medicamento.

Además, los resultados del modelado molecular también sugirieron que la famotidina, que parece unirse a una enzima clave en el SARS-CoV-2, es-



taba ofreciendo resultados prometedores. Se cree que la famotidina se une a una enzima crítica, de forma similar a los inhibidores de proteasa, utilizados en VIH. La estructura de la famotidina puede detener la replicación del coronavirus.

Los Institutos Feinstein para la Investigación Médica recibieron la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para realizar un ensayo con la versión intravenosa de famotidina, además del remdesivir de Gilead Sciences e hidroxiclороquina.

Actualmente está en curso un pequeño ensayo clínico que ha inscrito a 187 pacientes críticos con COVID-19, incluidos los que requieren ventilación mecánica y apunta a un total de 1174 personas. En el ensayo, se administra a los pacientes por vía intravenosa nueve veces la cantidad de famotidina que una persona normalmente tomaría para tratar enfermedad ácido-péptica.⁴⁰

Vitamina D

Entre las diversas opciones que se han considerado terapia coadyuvante para el manejo de COVID-19 se ha propuesto a la vitamina D, varias características clínicas y epidemiológicas han llevado a pensar que la deficiencia de esta vitamina juega un papel importante en la patogenia de esta enfermedad.

Entre las características clínicas está por ejemplo que los casos asociados con neumonía severa, el incremento en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, el aumento de las concentraciones de PCR, el riesgo de padecer sepsis, SARS, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus se relacionan con concentraciones disminuidas de vitamina D.⁴¹

La vitamina D es un secoesteroide que tiene un amplio espectro de actividad inmunomodulado-

ra, antiinflamatoria, antifibrótica y antioxidante.⁴² La vitamina D3 es sintetizada de manera no enzimática en la piel durante la exposición a los rayos ultravioleta (UVB), esta vitamina es inactiva, requiere conversión enzimática en el hígado y los riñones para convertirse en su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D. El aumento de la pigmentación de la piel disminuye la eficacia de los UVB debido a que la melanina actúa como protector solar natural.⁴³

En los adultos mayores es más común la existencia de concentraciones bajas de vitamina D. Debido a la amplia distribución de los receptores de vitamina D en el organismo, se ha considerado que su deficiencia se vincula con enfermedades, como osteoporosis, diabetes mellitus, alteraciones inmunitarias, inflamación, ciertos tipos de neoplasias, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo, entre otras; la mayor parte de estas enfermedades se asocian con el envejecimiento.⁴⁴ La expresión del receptor ECA2/Ang1-7Mas es menor en hombres que en mujeres y también es menor en adultos mayores que en jóvenes, lo que explica la susceptibilidad de los varones adultos mayores de padecer eventos adversos por COVID-19.⁴⁵

En los pacientes con COVID-19, el virus SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las vías respiratorias, para luego ingresar a la célula huésped, posteriormente se desarrolla un proceso de inflamación y fibrosis pulmonar debido a la liberación de citocinas proinflamatorias, como la IL-1B y la IL-18, que son activadas por macrófagos y los linfocitos Th1.⁴²

Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D se asocia con hiperreactividad de las vías respiratorias. A nivel respiratorio existe alta expresión de concentraciones de alfa 1 hidroxilasa, lo que permite la síntesis local de calcitriol (forma activa de la vitamina D), el calcitriol inhibe la producción

y secreción de muchas citocinas derivadas de las células musculares lisas bronquiales, así como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y la matriz de metaloproteinasa, lo que lleva a la disminución de la proliferación de músculo liso e inflamación pulmonar. Otra de las funciones de la vitamina D en los pulmones es la activación de células dendríticas y células T reguladoras y promueve la activación de múltiples moléculas antimicrobianas; la administración complementaria de 1 alfa, 25 dihidroxivitamina D suprime el reclutamiento de eosinófilos y linfocitos dentro de las vías respiratorias, disminuye la producción de IL-4 de las células T e inhibe la migración de linfocitos T, atenuando así la respuesta inflamatoria.⁴⁵

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina están significativamente elevadas en los pacientes infectados y fueron directamente proporcionales a la carga viral y al daño pulmonar observado.

La ECA2 tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antifibróticos y antihiperplasia, debido a que causa la degradación de la angiotensina II (Ang II) en los pulmones a través de la vía de señalización del receptor. El incremento en la degradación de la Ang II previene su efecto tóxico acumulativo.

La vitamina D puede prevenir el daño multiorgánico causado por COVID-19 a través de las siguientes vías:

1. La vitamina D disminuye la producción de linfocitos Th1, con lo que suprime la progresión de la inflamación a través de la reducción de la generación de citocinas inflamatorias como: IL-6, IL-8, IL-12 e IL-17. La vitamina D, además, reduce la formación de factor de necrosis tumoral alfa y del factor nuclear kappa B. El cal-

citriol inhibe directamente el interferón gamma y la IL-2. La vitamina D puede disminuir el síndrome de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 y así prevenir el daño multiorgánico.

2. Durante la infección viral, la vitamina D puede ser transformada a su forma activa por las células epiteliales alveolares y promover la expresión de catelicidinas y defensinas que disminuye la supervivencia y la replicación viral.
3. El tratamiento con vitamina D puede suprimir la expresión de ECA2 en las células tubulares renales, por tanto, tienen actividad nefroprotectora.
4. La vitamina D previene la acumulación y disminuye la actividad proinflamatoria de Ang II a través de la supresión de la liberación de renina en pacientes COVID-19, reduciendo así el riesgo de SDRA y miocarditis.⁴⁶

La evidencia actual recomienda cuantificar las concentraciones séricas de vitamina D en grupos poblacionales con riesgo de mantener concentraciones bajas de vitamina D y que se beneficiarían de concentraciones más altas, como, por ejemplo: mujeres embarazadas, obesos, personas con enfermedades crónicas y adultos mayores.⁴¹

Los efectos adversos más comunes de la administración complementaria de vitamina D son: disminución del apetito, náuseas, vómito, estreñimiento, pérdida de peso, aunque es poco probable manifestarlos con concentraciones séricas inferiores a 150 nmol/L. Aunque la hipervitaminosis D es poco frecuente, se ha reportado: nefrolitiasis, arritmias, confusión y fatiga debido al exceso de ion calcio que produce.⁴⁴



Vitamina C

Mejor conocida por sus propiedades antioxidantes, es capaz de amortiguar el daño producido por las especies reactivas de oxígeno, protegiendo a las células del organismo de daño oxidativo y disfunción. Al momento, existen varios ensayos clínicos en los que se administra vitamina C intravenosa, para tratar a pacientes con infección pulmonar severa, en los que se evaluarán los requerimientos de ventilación mecánica, uso de vasopresores, escalas de insuficiencia orgánica, duración en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad a 28 días.⁴⁷

La vitamina C ha demostrado ser útil, cuando se administra a dosis altas, para reducir la mortalidad en pacientes con sepsis o enfermedad severa por influenza. Esto se debe a su efecto en la disminución del estrés oxidativo causante de lesión pulmonar en pacientes que reciben ventilación mecánica. Al no haber hasta el momento tratamiento antiviral o vacuna eficaz, la administración de antioxidantes, como la vitamina C, puede ser útil para mitigar la respuesta inflamatoria inducida por COVID-19.⁴⁸

Cinc

El cinc es conocido por modular la inmunidad antiviral y antibacteriana y regular la respuesta inflamatoria; a pesar de la ausencia de datos clínicos, algunas indicaciones sugieren que la modulación del estado de cinc puede ser benéfica en enfermos con COVID-19. Experimentos *in vitro* demuestran que el cinc tiene actividad antiviral mediante la inhibición de polimerasa de ARN de SARS-CoV, además de disminuir la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. Su efecto antiinflamatorio también ocurre mediante la inhibición de la señalización de NF- κ B y modulación de las funciones reguladoras de las células T, que limitan la tormenta de citocinas en COVID-19. La administración

complementaria de cinc también puede reducir el riesgo de coinfección bacteriana al mejorar el aclaramiento mucociliar y fortalecer la función de barrera del epitelio respiratorio. Se requieren ensayos clínicos y experimentales para demostrar estos beneficios.⁴⁹

Melatonina

En las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, la respuesta inflamatoria e inmunitaria exacerbada puede activar la tormenta de citocinas y causar apoptosis de las células epiteliales y endoteliales, llevando a respuestas anormales de las células T y los macrófagos. En los pacientes con COVID-19 hay incremento en las concentraciones de IL-1 β , INF- γ , proteína 1 inducida por interferón y proteína 1 quimio-atrayente de monocitos. Además, hay una respuesta inmunitaria suprimida, demostrada por hipoalbuminemia, linfopenia, neutropenia y disminución en el porcentaje de células T CD8.

La melatonina tiene efecto antiinflamatorio, antioxidante y fortalece el sistema inmunitario. El efecto antiinflamatorio ocurre por varios mecanismos. La sirtuina 1 puede mediar las acciones antiinflamatorias de la melatonina, al disminuir el fenotipo proinflamatorio de los macrófagos. La melatonina suprime la activación de NF- κ B, que se asocia con respuestas proinflamatorias y oxidativas, teniendo un papel mediador en la inflamación que causa daño pulmonar agudo. Los efectos antioxidantes de la melatonina se logran al regular a las enzimas inflamatorias superóxido dismutasa y disminuir enzimas proinflamatorias como óxido nítrico sintetasa.⁵⁰

Se han reportado alteraciones del estado de alerta, caracterizadas por somnolencia, confusión, delirio, estupor o coma, en alrededor de 15% de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Estas alteraciones pueden depender del efecto directo del SARS-CoV-2, pero también de otros

factores precipitantes, como hospitalización prolongada, dolor, estreñimiento o retención urinaria. Aunque los mecanismos del delirio se desconocen, se han propuesto hipótesis, como desbalance de neurotransmisores, citocinas proinflamatorias, hipoxia tisular y privación del sueño. Con la privación del sueño, así como el estrés prolongado y ansiedad, asociados con esta crisis social, ocurre un estado proinflamatorio, con incremento de las citocinas IL-1B, IL-6 y TNF-alfa, así como reducción de citocinas antiinflamatorias, como IL-6. La privación del sueño además produce disminución en la proliferación de linfocitos y reducción en la actividad fagocítica, haciendo a los individuos más susceptibles a infecciones. La melatonina puede prescribirse como agente de primera línea para restaurar el ciclo sueño-vigilia y reducir las alteraciones del estado de conciencia, sin los efectos nocivos de otros fármacos, como benzodiazepinas o antipsicóticos.⁵¹

El SARS-CoV-2 causa piroptosis, una forma de muerte celular programada durante inflamación severa, lo que produce linfopenia, que bloquea la respuesta efectiva contra el virus. La proteína viral ORF8b interactúa con el inflamosoma NLRP3 que activa las vías de apoptosis, además de inducir la producción de citocinas proinflamatorias. La melatonina se ha propuesto como inhibidor del inflamosoma NLRP3, protegiendo a las células de piroptosis.⁵²

Bloqueo androgénico y SARS-CoV-2

Es ahora bien conocido que los hombres infectados con SARS-CoV-2 tienen peor resultado clínico que las mujeres, además, los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. En oposición, los pacientes con cáncer de próstata que reciben terapias de privación de andrógenos parecen estar parcialmente protegidos contra la infección.

En un estudio realizado por Montopoli y su grupo se observó que de un grupo de 9280 pacientes infectados por SARS-CoV-2, los hombres padecieron complicaciones más graves, fueron hospitalizados con mayor frecuencia y tuvieron peor resultado clínico que las mujeres. Al comparar el número total de casos positivos de SARS-CoV-2, los pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapia de privación androgénica (ADT) tuvieron un riesgo significativamente menor de infección por SARS-CoV-2 en comparación con los pacientes que no recibieron ADT (OR 4.05; IC95% 1.55-10.59). Los datos sugieren que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infecciones por SARS-CoV-2 que los pacientes sin cáncer. Sin embargo, los pacientes con cáncer de próstata que reciben ADT parecen estar parcialmente protegidos de las infecciones por SARS-CoV-2.⁵³

Camostat

La TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped) es una serina proteasa que prepara la proteína espiga de los coronavirus humanos altamente patógenos, como el relacionado con el SARS-CoV y el MERS-CoV, facilitando su entrada en la célula huésped. El mesilato de camostat, un inhibidor de TMPRSS2, se ha prescrito para tratar los síntomas de la pancreatitis crónica y la esofagitis por reflujo posoperatorio pero, además, bloquea la propagación y la patogénesis del SARS-CoV, por lo que se esperaba que mostrara un efecto similar en MERS-CoV.

En un experimento en un modelo de ratón, camostat fue eficaz en la protección de los ratones contra la muerte, después de una infección mortal por SARS-CoV, con tasa de supervivencia de 60%. Se ha encontrado que camostat bloquea la entrada del virus en las células pulmonares. Este tratamiento pragmático tiene el potencial



de salvar la vida de muchas personas, incluidas las pertenecientes a los grupos de bajos ingresos. Sin embargo, hasta la fecha, no hay datos clínicos de la administración del medicamento para bloquear o al menos reducir la propagación viral y la patogénesis de los CoV; por tanto, se esperan ensayos clínicos en humanos.⁵⁴

Células madre

Al menos se están realizando 43 estudios clínicos en todo el mundo, en los que se están utilizando células madre de diversas fuentes: células mesenquimatosas, dentales, de tejido adiposo y de cordón umbilical, entre otras.⁵⁵

En un ensayo clínico que se está realizando bajo una aprobación de emergencia por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA), administraron un tratamiento con seguridad a los pacientes, a través de infusiones intravenosas experimentales de células madre derivadas del cordón umbilical. Los pacientes que recibieron el tratamiento estuvieron bajo apoyo de ventilación y demostraron disminución de 50% en las necesidades de oxígeno en los primeros días de haber recibido la infusión. Esto se acompañó de la disminución significativa en las concentraciones de los marcadores inflamatorios, lo que significa que la intensa inflamación que estaba incapacitando los pulmones de los tres pacientes no solo fue detenida, sino también revertida. La capacidad de estas células para mitigar los procesos inflamatorios demuestra gran promesa para los pacientes de COVID-19.⁵⁶

Ésta no es una vacuna contra COVID-19, sino un tratamiento para los que ya han enfermado. Si se tiene la oportunidad de realizar rápidamente ensayos clínicos, se podría tener un tratamiento listo para los pacientes mucho antes de que haya una vacuna. Los resultados se muestran muy prometedores. Se considera que un tratamiento con

estas células tiene el potencial de salvar vidas y reducir la gravedad del daño pulmonar en los pacientes críticos con COVID-19.⁵⁷

Plasma convaleciente

El plasma convaleciente ha surgido como estrategia de inmunización pasiva que se ha usado en la prevención y manejo de enfermedades infecciosas desde el siglo XX. El plasma convaleciente se obtiene usando aféresis de supervivientes con infección previa causada por el patógeno de interés, en quien ya se han desarrollado anticuerpos contra este agente. El objetivo principal es neutralizar al patógeno para su erradicación. Dada la rapidez para obtenerlo, el plasma convaleciente se ha considerado una intervención de emergencia en varias pandemias, demostrando reducción en la mortalidad al compararlo con placebo en infecciones respiratorias severas, como influenza y SARS-CoV.

Durante la aféresis, además de obtener anticuerpos neutralizantes, se obtienen otras proteínas, como citocinas antiinflamatorias, factores de coagulación, defensinas y anticuerpos neutrales. Éstos proveen beneficios inmunomoduladores. Al momento existen 56 ensayos clínicos que evalúan la efectividad del plasma convaleciente, aún en desarrollo.⁵⁸

Los anticuerpos presentes en el plasma convaleciente producen sus efectos terapéuticos por diversos mecanismos; se unen a patógenos específicos, neutralizando su infectividad, además de ejercer efectos mediados por anticuerpos, como la activación de complemento, citotoxicidad celular dependiente o fagocitosis. La administración pasiva de anticuerpos confiere inmunidad de corto plazo; sin embargo, hasta ahora, es la única opción terapéutica disponible de forma inmediata para el tratamiento de COVID-19. Los requisitos para el donador incluyen haber tenido una prueba molecular confirmada, tener 14 días

desde el alivio de los síntomas y posteriormente otra prueba molecular negativa.⁵⁹

En un estudio de Duan y su grupo, a 10 pacientes severamente enfermos se les dio una dosis de 200 mL de plasma convaleciente, además de tratamiento antiviral y de soporte. El objetivo primario fue evaluar la seguridad de la transfusión del plasma y los objetivos secundarios consistieron en observar la mejoría clínica y en parámetros de laboratorio. En promedio, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la transfusión del plasma fue de 16 días. Los síntomas clínicos disminuyeron en tres días, además, se observó mejoría en otros parámetros de laboratorio, como la cuenta de linfocitos, disminución de la proteína C reactiva y alivio de las lesiones pulmonares en siete días.⁶⁰

En otra serie de casos, realizada por Zeng y colaboradores, se analizó de forma retrospectiva a 6 pacientes con diagnóstico de COVID-19 e insuficiencia respiratoria que recibieron plasma convaleciente en una media de 21 días después del diagnóstico. Todos los pacientes resultaron negativos para la prueba de SARS-CoV-2 en los primeros tres días de recibir el plasma convaleciente y 5 fallecieron. Se concluyó que la transfusión de plasma puede ser útil para acelerar la negativización, pero no reduce la mortalidad en pacientes gravemente enfermos, por lo que su administración deberá ser de forma temprana.⁶¹

VACUNAS

En ausencia de tratamiento efectivo, urge la necesidad de desarrollar una vacuna para reducir la carga de mortalidad y morbilidad asociadas con la infección por SARS-CoV-2. En un ensayo unicéntrico, abierto, sin distribución al azar, fase 1, se evaluó la efectividad de la vacuna Ad5 vectorizada en un centro de rehabilitación en Wuhan, China. Ciento ocho pacientes recibieron la vacuna, se dividieron en tres grupos para

recibir dosis baja, intermedia o alta de la vacuna, cada grupo incluyó 36 participantes. Se observó incremento en la cantidad de anticuerpos neutralizantes del virus a los 14 y 28 días de la aplicación, así como de anticuerpos de unión a la proteína espiga. Esta respuesta fue levemente mayor en el grupo que recibió dosis alta de la vacuna en comparación con el grupo que recibió dosis intermedia o baja. Además, se observó una respuesta positiva en cuanto a la activación de células T CD4+ y CD8+.

En cuanto a los efectos adversos, 81% de los pacientes reportaron haber tenido al menos un efecto adverso, sin diferencia en la existencia de éstos independientemente de la dosis administrada. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fiebre, fatiga, cefalea y mialgias, la mayor parte de ellos sobrevino en las primeras 24 horas de la aplicación, y en ningún caso persistió más de 48 horas. Esta vacuna fue tolerable e inmunogénica en adultos sanos, por lo que es una opción potencial para mayor investigación.⁶²

CONCLUSIONES

La identificación rápida de intervenciones efectivas contra SARS-CoV-2 es un desafío importante. Debido al conocimiento disponible de sus perfiles de seguridad y, en algunos casos, la eficacia contra los coronavirus estrechamente relacionados, la reutilización de los agentes antivirales existentes es una estrategia potencialmente importante a corto plazo para tratar SARS-CoV-2. Se han iniciado ensayos de fase III de remdesivir y se están estableciendo muchos otros ensayos en China para probar varias opciones de tratamiento, como umifenovir, oseltamivir y ASC09F. Además, más de 50 inhibidores de MERS, SARS (o ambos) existentes, como galidesivir, los inhibidores de proteasa y el análogo de nucleósido pirazofurina, podrían seleccionarse contra SARS-CoV-2 mediante instalaciones que tienen la capacidad de biocontención adecuada. Con los



esfuerzos en curso para evitar la propagación de SARS-CoV-2 en todo el mundo, esperamos que el brote disminuya en pocos meses, como ocurre con el SARS y el MERS. Sin embargo, el brote ha insistido en la necesidad urgente de renovar los esfuerzos para desarrollar agentes antivirales de amplio espectro para combatir los coronavirus.⁶³

La nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por el grave síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es una amenaza global. Es necesario desarrollar antivirales y vacunas para controlar la enfermedad. Esto no solo implica un gasto considerable, sino que también llevaría algún tiempo probar la seguridad de un medicamento recientemente desarrollado y, mientras tanto, serían inevitables varias muertes más. En estas condiciones exigentes, la administración de los medicamentos seguros ya desarrollados debería ser el atajo más inteligente.

REFERENCIAS

1. Alshami A, Douedi S, Varon J. Coronavirus in the arena: one more time. *Curr Resp Med Rev* 2020; 16: 1. DOI : 10.2174/1573398X16999200302154418
2. Yang X, Yu Y, Xu J y col. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e26. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
3. Zumla A, et al. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 327-347.
4. Morse J, Lalonde T., Shiqing X, Liu W. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chem Bio Chem* 2020 <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
5. De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 695-747. DOI: 10.1128/CMR.00102-15
6. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features, and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;1-10. DOI:10.1002/jmv.25783
7. Frisk-Holmberg M, Bergqvist Y, Englund U. Chloroquine intoxication [letter]. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 502-503. doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb01540.x
8. Colson P, Rolain JM, Raoult D, 2020. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>
9. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka D, Patel AN. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
10. Douedi S, Miskoff J. Novel coronavirus 2019 (COVID-19). A case report and review of treatments. *Medicine* 2020; 99: 19. doi: 10.1097/MD.00000000000020207
11. Parks J, Smith J. How to discover antiviral drugs quickly. *N Engl J Med* 2020; 382: 2261-2264. DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042
12. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem. Asian J* 2019; 14: 3962-3968. doi: 10.1002/asia.201900841
13. Goldman J, Lye D, Hui D, Marks K, Bruno R, Montejano M, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
14. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
15. Hu J, Liu X, Xia S, et al. El disulfiram aprobado por la FDA inhibe la piroptosis al bloquear la formación de poros de gasdermina D. *Nat Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0669-6>
16. Homolak J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as a potential therapy for COVID-19. Preprints 2020 <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0345>
17. Gielen V, Johnston S, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36: 646-654. DOI: 10.1183/09031936.00095809
18. Cramer C, Patterson A, Alchakaki A, Soubani A. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med* 2017; 129: 493-499. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>
19. Sandeep S, McGregor K. Energetics based modeling of hydroxychloroquine and azithromycin binding to the SARS-CoV-2 spike protein – ACE2 complex. *ChemRxiv* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12015792>
20. Padmanabhan S. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with nitazoxanide and hydroxychloroquine. 2020 DOI: 10.13140/RG.2.2.28124.74882
21. Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, et al. The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits Ebola virus. *iScience* 2019; 19: 1279-1290. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.003>
22. FDA Approval of nitazoxanide. Department of Health and Human Services (2004). Available at: www.accessdata.fda.gov

- gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-497_Alina_ Approv. pdf (accessed April 2020).
23. Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo)* 2017; 70 (5): 495-505.
 24. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, Bertrand D. Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998; 53:283-94. DOI: 10.1124/mol.53.2.283
 25. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 26. Plaze M, Petit D, Simon- Loriere B, Cachia C y col. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19: étude recovery. *L'encéphale* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.010>
 27. Montealegre-Gómez SOL, et al. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience for five patients. *Reumatol Clin* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>
 28. De Wilde AH, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol* 2011; 92: 2542-2548. doi: 10.1099/vir.0.034983-0.
 29. Miyara M, Tubach F, Martinez V, et al. Low incidence of daily active smokers in patients with symptomatic COVID19. *Qeios* 2020. <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>
 30. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H, Azman A, Reich N, Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172 (9): 577-582. doi: 10.7326/M20-0504
 31. Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *bioRxiv* 2020. DOI: 2020:2020.03.31.016048.
 32. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 170-5. doi: 10.1007/s11906-010-0105-7.
 33. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315: R895-R906. doi: 10.1152/ajpregu.00099.2018
 34. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)* 2020: e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
 35. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421: 384-8.
 36. Chen G, Wu D, Guo W y col. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244
 37. Kooijman S, Meurs I, van der Stoep M, et al. Hematopoietic alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status but does not aggravate atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 126-35. doi: 10.1111/jth.12765.
 38. van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 2138-48. doi: 10.1086/430323
 39. Zia S, Ndoye A, Nguyen VT, Grando SA. Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 97: 243-62.
 40. Freedberg D, Conigliaro J, Sobieszczyk M, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.053
 41. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12: 988. doi: 10.3390/nu12040988
 42. Ebadi M, Montano-Loza M. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 856-859. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0
 43. Mari P, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Nutrients* 2020; 12 (4): 988. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041
 44. Hribar C, Cobbold P, Church F. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sciences* 2020; 10: 284. doi: 10.3390/brainsci10050284
 45. Martín-Giménez M, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sciences* 2020; 254: 117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>
 46. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020: 1-4. doi: 10.1007/s00210-020-01911-4
 47. Carr A. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care* (2020) 24: 133. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02851-4>.
 48. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery* 5 (2020) 100028
 49. Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review). *Int J Mol Med* 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575
 50. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583



51. Zambrelli E, Canevini M, Gambini O, et al. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Medicine* 2020; 70: 111. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.006
52. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol* 2020. DOI: 10.1080/08830185.2020.1756284
53. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Ragazzi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
54. Yoshiharu Uno. Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Intern Emerg Med* 2020; 1-2. doi: 10.1007/s11739-020-02345-9
55. US National Library of Medicine Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>; [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid+19&term=stem+cells&cntry=ccry=&cry%20&%20dist%20=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid+19&term=stem+cells&cntry=ccry&cry%20&%20dist%20=)
56. Koehne G, Pérez-Fernández J. New stem cell therapy for COVID-19 finds success in clinical trial at Baptist Health. <https://baptisthealth.net/baptist-health-news/new-stem-cell-therapy-for-covid-19-finds-success-in-clinical-trial-at-baptist-health/>
57. Moraghebi R, Kirkeby A, Chaves P, et al. Term amniotic fluid: an unexploited reserve of mesenchymal stromal cells for reprogramming and potential cell therapy applications. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 190. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0582-6>
58. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve D, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
59. Bloch E, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 7: 138745. doi: 10.1172/JCI138745
60. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* 2020; 117: 9490-1497. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
61. Zeng Q, Yu Z, Gou J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
62. Feng-Cai Z, Yu-Hua L, Xu-Hua G, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomized, first-in-human trial. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
63. Li G, De Clercq. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Rev Drug Discov* 2020; 19: 149-150. doi: 10.1038 / d41573-020-00016-0



Posicionamiento para la atención médica en la pospandemia de COVID-19 al regreso al consultorio médico

Positioning for post-COVID-19 health care upon return to the doctor's office.

Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, AC (AMPAC), Sociedad Mexicana de Cardiología, AC (SMC) y Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC (ANCAM)
Colegio de Medicina Interna de México (CMIM)

Guillermo Fanghänel Salmón,¹ José Manuel Enciso-Muñoz,² Leticia Sánchez-Reyes,³ Alfredo Servin-Caamaño,⁴ Edith Ruiz-Gastelum,⁵ Marco Antonio Alcocer-Gamba,⁶ Manuel Odín De los Ríos-Ibarra,⁷ Julio López-Cuellar,⁸ Ana Cecilia Berni-Betancourt,⁹ Pedro Gutiérrez-Fajardo,¹⁰ Octavio Beltrán-Nevárez,¹¹ Guillermo Saturno-Chiu,¹² Alejandra Madrid-Miller,¹³ Arturo Berber,¹⁴ Alfredo Cabrera-Rayó,¹⁵ Karina Díaz-Jiménez,¹⁶ Jesús Arredondo-Sandoval¹⁷

¹ Presidente.

² Vicepresidente.

³ Secretaria.

⁴ Tesorero.

⁵ Delegada del Estado de Sonora.

Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, AC (AMPAC).

⁶ Presidente.

⁷ Secretario.

⁸ Secretario adjunto.

⁹ Tesorera.

Sociedad Mexicana de Cardiología, AC (SMC).

¹⁰ Presidente.

¹¹ Secretario.

¹² Secretario adjunto.

¹³ Tesorera

Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC (ANCAM).

¹⁴ Médico epidemiólogo.

¹⁵ Presidente.

¹⁶ Vocal de filiales

¹⁷ Tesorero.

Colegio de Medicina Interna de México.

Recibido: 1 de agosto 2020

Aceptado: 8 de agosto 2020

Correspondencia

Alfredo Cabrera Rayo
cabrerarayalfredo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Fanghänel-Salmón G, Enciso-Muñoz JM, Sánchez-Reyes L, Servin-Caamaño A y col. Posicionamiento para la atención médica en la pospandemia de COVID-19 al regreso al consultorio médico. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 688-695.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4659>

Resumen

Las recomendaciones para la atención médica presencial en la pospandemia COVID-19 deberá ser retomada en una realidad diferente. Habrá que tener muy presente que el regreso del médico a dar consulta a partir de que la pandemia COVID-19 supuestamente termine, adquiere un riesgo mayor de infectarse que si continuara confinado en casa. La decisión de cuándo reiniciar la consulta médica debe tomarse en el contexto de las circunstancias locales. Priorizar la seguridad de los pacientes será fundamental y un gran reto. Debemos hacer muchos cambios en nuestro estilo de vida habitual, para ajustarnos a una "realidad diferente" que nos representa el regreso a la actividad médica en el consultorio. Presentamos algunos escenarios en las medidas necesarias que permitan la prevención de contagio del médico, del equipo de salud, del personal y de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Pandemia COVID-19; consulta; seguridad de los pacientes.

Abstract

The recommendations for face-to-face medical attention in the post-pandemic COVID-19 should be taken up in a different reality. It should be borne in mind that the return of the medical doctor to consult after the COVID-19 pandemic supposedly ends, acquires a greater risk of becoming infected than if he continued to be confined at home. The decision of when to restart the medical consultation should be made in the context of local circumstances. Prioritizing patient safety will be essential and a great challenge. We must make many changes in our usual lifestyle, to adjust to a "different reality" that represents the return to medical activity in the office. We present some scenarios in the necessary measures that allow the prevention of contagion for the medical doctor, the health team, the staff and the patients.

KEYWORDS: COVID-19 pandemic; Consultation; Patient safety.



ANTECEDENTES

Muchos son los factores capaces de influir, positiva y negativamente, en el bienestar emocional durante una pandemia. La probabilidad de contraer la enfermedad, el alcance del daño potencial y los problemas relacionados son moderadores del deterioro del bienestar durante esta epidemia. La pandemia de COVID-19 ha expuesto las debilidades del sistema de salud en México y en el mundo.

El conocimiento adquirido por el médico y el paciente sobre COVID-19 se relaciona con mayor bienestar emocional y la sensación de control podría ser la razón para esto y para seguir con una actitud positiva. La nueva realidad de la convivencia social ha llegado a cambiar todos los hábitos y es probable que nunca regresemos al *status quo* previo. El regreso a la consulta durante la pandemia implica riesgos para el personal de salud, los pacientes y sus respectivas familias. La prioridad debe ser la seguridad y la atención adecuada de los pacientes.

MEDIDAS PARA EL PERSONAL DEL CONSULTORIO

El personal del consultorio debe contar con la información y formación específica y actualizada sobre las medidas de higiene y protección. La capacitación del personal deberá quedar documentada por escrito. El consultorio debe contar con carteles y señalización para fomentar las medidas de higiene.

Comprobación del estado de salud del personal del consultorio

Llegada y salida al consultorio

La entrada y los turnos del personal tendrán que espaciarse para evitar con ello contactos en los

vestidores y lugares de trabajo. Las personas con síntomas respiratorios no podrán ingresar al consultorio. En todo momento debe mantenerse una distancia mínima de 2 metros entre las personas.

Toma de temperatura

Todos los trabajadores tomarán y registrarán su temperatura cutánea a la llegada y a la salida. En el caso de presentarse una temperatura mayor a 37.0°C la persona no podrá incorporarse a sus labores.

Lavado de manos

El lavado de manos debe realizarse frecuentemente, antes de ponerse los guantes, después de retirarlos y tras cada contacto con el paciente. Para el lavado se usará jabón líquido y se procederá al secado con toallas desechables. El lavado de manos debe apegarse a las recomendaciones oficiales con duración de al menos 20 segundos. Una alternativa al lavado de manos es la desinfección con geles y soluciones alcohólicas a 60% o más.

Vestidores

- a. Los trabajadores deberán utilizar durante su estancia en el consultorio: uniforme, bata desechable, gorro quirúrgico, mascarilla quirúrgica que cubra la nariz y la boca, calzado del centro y guantes cuando estén en contacto con los pacientes. El personal no debe utilizar este equipo fuera del consultorio.
- b. Después de ponerse la mascarilla las manos tienen que desinfectarse, si se han utilizado guantes se cambian inmediatamente. La mascarilla se cambiará cada cuatro horas o si se humedece. Cada vez que se toca la máscara deben desinfectar.

tarse las manos o si ha sido con guantes deben cambiarse inmediatamente.

- c. Para retirar la mascarilla se utilizarán guantes desechables. Nunca se debe tocar la parte interior de la mascarilla. La mascarilla y los guantes deben desecharse.
- d. El personal no puede utilizar joyería, accesorios estéticos, maquillaje y barniz de uñas. El pelo largo debe ser recogido para que quede cubierto por la cofia.
- e. El personal que entre en contacto con los pacientes usará material desechable (batas de plástico o celulosa desechable de manga larga que desecharán entre cada paciente). En caso de usarse material textil, éste se reemplazará entre cada paciente. Se utilizarán guantes nuevos tras cada paciente. El personal que esté a menos de dos metros de la cara de los pacientes también debe usar gafas de protección, pantalla facial o ambas.

Personal más vulnerable a COVID-19

Se evitará que el personal con diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia, cáncer en fase de tratamiento activo, embarazo y mayores de 60 años participe en la atención a los pacientes

Distancia

- a. La distancia entre los trabajadores y los pacientes será la adecuada para las actividades que se realicen.
- b. En la recepción se contará con un mostrador o escritorio y se mantendrá la distancia de dos metros. De ser posible se mantendrá una mampara transparente y se favorecerá el pago por medios electrónicos.

Formación básica del equipo sobre los protocolos a adoptar

El personal del consultorio deberá recibir instrucción sobre los protocolos de seguridad a ser adoptados. Todos ellos deberán documentar por escrito haber recibido la capacitación respectiva incluyendo la fecha y su firma.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Cuestionario para el paciente al momento de solicitar cita (*triage telefónico*)

- ¿Ha tenido fiebre en los últimos 14 días (temperatura cutánea > 37.5°C)?
- ¿Ha tenido tos, escurrimiento por la nariz, dolor en la garganta u otra manifestación respiratoria en los últimos 14 días?
- ¿Ha tenido diarrea, vómito u otra manifestación gastrointestinal en los últimos 14 días?
- ¿Ha tenido sensación de cansancio o malestar general en los últimos 14 días?
- ¿Ha notado que la comida no tiene sabor en los últimos 14 días?
- ¿Ha notado que no puede percibir los olores en los últimos 14 días?
- ¿Ha tenido erupciones o marcas en la piel en los últimos 14 días?
- ¿Ha estado en contacto con alguna persona sospechosa o confirmada con COVID-19 o coronavirus o enfermedad respiratoria aguda?
- ¿Ha tenido COVID-19 o coronavirus?
- En caso de haber padecido la enfermedad, ¿sigue usted en cuarentena?



En el caso de tener una o más respuestas positivas deberá canalizar al paciente para el estudio de posible COVID-19

Si el paciente no tiene respuestas positivas se puede programar la cita. La cita deberá confirmarse 24 horas antes.

Instrucciones para el paciente antes de acudir a la consulta

- El paciente debe acudir a la clínica solo, sin acompañantes. En caso de ser necesario solo puede ser acompañado por una persona. El acompañante deberá completar el proceso de *triage* y seguir los mismos procedimientos higiénicos y de protección que el paciente.
- Se tomará la temperatura cutánea del paciente para cerciorarse de la ausencia de fiebre ($> 37.5^{\circ}\text{C}$).
- El paciente no puede utilizar joyería, accesorios estéticos o maquillaje. En el caso de tener pelo largo debe ser recogido para que quede cubierto por la cofia.
- El paciente debe tener una mascarilla quirúrgica que cubra la nariz y la boca.
- El paciente debe acudir a la consulta a la hora acordada. En caso de llegar antes deberá permanecer a más de dos metros de distancia de otras personas.
- Al ingresar a las instalaciones del consultorio el paciente debe aplicarse en las manos solución o gel desinfectante con alcohol de al menos 60% frotando las manos durante al menos 20 segundos.
- En todo momento el paciente deberá permanecer a dos metros de distancia o más del resto de las personas.

- Si el paciente no cumple con los requisitos anteriores se podría cancelar la cita para la consulta.

Protocolo de recepción del paciente

- En caso de que se requiera retirar parte de la ropa, se le hará entrega de bolsas de plástico en las que podrá guardarlas de forma aislada de la de otros pacientes y personal de la clínica.
- Si el paciente viene con guantes se le pedirá que los deseche.
- Se le proporcionará mascarilla quirúrgica a los pacientes que acudan sin la misma.
- Para la limpieza del calzado se colocará una bandeja o charola con líquido desinfectante o solución clorada para que los pacientes pisen sobre ella y a continuación sequen las suelas en jergas o telas absorbentes.
- Siempre que sea posible, se recomienda colocar una mampara plástica transparente en el mostrador o escritorio de recepción de los pacientes. Deben colocarse líneas en el piso que señalen las distancias de seguridad mínimas.
- La persona a cargo de la recepción debe utilizar mascarilla quirúrgica y careta facial o protección ocular.
- Los teclados deberán estar cubiertos por una película plástica que pueda limpiarse con facilidad.
- Cada trabajador del consultorio deberá tener y utilizar exclusivamente su bolígrafo o instrumento de escritura. En caso necesario los pacientes utilizarán un bolígrafo específico que será desinfectado después de cada uso.

- Se debe desinfectar el teléfono siempre que vaya a ser usado por una persona distinta.

PROTOCOLO EN LA SALA DE ESPERA Y ESPACIOS GENERALES

Sala de espera

- En todo momento se deberá mantener una distancia mínima de dos metros entre trabajadores y pacientes, por lo que deberá señalarse de forma clara la distancia de seguridad interpersonal con marcas en el suelo o señales en los asientos. El aforo permitido dependerá de las indicaciones locales.
- Deben retirarse todo tipo de revistas, libros, folletos informativos y otros objetos que pudieran ser tocados por los pacientes.
- De ser posible deberán retirarse sillas para mantener dos metros entre una y otra o señalar los lugares en que los pacientes pueden sentarse.
- Deben usarse sillas de materiales que permitan la limpieza y la desinfección. Deben evitarse sillas tapizadas o cubrirlas con plástico para facilitar la limpieza y la desinfección.
- Debe evitarse la coincidencia de pacientes en la sala de espera mediante la programación de las citas.
- En el caso de que varios pacientes coincidan en las instalaciones del consultorio y si la separación mínima de dos metros entre ellos no es posible, algunos de ellos deberán esperar fuera de la clínica a que se les llame.
- Deben fijarse carteles que señalen las medidas de higiene y de protección antedichas.

Espacios generales

- Se notificará a los pacientes que no deben utilizar los sanitarios del consultorio, excepto en casos estrictamente necesarios.
- En los lavabos el jabón deberá ser líquido con dispensador.
- Las toallas de los sanitarios deberán ser desechables. Los secadores de manos deberán ser desconectados o retirados.
- Colocar un cartel en el baño con instrucciones sobre el adecuado lavado de manos.
- Los espacios comunes deberán estar ventilados y expuestos a la luz solar cuando sea posible.

PROTOCOLO DE CONSULTA

- Estará prohibido que los pacientes deambulen por las instalaciones del consultorio y se evitará que toquen superficies y objetos.
- Se limitarán a lo indispensable los instrumentos y material sobre el mobiliario del consultorio.
- Se le volverá a pedir al paciente que se desinfecte las manos con solución o gel desinfectante.
- La mesa de exploración deberá estar cubierta por una capa de material desechable.
- El médico deberá usar mascarilla quirúrgica o mascarilla N95 sin válvula, guantes, gorro, protección ocular o pantalla facial y bata desechable.
- El médico deberá lavarse las manos cada vez que retire los guantes.



- Después de cada consulta el espacio deberá ventilarse y desinfectarse.
- Todas las protecciones que se hayan usado serán llevadas al área establecida y depositadas en un contenedor de tapa dura y apertura con pedal. A su vez este contenedor contará con una bolsa de plástico que, una vez llena se cerrará y se introducirá en una segunda bolsa etiquetada como desechos biológicos para su desecho, la cual, una vez cerrada, se depositará en el contenedor de residuos biológicos.
- Se realizará una limpieza meticulosa y desinfección de superficies y zonas de contacto con el paciente.
- Los productos de limpieza y desinfección normales son eficaces frente al coronavirus. Se recomienda la limpieza y desinfección con el producto utilizado habitualmente para superficies o con una solución de hipoclorito sódico a 0.1% (20 mL de solución clorada comercial por litro de agua) que se depositará sobre la superficie. Se procede a frotar las superficies, repartiendo bien el producto por la superficie a tratar. La solución deberá dejarse actuar por lo menos dos minutos antes de proceder al secado.
- Es recomendable informar al paciente de la desinfección del consultorio entre paciente y paciente.

El equipo de protección y los otros materiales posiblemente contaminados deberán ponerse en un contenedor de tapa dura, accionado con pedal y con bolsa plástica de autocierre marcada como material biológico. Las caretas faciales y los lentes de protección que vayan a ser reutilizados deben limpiarse y desinfectarse de acuerdo con las instrucciones de cada fabricante.

Las anotaciones del expediente clínico serán preferentemente electrónicas y el teclado de la computadora deberá estar cubierto por una película plástica que facilite su limpiado y desinfección.

Cuando el paciente vaya a salir de las instalaciones del consultorio deberá desechar el material desechable provisto y volverse a limpiar las manos con solución o gel desinfectante. Es recomendable colocar un contenedor de pedal a la salida del centro para dicho material.

LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE LAS INSTALACIONES DEL CONSULTORIO AL FINALIZAR LA JORNADA DEL DÍA

La limpieza y desinfección de todas las superficies al final del día es obligatoria, pero puede realizarse varias veces durante la jornada en caso de existir sospecha de contaminación.

Limpieza del material reutilizable

Los materiales que vayan a ser utilizados posteriormente por otro paciente deberán ser correctamente limpiados y desinfectados o esterilizados, según las instrucciones del fabricante.

Material desechable

El material desechable, como mascarillas, batas de plástico o celulosa desechable, guantes y bandejas son de un único uso y no pueden reutilizarse.

Material que necesita limpieza

- Esfigmomanómetro incluyendo el manguito y mangueras.

Material que necesita limpieza y desinfección

- Estetoscopio

- Termómetro
- Otoscopio
- Lámpara
- Oftalmoscopio

Zonas comunes

- Al finalizar la jornada laboral, todas las zonas comunes serán sometidas a una limpieza y desinfección. Para los suelos se recomienda el uso de hipoclorito sódico (20 mL de solución de cloro comercial por litro de agua).
- Deben limpiarse y desinfectarse todos los picaportes de las puertas y ventanas, pasamanos, mesas, apoyabrazos, superficies de sillas y sillones, interruptores, teléfonos, usando solución de hipoclorito de sodio o soluciones desinfectantes.

Zona de recepción

Limpieza y desinfección de:

- Escritorio, mostrador y mesa de trabajo
- Mampara
- Pantalla y teclado de la computadora
- Impresora
- Teléfono

Zona de baños

Limpieza y desinfección de:

- Inodoro, incluyendo asientos y tapas
- Lavabo

- Apagadores
- Superficies de las paredes
- Pisos

PROTOCOLO DE RECEPCIÓN DE MATERIALES

Los materiales que se entreguen al consultorio deberán ser desinfectados y transportados al sitio de almacenamiento con guantes. Una vez en el sitio, se desechará el embalaje primario y con guantes nuevos se desinfectará el empaque individual de cada artículo y se procederá a ponerlo en su lugar respectivo. Los empaques desechados serán depositados en los contenedores pertinentes y se desinfectarán las superficies que hayan estado en contacto con éstos.

MEDIDAS A ADOPTAR AL REGRESAR AL HOGAR

Al regresar al hogar se recomiendan las siguientes medidas.

- No tocar ningún objeto a menos que sea indispensable
- Los zapatos deben ser depositados en la entrada de la casa
- La ropa debe ser depositada en una bolsa para luego ponerla en la lavadora (someter a lavado a 60°C)
- Depositar llaves, cartera, monederos y otros objetos personales en un contenedor en la entrada de la casa
- El teléfono celular y los anteojos deben ser limpiados y desinfectados
- Al ingresar a la casa se deben lavar las manos con agua y jabón por los menos



durante 20 segundos y tomar un baño con regadera

- Todos los objetos que se vayan a meter a la casa deberán ser limpiados y desinfectados

LECTURAS RECOMENDABLES

1. Organización Mundial de la Salud OMS. Advice on the use of masks in the community, during home care, and in health care settings in the context of COVID-19. WHO Interim Guidance. Marzo 2020.
2. DIARIO OFICIAL Nueva Normalidad, para lograr un retorno. Viernes 29 de mayo de 2020, Secretaría de Salud.
3. CONEVAL. [Social policy in the context of the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Mexico]. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social: Mexico City, 2020.
4. Roger Pérez. COVID-19: cómo prepararse para la operación retorno. BDO 21-04-2020.
5. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid19 – Studies needed. N Engl J Med 2020; 382: 1194-1196. DOI: 10.1056/NEJMp2002125
6. Centers for Disease Control CDC. Personal Protective Equipment FAQs. marzo 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirator-use-faq.html>.
7. Mallineni SK, Innes NP, Raggio DP, Araujo MP, Robertson MD, Jayaraman J. Coronavirus disease (COVID-19): Characteristics in children and considerations for dentists providing their care. Int J Paed Dent 2020. doi: 10.1111/ipd.12653
8. Pakpour AH. The fear of COVID-19 and its role in preventive behaviors. J Concurrent Disorders 2020.
9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. Lancet 2020; 395: 912-920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
10. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. N Engl J Med 2020; 382 (9): 872-874. DOI: 10.1056/NEJMc2001272
11. Harper CA, Satchell LP, Fido D, Latzman RD. Functional fear predicts public health compliance in the COVID-19 pandemic. PsyArXiv Preprints 2020. doi: 10.31234/osf.io/jkfu3
12. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID19 epidemic? Lancet 2020; 395 (10228): 931-934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5)
13. Altena E, Baglioni C, Espie CA, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. J Sleep Res 2020; 00: e13052. <https://doi.org/10.1111/jsr.13052>
14. Wakefield JRH, Bowe M, Kellezi B, Butcher A, Groeger JA. Longitudinal associations between family identification, loneliness, depression and sleep quality. Br J Health Psychol 2020; 25: 1-16. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12391>
15. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, Liu W. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. Psychiatry Research 2020; 287: 112921. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921>
16. Rapezzi C, Ferrari R. The cardiologist at the time of coronavirus: A perfect storm. Eur Heart J 2020; 41 (13): 1320-1322. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa233>
17. Rasmussen SA. Coronavirus disease 2019 and children what pediatric health care clinicians need to know. JAMA Pediatrics 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1224
18. Sinha P, Matthay M. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? JAMA Int Med 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313
19. Sattar N, McInnes LB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe covid-19 infection multiple potential mechanisms. Circulation 2020; 142: 4-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
20. Chao Gao, Yue Cai, Kan Zhang, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. Eur Heart J 2020; 00: 1-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa433



Picadura de alacrán y alacranismo

Scorpion sting and scorpionism.

Guillermo Murillo-Godínez

Resumen

En México, especialmente en ciertas regiones, son frecuentes los casos de picadura de alacrán (del ár., *al-'aqrab*, el escorpión) y el alacranismo (escorpionismo); aunque el cuadro clínico es conocido, el tratamiento empírico es harto variable y hay algunas terapias médicas aún controvertidas. Es prudente que los médicos generales y de cualquier especialidad tengan nociones sobre esta problemática de salud.

PALABRAS CLAVE: Alacrán; veneno; picadura de alacrán.

Abstract

In Mexico, especially in certain regions, there are frequent cases of scorpion sting (from the ar., *Al-'aqrab*, the scorpion) and scorpionism; although the clinical presentation is known, empirical treatment is highly variable, and there are some controversial medical therapies. It is prudent that general practitioners and doctors of any specialty have notions about this health problem.

KEYWORDS: Scorpions; Poison; Scorpion stings.

Medicina Interna, Querétaro, México.

Recibido: 7 de noviembre 2019

Aceptado: 24 de febrero 2020

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Picadura de alacrán y alacranismo. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 696-712.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3666>



Para mis compañeros de trabajo de la Cruz
Roja Mexicana, de Tecomán, Col., de 1979
“San Jorge^a bendito amarra tus animalitos con
tu cordón bendito (para que no nos pique
ninguno,
ni grande ni chiquito)”

JACULATORIA CATÓLICA (modificada de la
referencia 9)

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo se estima que hay un millón de insectos⁹⁹ y que ocurren 1.2 millones de picaduras de alacrán, con más de 5000 muertes por año. En México, se registran cada año aproximadamente 200,000-300,000 casos de picadura de alacrán,^{1,67} mientras que en Estados Unidos, en 2004, se registraron 15,000.⁸⁶ Los estados de la República con mayor mortalidad por intoxicación por picadura de alacrán son: Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Sinaloa y Zacatecas, mientras que la mayor morbilidad se ha registrado en los estados de Jalisco, Guanajuato, Guerrero, Michoacán, Morelos y Nayarit;¹ el clima cálido es el más frecuente con hábitat rocoso.² El 30.3% (593,468 km²) de la superficie del país es considerada zona alacranígena. En México, la intoxicación por picadura de alacrán está considerada entre las 20 principales causas de enfermedad. Se ubica en el lugar número 15 de los padecimientos que requieren vigilancia epidemiológica, con tasa de 262.82 casos por cada 100,000 habitantes en 2006⁴ o una incidencia de 218.3 por cada 10,000 usuarios derechohabientes del IMSS.⁶⁸ En 1999, se estimaba el costo individual de atención en 500

a 600 pesos^{b,12}. Los accidentes por picadura de alacrán son más frecuentes en los meses de abril a julio (época de lluvias), debido a que los alacranes en estas fechas suelen salir en busca de sus parejas para aparearse,^{24,26,37} aunque otros han encontrado mayor frecuencia en agosto-octubre (época de cosecha de maíz y su traslado a la troje),³⁷ y otros encuentran más casos en primavera-verano (marzo-octubre), por ser la época en que los alacranes se reproducen y, por tal motivo, suelen alimentarse más, por lo que en este tiempo es más fácil su encuentro con el humano.³⁸ La mortalidad anual en México es de 700 a 2000 casos^{c63} o 0.02-0.5%.⁶⁵ En una revisión de 7 años que incluyó 12,653 casos hubo 99 defunciones (0.7%);⁷¹ en Estados Unidos han ocurrido 4 muertes en 11 años;^{1,32} en la India es de < 1%;⁵¹ en Túnez, 8.9%, en Marruecos, 1.3%, en Egipto 12.5%.⁹¹

AGENTE ETIOLÓGICO

Se calcula que el artrópodo (del gr. *árthron* = articulación; *pous, podós* = pie) llamado alacrán existe desde hace aproximadamente 500 millones de años^{14,16} o desde la Era Silúrica.⁷⁴ En el mundo se han encontrado 2174 especies de alacranes;²³ los más venenosos (aproximadamente 30 especies) se encuentran en la India, África del Norte, Asia Menor, México, suroeste de Estados Unidos, Trinidad y Tobago y Brasil.¹⁴ Entre las familias descritas están: Chaerilidae, Ischnuridae, Luridae, Bothriuridae, Scorpionidae,⁶¹ además de las descritas en México. Los alacranes

^b En México, el frasco de suero antialacrán (Alacramyn®, Instituto Bioclon) cuesta 100 USD, en Estados Unidos el equivalente (Anascorp®, laboratorios Rare Disease Therapeutics) cuesta 12,467 USD, aprobado por la FDA en 2011 (Valencia AE [dir.]. Antisuero alacránico cuesta 100 veces menos en México que en Estados Unidos. El Mexicano -<https://www.el-mexicano.com.mx/salud/antisuero-alacranico-cuesta-100-veces-menos-en-mexico-que-en-eu/520530->) (consultado el 17-07-2019).

^c La mortalidad desde hace décadas no ha variado mucho: en el decenio de 1940-1949, hubo un promedio anual de 1775 defunciones por picadura de alacrán.¹⁰¹

^a En Durango, la fiesta de San Jorge (23 de abril), “patrono de los niños contra los alacranes”, fue instituida en 1749, a iniciativa del XV Obispo de la Diócesis, Pedro Anselmo Sánchez de Tagle.¹⁹

suelen vivir a menos de 2000 metros sobre el nivel del mar,⁵⁶ a 45-50 grados norte y sur del ecuador.⁶¹ En nuestro país se han identificado 275 especies de alacranes²³ comprendidos en 8 familias:²³ *Buthidae*, *Caraboctonidae*, *Chactidae*, *Diplocentridae*, *Euscorpiidae*, *Superstitioniidae*, *Typhlochactidae* y *Vaejovidae*.^{5,14,23} La familia *Buthidae* tiene 91 géneros y 1037 especies²³ e incluye al género *Centruroides* (**Figura 1**). El género *Centruroides* Marx contiene la mayor parte de

las especies de importancia médica en México y la distribución geográfica nacional^{1,3,5,25,56,61,70} es como se muestra en el **Cuadro 1**.

Hay también *Vejovis mexicanus* (en la Ciudad de México) y *C. ochraceus*, *C. pallidiceps*, *Diplocentrus* (*D. reddelli*, *D. anophthalmus*, *D. taibeli* y *D. mitchi*) (en Yucatán).⁶ En Jalisco se describió en 2011 una nueva especie peligrosa llamada *C. mascota*.²⁴

Los alacranes de otras partes del mundo suelen ser de otros géneros:²⁷

Tityus serrulatus (Brasil), *T. trinitatis* (Trinidad y Tobago),⁶¹ *Androctonus australis* (Argelia, Libia, Saudi-Arabia),⁶¹ *A. crassicauda* (África del Norte, Oriente Medio, Israel, India, Pakistán y el sudeste asiático), *Buthus occitanus* (España mediterránea, norte de África, Oriente Medio), *Leiurus quinquestriatus* (África del Norte, Oriente Medio, Israel, Líbano, Turquía e Irán), *Hottentotta* (anteriormente *Mesobuthus*) *tamulus* (Asia, especialmente India), *Habromys lepturus* (Irán),⁸⁴ *Buthus quinquestriatus* (Egipto).⁸⁸ Los alacranes autóctonos de España son amarillentos de 2-6 cm; el escorpión europeo, propio de regiones húmedas, es de color negro con cola amarilla y de unos 4-5 cm,⁶⁹ los alacranes africanos suelen ser de 13 cm y los brasileños de 8 cm. En Estados Unidos (sureste^d), *C. exilicauda* también llamado^e *C. sculpturatus*,^f *C. vittatus*; ahí mismo, varias especies (*Vejovis*, *Hadrurus*, *Androctonus*) se tienen como mascotas exóticas y se les dan nombres que falsamente sugieren

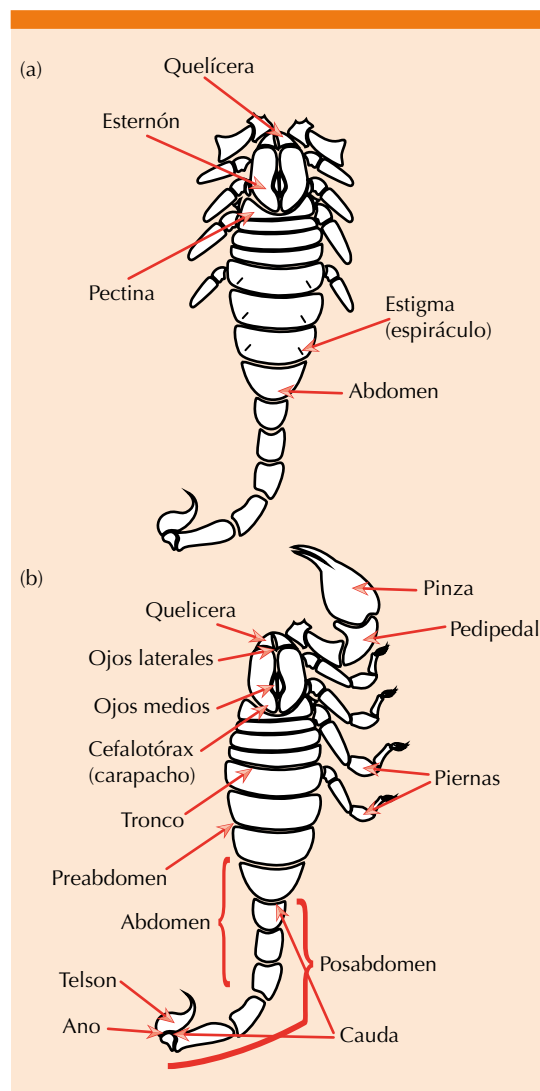


Figura 1. Alacrán.¹⁴

^d La forma correcta en español es sureste (Moreno de A JG. ¿sudeste o sureste?, en: Minucias del lenguaje. FCE, México, 1992: 457-458), no sudoeste, como aparece en algunas publicaciones.³⁴

^e En algunas publicaciones dice que el más frecuente en el sureste de Estados Unidos es *C. exilicauda*³³ y en otras que es *C. sculpturatus*;³⁴ sin embargo, otros dicen que ambos nombres son sinónimos^{31,46} y otros dicen que *C. sculpturatus* es el nombre actual del antes llamado *C. exilicauda*.⁸³

^f Comúnmente llamado escorpión de corteza.⁸⁴

Cuadro 1. Distribución geográfica de los alacranes en México

Nombre	Distribución
<i>Centruroides elegans elegans</i> , alacrán de la costa de Jalisco (8 cm)	Parte occidental de Jalisco y costas de Nayarit y sur de Sinaloa
<i>Centruroides exilicauda</i> (más tóxico) <i>Centruroides sculpturatus</i> (5 cm) ^g	Sonora, Baja California y Baja California Sur Sonora
<i>Centruroides infamatus infamatus</i> , alacrán de Michoacán	Michoacán, Guanajuato, Zacatecas y Veracruz
<i>Centruroides infamatus ornatus</i>	Sinaloa, Durango, Nayarit y Jalisco
<i>Centruroides limpidus limpidus</i> , alacrán de Iguala (amarillos) <i>Centruroides pallidiceps</i>	Guerrero, Morelos, Puebla, Estado de México, Oaxaca y Chiapas Sinaloa, Sonora, Nayarit
<i>Centruroides limpidus tecomanus</i> , alacrán de Colima (6.5 cm)	Tecomán, sureste de Jalisco y Nayarit
<i>Centruroides meisei</i> , alacrán de la Costa de Guerrero <i>C. nigrescens</i> o <i>nigroviratus</i> (negros)	Costa sur de Guerrero Norte de Oaxaca
<i>Centruroides noxius Hoffman</i> , ^h alacrán de Nayarit (5 cm) (más tóxico)	Nayarit y Sinaloa
<i>Centruroides suffusus suffusus</i> , alacrán de Durango (7.5 cm) (güero) (más tóxico)	Ciudad de Durango, noroeste de Zacatecas y este de Sinaloa

toxicidad, como: “muerte acechante”, “muerte negra”.³¹ En Argentina se han descrito las siguientes especies catalogadas como peligrosas: *T. trivittatus*, *T. confluens* y *T. bahiensis*, los ejemplares adultos miden 4-6 cm.⁹⁷ En Colombia las especies implicadas han sido: *Tityus pachyurus*, *Centruroides gracilis*, *T. fuehrmanni*, *T. asthenes* y *Chactas* spp.¹⁰²

Los alacranes se alimentan de insectos, son de vida nocturna,¹⁰⁴ permanecen durante el día en sus refugios (micro-ambientes: espacio debajo de las piedras, corteza de los árboles, etc.), protegiéndose del calor durante el día¹⁰³ y resisten a las condiciones físicas adversas. Morfológicamente, para fines prácticos, para unos, la característica distintiva es que los alacranes de cola grande y pedipalpos (tenazas) pequeños son más venenosos que los de cola chica y pedipalpos grandes;^{5,15} para otros, la atención debe fijarse en el esternón del alacrán, pues en nuestro medio, los venenosos lo suelen tener

triangular;²⁴ algunos ejemplares llegan a medir hasta 23 cm.¹⁶

El veneno de los alacranes es producido por un par de glándulas ubicadas en el telson o cola, el cual utiliza para cazarⁱ, digerir y defenderse, éste es una secreción líquida que se compone básicamente de proteínas y péptidos (100,000) de bajo peso molecular (6,500-8,500 Da), que afectan los canales de sodio y potasio, ocasionando despolarización celular, habiendo además modulación de los canales de calcio y cloro; además, se han identificado péptidos bioactivos: uno que actúa como agente antimalárico^j, y otro de acción semejante a la ergotoxina^k; otras sustancias encontradas en el veneno son: aminoácidos

ⁱ En las ciudades, los alacranes son predadores de cucarachas y arañas capulinas; en el campo lo son de escarabajos y tisanópteros;¹⁶ además, según Maupertius, pueden practicar el canibalismo.

^j Entre las prescripciones médicas contra el envenenamiento por picadura de alacrán se encuentra la cloroquina.³

^k En el pasado, para el tratamiento del envenenamiento se indicaba la ergotoxina⁵⁵ y la ergotamina.⁶⁰

^g Menos de 3 pulgadas (7.62 cm).⁹⁰

^h Por el médico Carlos Hoffman.⁵⁶

libres, sales orgánicas, lípidos, hialuronidasa (que favorece su difusión en los tejidos), serotonina (5-HT, que provoca reacciones locales de dolor y edema), fosfolipasas (que producen daño de la membrana celular), acetilcolinesterasa, cardiotoxinas, nefrotoxinas, toxina hemolítica, fosfodiesterasas, glucosaminoglicanos, triptófano, liberadores de citocinas (esto es negado por otros),⁶⁵ y de histamina e histamina;^{32,47,53,65} de las 80 toxinas diferentes, solo unas 10 actúan sobre el organismo. Una vez que el alacrán usa su veneno, requiere tres semanas para reponerlo, tiempo en el que no tendrá suficiente veneno para inyectarle a una persona. Ésta es la razón por la que existen individuos que han sido emponzoñados y no han mostrado síntomas de envenenamiento.^{2,5,15} El veneno se excreta por vías urinaria y biliar, tiene vida media de 4.2-13.4 horas.^{21,32} Cada alacrán porta 100-600 µg de veneno.⁶¹

Se han identificado diferentes neurotoxinas en el veneno (llamadas escorpaminas): noxiustoxina, tetrodotoxina, brevetoxina y alfatoxina, todas ellas bloqueadoras de los canales de sodio y potasio, y cuya toxicidad depende de la existencia de puentes disulfuro y residuos de lisina. También se han encontrado péptidos en el veneno del alacrán *Buthus occitanus* que inhiben la acción de la enzima convertidora de angiotensina, y en el del *Pandius imperator*, Pi2-Pi3, que bloquean los canales del potasio.⁷

FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS

En nuestro país, las labores agrícolas de los campesinos representan uno de los factores de riesgo, por lo que se sugiere el uso de guantes.⁴ Debido a la observación de la incapacidad que muestran los alacranes para ascender por azulejos y vidrio, y la dificultad para trepar planos verticales lisos, sean éstos de metal o de madera barnizada, por carecer de ventosas en las patas,²⁹ se sugiere que se coloque al pie de las paredes de las casas una franja o hilada

(zoclo) de azulejos o de lámina metálica resistente a la corrosión, como el aluminio.^{9,61} Otras medidas profilácticas recomendadas son: usar zapatos, sacudir las prendas antes de utilizarlas, mantener la casa limpia, cubrir las grietas en las paredes, colocar guardapolvos en las puertas y mosquiteros en las ventanas, colocar un cielo o pabellón encima de la cama de los niños, y mantener la cama despegada de la pared.²⁴ Se refiere que “en regiones o zonas donde son muy frecuentes las picaduras, se emplean vacunas”;⁵² sin embargo, estas vacunas aún parecen estar en etapa experimental en animales.⁵⁴ En la UNAM, en 2003, Molinari obtuvo una fracción proteica del veneno de *Centruroides limpidus limpidus* capaz de inducir inmunidad contra el veneno de dicha especie de alacrán.⁶¹ Entre las medidas de prevención está el uso de pesticidas químicos para reducir la población de escorpiones.⁶²

FISIOPATOLOGÍA

La afección corporal por el veneno de alacrán es sistémica, con afectación cardiovascular (por estimulación colinérgica o adrenérgica), respiratoria (por parálisis de los músculos respiratorios, edema pulmonar, hipersecreción bronquial), neurológica (a nivel presináptico de terminaciones musculares, a nivel de neuronas autónomas ganglionares y a nivel de nervios glosofaríngeo y vago), gastrointestinal (por estimulación vagal), dérmica (la afección dérmica visible es mínima en comparación con los síntomas), hepática (aumento de la glucogenólisis), nefrourinaria (disminución del flujo plasmático renal, retención o incontinencia urinaria), hematológica (incremento de la agregación plaquetaria), inmunológica (reacciones alérgicas), metabólica (inhibición de la liberación de insulina), del equilibrio ácido-base (acidosis respiratoria-metabólica) y electrolítica (deshidratación). Hay, dada la liberación de catecolaminas y acetilcolina, lo



que llaman una “tormenta autonómica”^{27,65} y estimulación de terminales nerviosas, etc.¹¹

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico y la evolución se relacionan con la edad, el peso y las condiciones de salud del paciente al momento de la picadura, cantidad del veneno inoculado y tiempo transcurrido entre la picadura y el acceso a la atención médica; entre menos edad tenga el paciente, menos peso corporal y comorbilidades y a mayor tiempo transcurrido entre la picadura y el acceso a atención médica, mayor será la gravedad; los signos y síntomas pueden iniciar desde cuatro minutos después de la picadura hasta dos horas (a veces, hasta 24-48 horas o más);^{27,32} estos datos sirven para normar el tiempo de evaluación del paciente asintomático.^{2,15}

Los signos y síntomas pueden dividirse en tres¹ o cuatro² grados, de acuerdo con la severidad de manifestación:

Grado I: dolor local, parestesias locales, prurito, inquietud leve.

Grado II: lo anterior más: llanto persistente en menores de cinco años, angustia, cefalea, epífora, enrojecimiento ocular, prurito en nariz, boca y garganta, estornudos, rinorrea, sialorrea, sensación de cuerpo extraño en la faringe, disfagia, fasciculaciones linguales, sequedad de boca, taquicardia (130 o más minuto),⁵⁶ disnea, distensión abdominal, dolor abdominal y muscular, priapismo, prurito vulvar.

Grado III: lo anterior más: hipertensión arterial inicial seguida de hipotensión arterial tardía, fiebre inicial seguida de hipotermia tardía, miosis inicial seguida de midriasis tardía, fotofobia, nistagmo, dislalia, cianosis peribucal, convulsiones, amaurosis, bradicardia, arritmias, dolor retroesternal, oliguria, inconciencia, insuficiencia orgánica múltiple, coma, muerte.

Leve locales (Ia): dolor local, eritema, inquietud, edema.

Leve generales (Ib): lo anterior más: parestesias, sialorrea, edema laríngeo, tos, náuseas, vómito, hormigueo nasal.

Moderado (II): lo anterior más: somnolencia, calambres, disnea, palidez, disartria.

Grave (III): lo anterior más: convulsiones, fiebre (de 40-41°C),⁵⁶ distensión abdominal, nistagmo, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca.

De acuerdo con un consenso,³⁹ las manifestaciones clínicas se han clasificado en cuatro grupos: manifestaciones locales, sistémicas menores, sistémicas mayores y envenenamiento letal.

Los síntomas más comunes en casos mexicanos son: vómito (36.1%), dolor local (26.9%), hiperemia local (22%), sialorrea (20.8%), disfagia (20.2%), taquicardia (20.2%), irritabilidad (19.6%), odinofagia (18.4%), parestesias (17.1%), prurito nasal (13.4%).⁶¹

También puede haber parálisis flácida aguda,^{1,101} necrosis local y linfadenitis regional. Existe la llamada prueba del golpeteo, que consiste en que, al percutir el área afectada por el piquete, se producen dolor prominente, parestesias e hiperestesias.³³

Se ha propuesto una escala de puntuación para decidir la necesidad de hospitalización después de una picadura de alacrán, llamada *Androctonus australis Hector Hospitalization Score*, cuya sensibilidad es de 89.2%, especificidad de 41.4%, valor predictivo positivo de 25.9% y valor predictivo negativo de 97.1% y que es como sigue:⁴²

Priapismo (+3), vómito (+2), PAS > 160 mmHg (+2), necesidad de administración de corti-

coesteroides (+2), tiempo de retraso entre la picadura y el arribo al departamento de emergencias > 30 minutos (+1), temperatura > 38°C (+1), frecuencia cardíaca > 100 x minuto (+1); debe hospitalizarse al paciente si la suma es de 2 puntos o más.

Las complicaciones pueden ser: insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio, bradiarritmias, taquiarritmias ventriculares, perturbaciones de la conducción (bloqueos), miocarditis, por liberación de catecolaminas, modulación de los canales de calcio, vasoconstricción arterial coronaria y efectos miotóxicos directos; dificultad respiratoria, edemas pulmonar y cerebral, pancreatitis (esta última por la especie *Tityus*, debido a la descarga colinérgica inducida por el veneno, lo que provoca liberación masiva de jugo pancreático), e insuficiencia renal aguda, por anemia hemolítica y hemoglobinuria, por rhabdomiólisis y mioglobinuria, o por nefritis intersticial debida a efecto directo de la toxina.^{1,2,27,84,87,89,90,92-96}

Entre los hallazgos de autopsia se encuentran:

Cerebro: edema cerebral con congestión vascular.

Corazón: dilatación cardíaca, palidez del músculo cardíaco, edema intersticial con infiltrado inflamatorio moderado de neutrófilos y eosinófilos, signos de leucodiapedesis, con miocitólisis (necrosis) focal y degeneración vacuolar de las fibras cardíacas, músculos papilares y áreas subendocárdicas.

Pulmón: edema alveolar difuso y hemorragias con infiltrado polimorfonuclear y degeneración tipos I y II de las células epiteliales y alveolares, degranulación de polimorfonucleares en el espacio intersticial y alveolar y depósitos de fibrina en el espacio alveolar, hallazgos compatibles con edema pulmonar agudo.^{2,11}

EXÁMENES PARACLÍNICOS

Puede encontrarse leucocitosis de 11,000 a 26,000, el veneno induce liberación de interleucina 6 y de factor de necrosis tumoral α puede haber incremento de la CPK-MB, de la amilasa, de la glucosa y del potasio, y disminución de la insulina. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados bilaterales. El ECG puede mostrar bradicardia, extrasistolia ventricular y bloqueos de rama, así como datos de lesión y prolongación del QT. En un estudio realizado en México, en 722 pacientes atendidos por picadura de alacrán, las alteraciones electrocardiográficas observadas fueron las siguientes: alteraciones de la repolarización ventricular (15%), trastornos de la conducción intraventricular (12.8%), con predominio del bloqueo de rama derecha del haz de His, arritmias (11%), bloqueo auriculoventricular de primer grado (10.2%).⁶⁶ El ecocardiograma muestra disminución de la contractilidad global.⁵¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse diagnóstico diferencial con: mordeduras de araña (por ejemplo, viuda negra o capulina –*Latrodectus mactans*–, violinista o reclusa –*Loxosceles reclusa*–), picadura de otros insectos, otras causas de hiperexcitabilidad simpática (intoxicación por anfetaminas o cocaína, suspensión brusca de antihipertensivos de acción corta –por ejemplo, betabloqueadores–, feocromocitoma), intoxicación por organofosforados, disautonomía familiar –neuropatía sensorial y autonómica hereditaria tipo 3–.²⁷

TRATAMIENTO

“Debe aplicarse el conocimiento existente en condiciones donde el medio ambiente es causa de la pobreza y la pobreza afecta los patrones de la enfermedad”

GEORGE MACDONALD (citado en la referencia 13, pág. 7)



“¿Y qué diré de la repugnante, sucia y necia costumbre que hay en algunas familias de dar a beber, como remedio excelente a los picados de alacrán, un cocimiento de materias fecales?”

CARLOS SANTA MARÍA, *Memoria sobre el método curativo del piquete de alacrán*, 1867 (citado en la referencia 19)

“En las formas de medicina popular que aún subsisten, encontramos una tradición no escrita del origen de las prácticas médicas y quirúrgicas [...]. La historia primitiva de la ciencia médica –como de cualquier otra rama de la ciencia– puede ser estudiada, mucho más de cerca y acertadamente de cuanto los especialistas modernos puedan considerar, en las tradiciones populares de todos los países”

WILLIAM GEORGE BLACK, *Folk-Medicine*, Londres, 1883, págs. 2-3 (citado en la referencia 98, pág. 205)

Ya desde 1979 se había reportado el uso de tratamientos empíricos o folklóricos populares, como: ingestión de colas de alacrán (esto puede acarrear al paciente problemas de tipo bacteriano porque, como se dijo, los alacranes se alimentan de cucarachas que son portadoras mecánicas de gérmenes patógenos),⁶¹ limones, huevo con refresco, café cargado, epazote con ajo, o ingerir alcohol con alacranes vivos.¹²

En una encuesta realizada (1999-2005) en: Guerrero, la Ciudad de México, Morelos, Puebla y Oaxaca, pudieron enlistarse 98 tratamientos populares ingeridos, 43 de aplicación tópica, 14 de administración mixta (ingerido-tópico) y 20 formas diversas de terapia; de todos ellos, los más usados fueron: la ingestión de ajo con tabaco, agua hasta llenarse, cacahuananche con sal, huevo crudo, jugo de limón, leche, té

de coyotomate, chaya, unción de cloro en el sitio de la picadura y darse un baño.³ Algunos grupos indígenas, de acuerdo con su cultura y tradiciones, entienden la picadura de alacrán como un castigo de origen divino, un hechizo o embrujamiento por envidia o por faltar a las normas establecidas.¹⁸

El uso de tratamientos empíricos no es exclusivo de México, por ejemplo, en España, los remedios populares incluyen: el bezoar, la piedra milagrosa de Ordoves^m, la aplicación del mismo escorpión en la zona de la lesión una vez frito, la utilización de humo de la combustión de vegetales como el romero, pino y sauco, la aplicación local de ajos prensados, grasa de cerdo o de una moneda, aplicación de zotal, ruda, mejorán, e incluso danzas terapéuticas.¹²

El éxito aparente de los remedios caseros en los casos de picadura por alacrán no venenoso hace que sigan siendo vigentes; sin embargo, cuando el alacrán es venenoso, además de no solucionar el problema, hace que se prolongue el tiempo de inicio del tratamiento correcto.¹⁵

También hay algunas consejas populares: se dice que las crías de alacrán devoran a la madre, cosa que no sucede debido a que la capa que recubre a la madre es de quitina muy gruesa, y en los primeros días de nacidas las crías no ingieren ninguna clase de alimento; posteriormente empiezan a desprenderse del cuerpo de la madre para bastarse a sí mismas; también dicen que cuando un alacrán pica a una mujer embarazada, éste muere, lo que no sucede porque el alacrán, al picar, inyecta ponzoña y no chupa ninguna sustancia tóxica que pueda ser dañina para él.⁶¹

En cuanto a la medicina herbolaria usada en México, se refieren las siguientes plantas:

¹ Plinio (libro XXVIII) cita el uso de estiércol de ternera como antídoto contra la picadura de escorpión (citado en 98, pág. 209).

^m Localidad perteneciente al municipio de Sabinánigo, en el Alto Gallego, provincia de Huesca, Aragón, cerca del río Guarga, en el Serrablo.

Aristolochia grandifolia (flor del pelícano), *Cosmos sulphureus* (mirasol amarillo), *Croton ciliatoglanduliferus* (canelillo) y *Acacia hindsii* (carretadera);⁶³ incluso hay una llamada específicamente “hierba del alacrán” (*Plumbago punchella*), a ésta los indígenas la llamaban: tlalchichinole, tochomitl y tochimitillo, ahora se conoce como: cola de iguana, chilillo, dominguilla, jiricua y tranquiz; en los piquetes de alacrán se aplican las hojas machacadas y puestas frescas en cataplasma.⁶⁴

Mientras se llega al lugar de atención médica, algunos dicen que debe aplicarse un torniquete (banda de constricción linfática y venosa) entre el sitio de la picadura y el corazón (proximal), aflojándola por un minuto cada 10 minutos, y que se deben aplicar compresas heladas para retrasar la diseminación del veneno^{26,65} o cloruro de etilo en aerosol,⁸⁸ mientras que otros dicen que la crioterapia y el uso de torniquete no están indicados porque carecen de utilidad y pudieran resultar peligrosos;²⁴ sin embargo, otros dicen que aunque el hielo local no disminuye la velocidad de absorción del veneno, sí tiene un efecto analgésico.³⁰ No sirve hacer succión porque la cantidad de veneno es poca y su absorción es rápida.⁶⁵

El tratamiento médico prioritario es la aplicación del antídoto antialacrán polivalente;^{1,41} existen dos preparados: uno elaborado por laboratorio privado (Alacramyn®) y otro hecho por el Sector Salud (paraestatal);¹⁸ al parecer, se requieren mayores cantidades de dosis para lograr el mismo efecto con el segundo.¹⁷ Se aplica un frasco (capaz de neutralizar 150 DL₅₀ⁿ –1.8 mg de veneno–; el alacrán inyecta 0.1-0.6 mg de

veneno)^{30,32} de liofilizado (que se reconstituye con 5 mL de agua bidestilada)^{22,65} por vías IV (en infusión en 50-100 mL de solución NaCl 0.9%) a pasar en 20-30 minutos, o IM (si no hay acceso venoso)^o cada 20-30 minutos,^{2,5} hasta la remisión del cuadro (no hay límite de dosis).² El primer suero antialacrán elaborado en México fue hecho en Durango, Dgo., por los médicos Isauro Venzor y Carlos León de la Peña Pérez y por el boticario Isaías Rivera, propietario de la botica “La Fama”, siguiendo las técnicas de Vital,⁵⁶ del Instituto de Butantán, de Brasil, y aplicado en humanos en 1926^p. Los antivenenos actuales (de tercera generación) se obtienen del caballo (o de cabra, o de oveja)^{q, 9,59} al que previamente se le ha administrado el veneno, y mediante un proceso biotecnológico, basado en el fraccionamiento de la inmunoglobulina G (IgG) por digestión enzimática con pepsina a pH ácido (o con papaína), precipitación con sulfato de amonio, precipitación con ácido caprílico, coagulación por calor, cromatografía o ambos,⁵⁹ se separan las fracciones F(ab)2 responsables de la actividad terapéutica (faboterapia), de la fracción cristalizable (Fc) responsable de los efectos indeseables, dando como resultado un antiveneno más seguro (incluso puede aplicarse en embarazadas^r). Además, en el proceso debe eliminarse

^o En publicaciones pasadas^{20,29} se recomendaba aplicar 1/4 de la dosis de suero por vía intralesional.

^p Aunque aún estaba en estudio, Carlos León lo tuvo que aplicar en su sobrino Miguel Gurrola, de seis meses de edad. Hasta el segundo trimestre de 1927, el Instituto de Higiene de CDMX publicó en el Boletín del Departamento de Salubridad los resultados de los estudios realizados con el suero antialacrán de Venzor-León de la Peña-Rivera (Cf. 19) (Cf. Bracho RRL, Guerrero RJ. La medicina y cirugía en Durango, de la paz porfiriana al maxismo. Doctor Carlos León de la Peña. El arte médico en el Durango de la pos-revolución, en: Historia de Durango 4:192-197). En 1936, se inició la fabricación del suero a nivel privado.⁵⁶ Otros dicen que el uso del suero empezó en 1933⁶⁰ y otros que en 1938.¹⁷

^q También se ha usado suero antialacrán liofilizado de gato.⁶⁰

^r Aunque el antiveneno se puede aplicar en embarazadas, los efectos del veneno en las mismas consisten en: aumento de las contracciones uterinas, embarazos macrosómicos y trastornos locomotores en la descendencia.¹⁰⁰

ⁿ DL50 = dosis letal 50 = dosis media letal (DML) = cantidad por kg de peso corporal de una droga requerida para matar 50% del grupo de animales experimentales;⁶¹ “es de poco valor clínico en humanos, es imposible determinar con exactitud la cantidad ingerida o absorbida, el estado metabólico del paciente o saber quiénes tendrán una respuesta atípica al agente. A menudo estos valores no son válidos, aun cuando la historia clínica sea exacta”.⁴³



cualquier virus que pudiera contener;^{2,59} sin embargo, debe tenerse presente la posibilidad de reacciones de anafilaxia (1.7-8% de los casos)^{s, 61} (mecanismo de daño tipo 1 con participación de IgE y reacción tardía –enfermedad del suero– tipo 3 por inmunocomplejos)^t, siendo al parecer la reacción tardía la más frecuente,^{20,45} para la tipo 1 se requeriría la administración de adrenalina⁵ y también debe tenerse en mente la posibilidad de leptospirosis secundaria, pues se han detectado anticuerpos contra *Leptospira interrogans* en equinos dedicados a la producción de sueros hiperinmunes. La máxima concentración de antiveneno se alcanza en una hora en los tejidos superficiales y en seis horas en los tejidos profundos, la vida media en circulación de los fragmentos F(ab)2 es de aproximadamente 36 horas.² El antiveneno también ha demostrado superioridad en comparación con placebo.⁴⁰

Debe evitarse la administración de analgésicos narcóticos por interferir con la valoración clínica,² puede administrarse metamizol –dipirona– o paracetamol –acetaminofeno–, o infiltración local de lidocaína sin epinefrina.^{17,51} Asimismo, no se recomienda la administración de benzodiazepinas,⁵ aunque algunos han reportado la administración de midazolam sin efectos inde-

seables;⁴⁴ también se desaconseja la atropina, porque “puede potenciar el efecto de las toxinas y producir un íleo paralítico severo”.⁵

En cuanto a los antihistamínicos, algunos dicen que no deben prescribirse por su efecto sedante que interferiría con la evaluación clínica y porque no tienen utilidad de acuerdo con la fisiopatología, porque no hay liberación de bradicinina según unos,^{2,3} aunque, según otros, el veneno tiene un inhibidor de la calicreína, que causa elevación de las concentraciones de bradicinina;⁵¹ por su parte, otros hacen el siguiente comentario: “...referente al uso de los antihistamínicos, la causa de su uso no es porque se trate de un efecto (anti)alérgico, sino que... estas sustancias tienen un efecto antimuscarínico que es el que aprovechamos, sabiendo que el efecto del veneno de alacrán es debido a la liberación de acetilcolina...”.¹⁷ Aunque algunos dicen que en la fisiopatología del envenenamiento por el veneno de alacrán no hay liberación de histamina;^{2,3} sin embargo, como ya se dijo en un apartado anterior, otros dicen que en el veneno hay histamina³² y liberadores de histamina.⁴⁷

Es discutible la administración de gluconato de calcio, pues se refiere que los enfermos cursan con hipercalcemia,^{57,61} aunque otros han encontrado normo o hipocalcemia;^{2,3,5} también se refiere que exacerba el cuadro clínico.^{16,61} La discusión anterior quizá podría ser aclarada con base en un estudio en el que se encontró una correlación, aproximadamente directamente proporcional, entre el grado de severidad del cuadro clínico y el grado de hipocalcemia: entre más grave el cuadro clínico, mayor grado de hipocalcemia (cuadro clínico leve, calcio sérico de 8.48 a 10.58 mg/dL; moderado -7.46 a 9.88; grave -7.9 a 9.1).⁷ La opinión de algunos es que la administración de gluconato de calcio no tiene ninguna explicación fisiopatológica que lo avale ni estudios clínicos que prueben su efectividad;²⁴ sin embargo, para otros, las razones fisiopatológicas que fundamentan su administración son:

^s Se sugería hacer una prueba de sensibilidad cutánea al suero previo a su aplicación;²⁹ actualmente, se desaconseja hacerlo.³⁰ Cuando se hacían dichas pruebas tenían sensibilidad de 96% y especificidad de 68%.⁴⁸ Las razones para no recomendar la prueba de sensibilidad son: muchos pacientes con reacción positiva y en los que por la gravedad del envenenamiento se decide el uso del suero, no desarrollan reacciones de hipersensibilidad aguda; de acuerdo con distintas series, de 10 a 40% de los individuos pueden presentar reacciones graves únicamente con las cantidades usadas en la prueba; el antiveneno puede sensibilizar al paciente y dar lugar a reacciones de hipersensibilidad tardía de gravedad variable.⁷⁴

^t De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, los mecanismos de daño inmunológico son: tipo I (anafiláctico), II (mediado por anticuerpos), III (mediado por complejos antígeno-anticuerpo), IV (mediado por células T; hipersensibilidad celular) (Bellanti JA, Escobar-Gutiérrez A. Mechanisms of immunologic injury, en: Bellanti JA [dir.]. Immunology IV. Clinical applications in health and disease. I care Press, Bethesda, 2012:664).

“para modificar el estado eléctrico de los canales de calcio, elevando el voltaje necesario para abrir las compuertas de los canales afectados, lo que corrige la despolarización de la membrana ocasionada por el veneno, además de que se une a moléculas proteicas de los canales de sodio permitiendo su mejor funcionamiento”, indicando que la dosis a prescribir debe ser de 100 mg/kg de peso, por vía IV en infusión lenta;²⁶ otros recomiendan solo 250 mg a 1 g.²⁹

Algunos refieren administrar los antihistamínicos, el gluconato de calcio y los corticoesteroides, pero en el caso de anafilaxia por el suero anti-alacrán.^{20,29,49}

Entre otros medicamentos que también se han prescrito se encuentran: aminofilina y tiamina.⁶⁰

Deberá administrarse la terapia de apoyo como: hidratación parenteral, antimicrobianos de amplio espectro, toxoide tetánico y soporte ventilatorio.² En caso de crisis hipertensiva, se recomienda la administración de prazocina⁵⁰ a dosis de 250 a 500 µg/kg en niños y 500 a 1000 µg/kg en adultos; debido a los costos del antiveneno referidos previamente (ver nota al pie 2), en algunos países como India se considera a la prazocina el “antiveneno de los pobres”⁵¹ y esto es común también para Iberoamérica; sin embargo, en el norte de África, el escorpión conduce a insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, con resistencia vascular normal y se recomienda más dobutamina;⁸⁵ si hay crisis hipertensiva pueden prescribirse otros antihipertensivos, como: captopril, nifedipina, nitroprusiato de sodio, propranolol.⁷⁴

EPÍLOGO

“Las mujeres son el diablo, parientes del alacrán, cuando ven al hombre pobre alzan la cola y se van”

VERSO POPULAR (citado en la referencia 9)

“A medida que la medicina se transforma de un arte en una ciencia, los linderos que demarcan el campo de la medicina tropical se vuelven más y más borrosos”

SIR WILLIAM ARTHUR PORTER (citado en la referencia 58)

El alacranismo es un problema de salud en países tropicales y subtropicales,¹⁴ pero “...entre nosotros, han desaparecido de las escuelas médicas las cátedras de Medicina Tropical; el currículum de los estudios médicos ha dejado de insistir en estos problemas cotidianos en favor de una meticulosa enseñanza de entidades que entre nosotros son ciertamente una excepción... Este triste y grave declinar de la Medicina Tropical... es tanto más injusto, cuanto que las mayores e innegables contribuciones de la investigación de estos países a la medicina universal las han hecho científicos dedicados a estudiar, en medio del calor, la humedad y las incomodidades del trópico, su patología autóctona... También paradójico es el hecho de que la investigación de avanzada en Medicina Tropical se siga realizando en medio de la nieve en los institutos de viejo abolengo de Londres, París, Berlín y Amberes, en los mismos sitios en donde un día se preparaban los médicos de las colonias que sustentaban su riqueza económica... El material es abundante y los problemas sin resolver son muchos...”¹³ Con excepción de estudios aislados, el problema del alacranismo no parece haber recibido la importancia que debiera.¹⁴ La escasa bibliografía existente sobre la picadura por alacrán demuestra la poca importancia que se le ha dado a un problema de salud pública en México.³⁷ “Además de los daños causados en el hombre por especies que viven en él como parásitos, hay que tomar en cuenta los causados por seres animales que accidentalmente atacan al hombre y a veces lo afectan gravemente, o sea los animales ponzoñosos. Esta causa de quebranto de la



salud se manifiesta en México, sobre todo, por el escorpionismo, que en vasta zona del país que abarca estados de la costa del Pacífico, desde Sinaloa hasta Guerrero, se da con gran frecuencia de casos y a menudo con gravedad que hace que tal plaga deba considerarse problema de orden sanitario. Esta somera exposición pone de manifiesto que lo que tiene de particular esta enfermedad nacional es lo que se ha venido considerando convencionalmente como “enfermedades tropicales” y que, por ello, este apartado, cualesquiera sean la justeza y la razón de su delimitación y de su denominación, ha de ser primordial en el interés de los médicos y de los sanitarios mexicanos. En otros países como en los de Europa y de Norteamérica, el médico celoso de su cabal preparación técnica estudia no solo las enfermedades presentes comúnmente en el área de su actividad, sino también las que desde allí se consideran propias de las zonas tropicales. Estudia así su propia patología y, además, la “patología exótica”. Para nosotros no hay enfermedad exótica, porque en nuestro país se dan prácticamente todas las enfermedades que afectan al habitante de los países con clima templado o frío y, además, la mayor parte de las convencionalmente consideradas tropicales. Bien está que sigamos atentos a la información que viene de los países que tradicionalmente han sido guías y adelantados en el progreso de las ciencias médicas, pero necesitamos imperiosamente procurar acrecentar nuestra información y mejorar nuestra educación en lo tocante a ese especial estado de la salud pública, a ese impreciso pero real conjunto de males que se ha venido llamando “enfermedades tropicales”. No debemos esperar a que investigadores de la patología exótica vengan de otros países a enseñarnos lo que más nos hace padecer aquí, sino que debemos reconocer la necesidad y, por consiguiente, el deber que tenemos de buscar el más amplio y certero conocimiento de la manera como padece la salud de nuestros compatriotas.⁵⁸

En México, los nahuas denominaron al alacrán, *colota* (o *Cólotl*)¹⁹ (“el encorvado”),³⁶ de ahí nombres como Colotlán (lugar de alacranes)^v o Tecolotlán (Señor del lugar de alacranes).¹⁶ Para combatir el envenenamiento por la picadura, utilizaban el zumo de la raíz de *chipaocyztic*.³⁵ Los mayas llamaron al alacrán *Sina'an* (“el estirado”).³⁶ Existe en la mitología náhuatl la historia de Yappan, que es castigado por los dioses convirtiéndolo en alacrán, al profanar la peña sagrada Tehuehuetl. Por su parte los tlaxcaltecas llamaron al género de alacranes, *Acaltetepon*, y lo dividieron en especies: *temalcuicahuia* (que pone y deja pobre), *tetzauhhcoatl* y *teque*.³⁵ En tzotzil, el alacrán es: tsec, stsec^w. El español Beltrán Nuño de Guzmán hizo la primera referencia al alacrán en lo que es ahora Omitlán, Jal., en una carta dirigida al Rey, el 8 de julio de 1530^x.¹⁹ El tratamiento por picadura del alacrán, hacia 1776, estaba basado en la obra “Palestra Farmacéutica Chímico-Galénica”, cuyo autor fue Félix Palacios, médico de Felipe V. En 1867, apareció “Memoria sobre el método curativo del piquete del alacrán”, de Carlos Santa María, recomendando el uso del cloroformo inhalado.¹⁹

En nuestro medio, para lo concerniente a la intoxicación por la picadura de alacrán, está la

^u En el códice Laud (1100-1500 d.C.), en la lámina XXXVIII, *Cólotl* significa “el sacrificio realizado a la media noche”, lo que parece ser una referencia a los hábitos nocturnos del alacrán y a los sufrimientos producidos por su picadura.¹⁹

^v En el mismo sentido, el puerto de montaña al sur del Mar Muerto, que constituía el límite meridional de Palestina, se llamaba Acrabim (o la frontera del amorreo) (Nm 34,4; Jue 1,36; Jos 15,3); en México, hay dos islas con el nombre de alacranes: en el golfo de México, frente a las costas de Yucatán, al norte del puerto de Progreso y en el lago de Chapala. En Perú, también se llama alacrán a un islote separado por un estrecho del morro de Arica.

^w Hurley A, Ruiz SA. Diccionario tzotzil de San Andrés con variaciones dialectales. Instituto Lingüístico de Verano, México, 1986: 252 (ítem, alacrán) (Serie de vocabularios y diccionarios indígenas “Mariano Silva y Aceves”, núm. 22).

^x Otra referencia al respecto, también del siglo XVI, es la de Juan de Cárdenas, en su obra de 1591, titulada: Problemas y secretos maravillosos de las Indias.¹⁰¹

Norma Oficial Mexicana: NOM-033-SSA2-2011 (“Para la vigilancia, prevención y control de la intoxicación por picadura de alacrán”),^{3,57} en la que con el término alacranismo se hace referencia “al problema de salud pública ocasionado por la picadura de alacranes en un grupo de personas de determinada área” (numeral 4.1.3).^{10,57} Otras definiciones de interés que se encuentran en la Norma⁵⁷ son: alacrán, “artrópodo perteneciente a *Phylum Arthropoda*, *Subphylum Chelicerata*, clase *Arachnida*, orden *Scorpiones* que se caracteriza por tener dos regiones del cuerpo: prosoma o cefalotórax y el abdomen u opistosoma, subdividido en mesosoma y metasoma o cauda, que en su extremo lleva el telson con un aguijón con el que inyecta su veneno; además, tiene 7 pares de apéndices que son un par de quelíceros, un par de pedipalpos, cuatro pares de patas y un par de peines” (numeral 4.1.2). Faboterapia, “tratamiento basado en la inmunidad pasiva a través de la administración de fracciones F(ab)2 de inmunoglobulinas polivalentes equinas, concentradas y purificadas, específicas que neutralizan a las toxinas de alacranes del género *Centruroides*” (numeral 4.1.15). Faboterápico, “antiveneno de tercera generación libre de contaminantes, altamente purificado mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas, obteniendo las fracciones F(ab)2 encargadas de neutralizar las toxinas de los venenos” (numeral 4.1.16). Venenos o ponzoña, “toxinas producidas en tejido o en glándulas especializadas asociadas con conductos excretores, que tienen o no estructuras inoculadoras (colmillos, aguijón, quelíceros); generalmente actúan por vía parenteral” (numeral 4.1.31). También en México, existe la Guía de Práctica Clínica “Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia de la intoxicación por veneno de alacrán”, emitida por la Secretaría de Salud,⁷² así como el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la

Intoxicación por Picadura de Alacrán, elaborado por el Grupo de Expertos en Intoxicación por Picadura de Alacrán.⁷³

En la llamada medicina alternativa, se ha promocionado el veneno de ciertas especies de escorpiones para el tratamiento del cáncer: en Cuba, desde 1985, se viene experimentando con ello⁷⁵ y del escorpión azul (*Rhopalurus junceus*) se obtiene un producto comercializado como Escozul[®],⁷⁶ que ha demostrado actividad apoptótica en líneas celulares,^{77,78} por lo que al administrarlo en 33 pacientes posoperados de cáncer anal y rectocolónico concluyeron que: “los pacientes que han sido tratados han tenido evolución favorable y se registra buen resultado desde el punto de vista clínico, independientemente del estadio en que se encontraban en el momento del acto quirúrgico y del tipo histológico encontrado”.⁷⁹ En Colombia se promociona un producto llamado Escozul homeopático[®], obtenido de la especie de escorpión *Prionurus australis*, al que, sin embargo, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos local le negó la solicitud de registro sanitario;⁸⁰ mientras que en la República Dominicana, a partir del escorpión *Rhopalurus princeps*, se obtiene el producto Escozine[®] y adicionando *Bryonia alba* y *Echinacea purpurea*, la empresa Medolife[®] obtiene el producto llamado Escozine-HP[®],⁸¹ sin embargo, se dice que del Escozine[®] “no existe un solo estudio científico que demuestre actividad antitumoral y los estudios que le adjudican son los realizados usando el veneno del escorpión *Rhopalurus junceus*”; por otra parte, un producto comercializado como Vidatox[®], que contiene “solución hidroalcohólica a 33% de veneno de *Rhopalurus junceus* 30CH”, solo tiene propiedades analgésicas y no antitumorales.⁸²

⁷⁵ En el Papiro de Ebers se describe cómo la princesa Isis usaba en sus prácticas de sanación el veneno de escorpión para curar pacientes en los cuales se observaban síntomas similares a los causados por las picaduras de los escorpiones, principio fundamental de la homeopatía.⁷⁵



También lleva el nombre de escorpión una constelación austral a la que pertenece la estrella principal Antares.

“...O si pide un huevo, ¿por ventura le dará un escorpión?...”

Lc 11,12

REFERENCIAS

- Villa-Manzano AI, Vázquez-Solís MG, Zamora-López XX, Arias-Corona F, Palomera-Ávila FM, Pulido-Galaviz C y col. Alacranismo severo causante de parálisis flácida aguda. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2016; 54 (2): 265-268.
- Camacho-Ibarra JA, Reyes-González C, Sánchez-Ocampo EM, Hernández-Cabrera JP. Intoxicación por picadura de alacrán: Experiencia del Hospital Militar Regional de Acapulco, Gro. Rev Sanid Milit Mex 2004; 58 (4): 284-289.
- Lagunas-Flores A, Lagunas-Jaimes GN. Alacranismo en Guerrero, México. Tratamiento médico y remedios caseros. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009; 47 (6): 659-664.
- Villegas-Arrizón A, Garzón-Mayo R, Flores-Moreno M, Andersson N. El uso de guantes como factor protector contra picaduras de alacrán durante la pizca de maíz en el estado de Guerrero, México. Salud Publica Mex 2009; 51 (2): 126-133.
- Camacho-Ramírez RI, Sánchez-Zapata MH, Jaramillo-Serna R, Ávila-Reyes R. Alacranismo. Arch Invest Pediatr Mex 2007; 10 (1): 21-26.
- Pinkus-Rendón MA, Manrique-Saide P, Delfín-González H. Alacranes sinantrópicos de Mérida, Yucatán, México. Rev Biomed 1999; 10: 153-158.
- Carbajal UJA, Pastrana HE, Chávez RML. Concentración de electrolitos en el suero de niños intoxicados por picadura de alacrán. Rev Mex Pediatr 1999; 66 (3): 97-101.
- López PM, Ortega SC, Atilano LD, Peña MA. Detección de anticuerpos contra Leptospira interrogans en equinos dedicados a la producción de sueros hiperinmunes. Vet Mex 1998; 29 (2): 173-179.
- Vega FL. Picadura por alacrán. Amenaza ancestral para los niños. Rev Mex Pediatr 2001; 68 (6): 225-227.
- Laguna FA. Comentario al artículo “Alacranismo severo causante de parálisis flácida aguda. Reporte de caso”. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017; 55 (5): 550-551.
- Granja BVM, Martínez ZR, Chico AP. Epidemiología y cuadro clínico del alacranismo. Alerg Asma Inmunol Pediatr 1999; 8 (5): 135-138.
- Granja BVM, Martínez ZR, Chico AP. Tratamiento del alacranismo y costos. Alerg Asma Inmunol Pediatr 1999; 8 (4): 113-117.
- Toro-González G, Román-Campos G, Navarro de R L. El grave declinar de la Medicina Tropical. En: Neurología tropical: Aspectos neuropatológicos de la Medicina Tropical. Editorial Printer Colombiana, Ltda., Colombia, 1983:19-20 (edición auspiciada por: Universidad Nacional de Colombia, Fondo Colombiano de Investigaciones Científicas y Proyectos Especiales «Francisco José de Caldas», Universidad Tecnológica de Texas, Lubbock, EUA, Instituto Nacional de Salud, Bogotá) (Prólogo de D. Carleton Gajdusek, Premio Nobel de Medicina, 1976).
- Granja BVM, Martínez ZR, Chico AP. Alacranismo. Alerg Asma Inmunol Pediatr 1999; 8 (4): 109-112.
- González RS, Martínez LY, Carrillo CAA, Corral CE, Sepúlveda CA, Delgado GME. Experiencia en el tratamiento de la picadura por alacrán en el Hospital General de Durango, SSA, 1995-1998. Salud Dgo 2000; 1 (2): 13-18.
- Zúñiga CIR, Caro LJ, Esparza AM, Zaragoza JCA, Herbas RIMJ, Aguiar AN y Col. Alacranismo: Enfoque clínico y epidemiológico para el personal de salud. Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr 2008; 15 (87): 84-91.
- Chávez HAL. Cuadro clínico de pacientes picados por alacrán y su tratamiento en la ciudad de León, Guanajuato. Salud Dgo 2000; 1 (2): 25-28.
- Alcántara RVE. El problema de alacranismo en población indígena, con énfasis en el estado de Durango. Salud Dgo 2000; 1 (2): 29-32.
- Peschard FAA. El alacrán en la historia de Durango. Salud Dgo 2000; 1 (2): 7-11.
- López LJR. Alacranes, alacranismo y suero antialacrán. Alerg Asma Inmunol Pediatr 1999; 8 (4): 104.
- Avilés-Martínez KI, Montañón-Dorado CJ, García-Armenta MB. Envenenamiento por picadura de alacrán. Presentación de un caso clínico. Acta Pediatr Esp 2016; 74 (6): e125-e130.
- González RA, Álvarez NPA, Lombardo AE, Hernández OH, López AM, Solórzano GE y Col. Alacranismo. Acta Pediatr Méx 2004; 25 (1): 48-58.
- Ponce-Saavedra J, Martínez-Rodríguez I, Quijano-Ravell AF. Alacranes de importancia médica en la depresión del Balsas. Entomol Mex 2015; 2: 66-70.
- Barriga MJA. Intoxicación por picadura de alacrán. En: Rivera MR (dir.). Pediatría. Martínez. Salud y enfermedad del niño y del adolescente. Federación de Pediatría Centro-Occidente de México-Confederación Nacional de Pediatría de México. México: Manual Moderno; 2017: 1755-1758.
- González GHE. Alacranismo. En: Principales enfermedades de transmisión por insectos vectores y alacranismo durante el año 2011, en el estado de Chiapas, México. Tesina para titulación en Biología. México: UNAM-Facultad de Estudios Superiores Iztacala; 2012: 21.
- Romero CR. Alacranismo. En: Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. México: Médica Panamericana; 2018: 1241-1244.

27. LoVecchio F. Scorpion envenomation causing autonomic dysfunction (North Africa, Middle East, Asia, South America, and the Republic of Trinidad and Tobago). En: UptoDate ® 2018 jul. 23 (Topic 13897 Version 8.0) y Scorpion envenomation causing skin necrosis, hemolysis, DIC, and acute kidney injury (Middle East). En: UptoDate 2019 apr. 16 (Topic 117074 Version 6.0).
28. Bentley B II. Mordeduras y picaduras. Escorpión (Escorpionida). En: Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, Handel DA, Thomas SH. Tintinalli. Manual de medicina de Urgencias. American College of Emergency Physicians® México: McGraw-Hill Interamericana; 2014: 588.
29. Biagi F. Animales venenosos. Alacranes. En: Enfermedades parasitarias. México: La Prensa Médica Mexicana; 1976: 333-335.
30. Llamas EGA, Montoya CMA, Vacio OME. Intoxicaciones, envenenamientos y urgencias médicas. Picadura por alacrán. En: Llamas EGA (edit.). Diagnóstico, terapéutica y urgencias en medicina interna. México: Méndez Editores; 2016: 758-760.
31. Porter RS (dir. en jefe). Mordeduras y picaduras. Picaduras de escorpión. En: El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Madrid: Médica Panamericana; 2014: 2848-2849.
32. Cheng D. Scorpion Envenomation. Medscape 2018 nov. 9.
33. Pollack RJ, Norton SA. Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos. Picaduras de escorpión. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. México: McGraw-Hill Education; 2018; 2: 3328-3329.
34. Elston DM. Artrópodos y sanguijuelas. En: Goldman L, Schafer AI (eds.). Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. Madrid: Elsevier SLU; 2017; 2: 2172, 2175.
35. Flores y T F de A. Historia de la medicina en México. México: IMSS; 1982; I: 53, 90, 256 (edición facsimilar de la de 1886, de la Oficina de Tipografía de la Secretaría de Fomento).
36. Castillo-Pérez J, Velasco-Díaz E, Ramírez-Barba EJ, Vargas-Salado E, Lara-Lona E, Rivera-Torres ME. Distribución geográfica del alacranismo en el Estado de Guanajuato. Acta Univer 2007; 17 (2): 12-18.
37. Villegas A, Andersson N, Martínez E, Rodríguez I, Lagunas A. Alacranismo en Guerrero: un estudio epidemiológico en 20 comunidades. Salud Publica Mex 1988; 30 (2): 234-239.
38. Castillo PJ, Velasco DE, Ramírez BEJ, Vargas SE, Chávez HA. Alacranismo en León, Gto., perspectivas por áreas geoes-tadísticas básicas urbanas. Acta Univer 2002; 12 (2): 34-39.
39. Khattabi A, Soulaymani-Bencheikh R, Achour S, Salmi LR: Scorpion Consensus Expert Group. Classification of clinical consequences of scorpion stings: consensus development. Trans R Soc Trop Med Hyg 2011; 105 (7): 364-369.
40. Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, Mallie J, Chávez-Méndez A, García-Ubbelohde W, et al. Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. N Engl J Med 2009; 360 (20): 2090-2098. DOI: 10.1056/NEJMoa0808455
41. Curry SC, Vance MV, Ryan PJ, Kunkel DB, Northey WT. Envenomation by the scorpion *Centruroides sculpturatus*. J Toxicol Clin Toxicol 1983-1984; 21 (4-5): 417-449. DOI: 10.3109/15563658308990433
42. Nouira S, Boukef R, Nciri N, Haguiga H, Elatrous S, Besbes L, et al. A clinical score predicting the need for hospitalization in scorpion envenomation. Am J Emerg Med 200; 25 (4): 414-419. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.08.021
43. Dart RC, Rumack BH. Envenenamientos. En: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. México: Manual Moderno; 2004: 332.
44. Gibly R, Williams M, Walter FG, McNally J, Conroy C, Berg RA. Continuous intravenous midazolam infusion for *Centruroides exilicauda* scorpion envenomation. Ann Emerg Med 1999; 34 (5): 620-625. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70164-2
45. LoVecchio F, Welch S, Klemens J, Curry SC, Thomas R. Incidence of immediate and delayed hypersensitivity to *Centruroides* antivenom. Ann Emerg Med 1999; 34 (5): 615-619. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70176-9
46. LoVecchio F, McBride C. Scorpion envenomations in young children in central Arizona. J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41 (7): 937-940. DOI: 10.1081/clt-120026514
47. Holve S. Envenenamiento. Picaduras de escorpiones En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría. Barcelona: Elsevier, 2009; II: 2936-2937.
48. Gateau T, Bloom M, Clark R. Response to specific *Centruroides sculpturatus* antivenom in 151 cases of scorpion stings. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32 (2): 165-171. doi: 10.3109/15563659409000446
49. Ruiz CJI. Intoxicaciones: generalidades y tóxicos más comunes. Animales venenosos. Alacranes. En: Apuntes en medicina de urgencias. Protocolos de actuación ante las urgencias médicas más comunes. México: Academia Chihuahuense de medicina de urgencias; 2014: 397-398.
50. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Efficacy and safety of scorpion antivenom plus prazosin compared with prazosin alone for venomous scorpion (*Mesobuthus tamulus*) sting: randomised open label clinical trial. BMJ 2011; 342: c7136. DOI: 10.1136/bmj.c7136
51. Bawaskar HS. Scorpion sting. En: Munjal YP (Editor-in-Chief). Textbook of medicine. New Delhi: The Association of Physicians of India-Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2012; 2: 1960-1964.
52. Noya CME, Moya GML. Intoxicación por venenos de animales. Picaduras por alacrán o escorpión. En: Roca Goderich. Temas de Medicina Interna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017; II: 508.
53. Watkins JB III. Toxic effects of plants and animals. Scorpions. En: Klaassen CD, Watkins JB III. Casarett & Doull's Essentials of toxicology. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015: 391.
54. Nait Mohamed FA, Laraba-Djebari F. Development and characterization of a new carrier for vaccine delivery based



- on calcium-alginate nanoparticles: Safe immunoprotective approach against scorpion envenoming. *Vaccine* 2016; 34 (24): 2692-2699. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.035
55. Surós J. intoxicaciones. Enfermedades profesionales y por agentes físicos. Venenos animales. Escorpión (alacrán). En: Pedro-Pons A (dir.). Tratado de patología y clínica médicas. Barcelona: Salvat; 1968; VI (Enfermedades infecciosas, alérgicas, profesionales y por agentes físicos. Intoxicaciones): 1171.
 56. Bermúdez S, Monroy VJ. Animales venenosos en México. En: Medicina preventiva e higiene. s.p.d.i., México, 1958: Addenda: 1-2.
 57. Norma Oficial Mexicana NOM-033-SSA2-2011, Para la vigilancia, prevención y control de la intoxicación por picadura de alacrán (http://www.hcg.udg.mx/PAGs/Sec_Transparencia/PDFs_Transparencia/II_E_NOM_27.pdf) (consultado el 24-07-2019)
 58. Martínez BM. La importancia de las enfermedades tropicales para México. En: Libro conmemorativo del primer centenario. México: Academia Nacional de Medicina; 1964; II: 118-126.
 59. Burnouf T, Griffiths E, Padilla A, Seddik S, Stephano MA, Gutiérrez JM. Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma. *Biologicals* 2004; 32 (3): 115-128. DOI: 10.1016/j.biologicals.2004.07.001
 60. Dehesa DM. Estado actual del manejo farmacológico por picadura de alacrán. *Salud Publica Mex* 1986; 28 (1): 83-91.
 61. Tay ZJ, Díaz JG, Sánchez VJT, Castillo L. Principales arácnidos ponzoñosos. Alacranes. En: Tay ZJ (edit.). Microbiología y parasitología médicas. México: Méndez Editores; 2003: 673-678.
 62. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Arthropods. Scorpions. En: Philadelphia: Medical microbiology. Elsevier; 2016: 795-796.
 63. Hutt MJ, Houghton PJ. A survey from the literature of plants used to treat scorpion stings. *J Ethnopharmacol* 1998; 60: 97-110. DOI: 10.1016/s0378-8741(97)00138-4
 64. García RH. Enciclopedia de plantas medicinales mexicanas. México: Editorial Posada; 1982: 317 (ítem, hierba del alacrán).
 65. Blasco y G JM. Animales ponzoñosos. Alacranes. En: Wilkins GA. Toxicología práctica para el internista. México: Editorial Alfil; 2007: 341-343.
 66. González RS, González HJA, González RA, Flores ME, Mijangos VG. Alteraciones electrocardiográficas en sujetos picados por alacrán. *Arch Cardiol Mex* 1991; 61 (1): 15-20.
 67. Tay ZJ, Díaz SJG, Castillo AL, Ruiz SD, Calderón RL. Picaduras por alacranes y arañas ponzoñosas en México. *Rev Fac Med UNAM* 2004; 47 (1): 6-12.
 68. Díaz DP, Tene CE. Alacranismo en Colima. Aspectos epidemiológicos. *Rev Med IMSS*. 2001; 39 (6): 517-521.
 69. Alonso BC, Ferrer AL, Rodríguez CMI. Picaduras y mordeduras. Escorpiones. En: Moya MS, Piñera P, Mariné M. Tratado de medicina de urgencias. Barcelona: Editorial Océano; 2013; 2: 1257.
 70. Gatica TM, Domínguez CJ. Picaduras y mordeduras. Picaduras por alacranes. En: Gulías HA (edit.). Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México: McGraw-Hill Interamericana; 2016: 744.
 71. Carrada BT. Intoxicación por picadura de alacranes del estado de Guerrero, México: investigación preliminar. *Rev Mex Pediatr* 1988; 55 (1): 63-70.
 72. Guía de Práctica Clínica. Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia de la intoxicación por veneno de alacrán. México, Secretaría de Salud, 2008.
 73. Grupo de Expertos en Intoxicación por Picadura de Alacrán. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Intoxicación por Picadura de Alacrán. México, Secretaría de Salud, 2012.
 74. Montoya-Cabrera MA. Alacranismo. *Gac Med Mex* 1996; 132 (6): 645-648.
 75. Rodríguez AJR, Rodríguez RR, Cantalapiedra LA, Soler CD, Bordier CM. Breve reseña histórica sobre el uso de los venenos de escorpiones como medicamento contra el cáncer. *Rev Info Cient* 2012; 74 (2): (11 págs.).
 76. Gavilondo CJV. Los caminos de un fármaco antitumoral. *Rev Cub Salud Publica* 2014; 40 (2): 215-222.
 77. Díaz-García A, Ruiz-Fuentes JL, Rodríguez-Sánchez H, Fraga Castro JA. *Rhopalurus junceus* scorpion venom induces apoptosis in the triple negative human breast cancer cell line MDA-MB-231. *J Venom Res* 2017; 16 (8): 9-13. PMCID: PMC5735679
 78. Díaz-García A, Morier-Díaz L, Frión-Herrera Y, Rodríguez-Sánchez H, Caballero-Lorenzo Y, Mendoza-Llanes D et al. In vitro anticancer effect of venom from cuban scorpion *Rhopalurus junceus* against a panel of human cancer cell lines. *J Venom Res* 2013; 12 (4): 5-12. PMID: 23946884
 79. Poch ME, Formental PJJ, Álvarez LKR, Bordier CM, Frómata GAA, Andalia RE. Uso del biopreparado Escozul (toxina de alacrán) en pacientes operados de cáncer anal y rectocolónico. *Rev Info Cient* 1999; 24 (4): (8 págs.).
 80. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. República de Colombia. Edicto No. 2012001431 del 22-04-2012 (<https://escozul-cuba.com/docdeINVIMA.pdf>) (consultado el 29-07-2019) 81. Medolife (<http://medolife.com/>) (consultado el 29-07-2019)
 81. Escozul: fraudes más comunes. Grupo LifEscozul Cuba 2018 may. 9 (<https://escozul-cuba.com/escozul-fraudemas-comunes/>) (consultado el 29-07-2019)
 82. Otten EJ. Venomous Animal Injuries. Scorpions. En: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Philadelphia: Elsevier; 2018: 711.
 83. Schner A, Clark NF. Bites and stings. Scorpions (*scorpionidae*). En: Tintinalli JE (edit. in chief). Tintinalli's Emergency medicine. A comprehensive study guide. New York: American College of Emergency Physicians. McGraw-Hill Education; 2016: 1376-1377.

84. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, Samet M, Chtara K, Chelly H, et al. Pulmonary edema following scorpion envenomation: mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013; 162 (2): 86-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.013
85. Norris RL, Auerbach PS, Nelson EE, Stewart RM. Mordeduras y picaduras. Escorpiones. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston. Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. Barcelona: Elsevier España, SL; 2013: 555-556.
86. Fisher WE, Andersen DK, Bell RH, Saluja AK, Bruncardi FC. Páncreas. Pancreatitis aguda. Causas diversas. En: Brunicaardi FC (edit. en jefe). Schwartz. Principios de Cirugía. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2011: 1179.
87. Domonkos AN. Diseases due to animal parasites. Order Scorpionida. Scorpion sting. En: Andrew's Diseases of the skin. Clinical Dermatology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1971: 519-520.
88. Chadha JS, Leviav A. Hemolysis, renal failure, and local necrosis following scorpion sting. *JAMA* 1979; 241 (10): 1038. PMID: 762742
89. Ruha AM. Spider bites and scorpion stings. Scorpion stings. En: Kellerman RD, Bope ET. Conn's Current therapy. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1301-1302.
90. Tibballs J, Winkel KD. Envenomation. Scorpion stings. En: Kline MW (edit. in chief). Rudolph's Pediatrics. New York; McGraw-Hill Education; 2018: 529-530.
91. Naqvi R. Scorpion sting and acute kidney injury: Case series from Pakistan. *BJM Med Res* 2015; 9 (10): 1-6. DOI: 10.9734/BJMMR/2015/19611
92. Viswanathan S, Prab C. Scorpion sting nephropathy. *NDT Plus* 2011; 4: 376-382. doi: 10.1093/ndtplus/sfr148
93. Moreira APLM, Magalhaes K de L, Sales T de C, Gonçalves LPJHH, Daher E de F, da Silva JGB. Acute kidney injury and pancreatitis due to scorpion sting: case report and literature review. *Rev Inst Med trop S. Paulo* 2018; 60: e30. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860030>
94. Smith AL, Book WM. El corazón y fármacos con acción extracardiaca, electricidad, tóxicos y radiación. Tóxicos. En: Walsh RA, Fang JC, Fuster V. Hurst. El Corazón. Manuel de Cardiología. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2014: 488.
95. Lange RA, Hillis DL. Cardiomyopathies induced by drugs or toxins. environmental exposures. Other environmental toxins. Envenomations. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier; 2019: 1639.
96. Damin CF, Dadic FT. Tityus-escorpión. En: Toxicología hoy (App) (<http://toxicologiahoy.com/servicios-app/>) (consultada el 04-08-2019)
97. Bourke YG. La orina y las heces en medicina. En: Escatología y civilización. Los excrementos y su presencia en las costumbres, usos y creencias de los pueblos. Barcelona: Círculo Latino, 2005 (Obra original: Scatologic rites of all nations, A dissertation upon the employment of excrementitious remedial agents in religion, therapeutics, divination, witchcraft, love-philters, etc., in all parts of the globe. W. H. Lowdermilk & Co., Washington DC, 1891).
98. Alguire PC, Epstein PE (coeditors. en jefe). Mordeduras y piquetes. En: Medicina Interna General. MKSAP (Medical Knowledge self-Assessment Program) 14. México: American College of Physicians-Colegio de Medicina Interna de México-Intersistemas; 2010; 5: 82-83.
99. Coronado DAL, do Nascimento MA, Abrão CDV, Abrahão NAL. Perinatal effects of scorpion venoms: maternal and offspring development. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2017; 23: 31. doi: 10.1186/s40409-017-0121-z
100. Carrada BT. Los alacranes en México. Nota breve. *Rev Med IMSS (Mex)* 1984; 22: 69-71.
101. Otero R, Navío E, Céspedes FA, Núñez MJ, Lozano L, Moscoso ER y Cols. Scorpion envenoming in two regions of Colombia: clinical, epidemiological and therapeutic aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98 (12): 742-750. doi: 10.1016/j.trstmh.2003.12.018
102. Kumar MR, Venkata BR, Vishweswar SB, Rammohan P, Amit A. Scorpion envenomation and its management in adults. *Sahel Med J* 2013; 16 (2): 60-63. DOI: 10.4103/1118-8561.115262
103. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. Dermatologic parasitology. Disorders due to arachnids. Scorpions. En: Dermatology. WB Philadelphia: Saunders Co.; 1956: 1052.



¿La pandemia de COVID-19 podría transformarse en sindemia en México?

Could the COVID-19 pandemic become a syndemic in Mexico?

Luis Del Carpio-Orantes

Resumen

La pandemia que ha generado la infección por el SARS-CoV-2 y su entidad nosológica denominada COVID-19 ha cobrado actualmente (junio 2020) más de 7,500,000 casos confirmados con más de 430,000 muertes en todo el mundo, afectando a más de 188 países de los que México no ha escapado, reportándose más de 130,000 casos, con 15,500 defunciones.

PALABRAS CLAVE: SARS CoV-2; COVID-19; pandemia.

Abstract

The pandemic that has generated infection by SARS-CoV-2 and its nosological entity called COVID-19 has currently claimed (June 2020) more than 7,500,000 confirmed cases with more than 430,000 deaths worldwide, affecting more than 188 countries in which Mexico has not escaped, reporting more than 130,000 cases, with 15,500 deaths.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Pandemics.

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

Recibido: 11 de junio 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L. ¿La pandemia de COVID-19 podría transformarse en sindemia en México? Med Int Méx. 2020; 36 (5): 713-715.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4396>

ANTECEDENTES

Hasta junio de 2020 en México se habían reportado más de 130,000 casos de COVID-19 con 15,500 defunciones.¹

México, al igual que muchos países tropicales y subtropicales, tiene alta incidencia de infecciones virales destacando las causas por arbovirus (dengue, Zika, chikunguña), así como otros virus como influenza. En los meses de mayo-junio, que es cuando las tendencias climáticas cambian condicionando lluvias y descenso de la temperatura ambiental, inicia la temporada de arbovirus, así como la temporada de influenza, que pueden tener potencial pandémico global.

Se ha mencionado la posibilidad de una sindemia, término que se refiere a la agrupación de dos o más enfermedades dentro de una población que contribuye a incrementar la morbilidad y mortalidad y resulta de las desigualdades sociales y económicas persistentes, con enfermedades que se han tornado endémicas en el territorio nacional, como dengue o influenza, de las que analizamos su panorama epidemiológico actual (semana epidemiológica 23).²

Dengue

Infección arboviral endémica de México, que en este año tiene su mayor incidencia de casos confirmados en los estados de Nayarit y Quintana Roo, con incidencias de 17.92 y 15.29 por 100,000 habitantes, respectivamente. Destaca la circulación de los cuatro serotipos en los estados de Veracruz y Tabasco. Se reportan 28,485 casos probables, 3673 confirmados y 11 defunciones en todo el territorio nacional.³

Influenza

Virosis condicionante de infección respiratoria aguda y neumonías, en lo que va de 2020 no se

han reportado casos confirmados de influenza, pese a que sí hay reporte de infecciones respiratorias en orden de 120,292 casos de los que 2579 corresponden a neumonías. La temporada dio inicio en agosto por lo que se prevé incidencia de casos en los próximos meses.⁴

Zika

Dentro de la vigilancia epidemiológica de esta virosis transmitida por vector, solo se han reportado tres casos confirmados en los estados de Morelos, Veracruz y Quintana Roo; se podría esperar incremento de los casos en esta temporada de arbovirosis favorecida por la época de lluvias.⁵

Chikunguña

Respecto de esta arbovirosis artrítogénica se ha reportado hasta el momento un caso en el estado de Quintana Roo; sin embargo, se mantiene la vigilancia ante el eventual incremento de los casos en la temporada de arbovirosis que ha dado inicio.⁶

A últimas fechas se han reportado coinfecciones que validan la posibilidad de interacciones entre el SARS-CoV-2 con otros agentes virales, bacterianos, micóticos y parasitarios, habiendo reporte, incluso, de coacción entre SARS-CoV-2 y HCoV-HKU1 (otro coronavirus), así como con influenza, dengue, rinovirus, adenovirus, bacterias como *Haemophilus*, *Legionella* y *Moraxella*, algunas especies de *Candida* e incluso malaria.⁷⁻¹⁰

Concluimos que el panorama para una sindemia puede ser factible, por lo que las actividades de vigilancia epidemiológica deben ser sólidas y no solo enfocarse en la actual pandemia por COVID-19, en algunas zonas hiperendémicas será prudente iniciar la búsqueda intencionada de otros agentes, principalmente dengue o influenza, con objeto de predecir coinfecciones



que culminen en una sindemia propiamente dicha, que implica mayores retos diagnósticos y terapéuticos para el médico en pie de lucha ante la pandemia y para el sistema de salud nacional.

REFERENCIAS

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Singer, M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inq Creat Sociol* 1996; 24: 99-110.
3. <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-dengue-2020>
4. <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-influenza-2020>
5. <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-zika-2020>
6. <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-chikungunya-2020>
7. Sánchez-Duque JA, Orozco-Hernández JP, Marin-Medina DS, et-al. Are we now observing an increasing number of coinfections between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens? *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.26089
8. Saavedra-Velasco M, Chiara-Chilet C, Pichardo-Rodriguez R, Grandez-Urbina A, Inga-Berrosapi F. Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en zonas endémicas [Coinfection between dengue and covid-19: need for approach in endemic zones.]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2020; 77 (1): 52-54. doi:10.31053/1853.0605.v77.n1.28031
9. Haqqi A, Awan UA, Ali M, Saqib MAN, Ahmed H, Afzal MS. COVID-19 and dengue virus co-epidemics in Pakistan: A dangerous combination for overburdened healthcare system. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.26144. doi:10.1002/jmv.26144
10. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect* 2020; S1684-1182 (20) 30127-4. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Colitis pseudomembranosa, un problema en México. Informe de un brote y su control

Pseudomembranous colitis, a problem in Mexico. Report of an outbreak and its control.

Luis Javier Casanova-Cardiel,¹ Luisa Ornelas-Corral,² Carlos Alejandro Vega-Nájera,³ Javier Alejandro Galindo-Parra,⁴ Magdalena Castañeda-Echeverría⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La colitis pseudomembranosa es un serio problema en todo el mundo; a pesar de informes locales escasos, México no parece ajeno a éste. Con el fin de compartir nuestra experiencia informamos sobre un brote de esta entidad y las medidas de control ejecutadas en un Hospital Regional del IMSS en Ciudad Juárez, Chihuahua.

CASOS CLÍNICOS: A partir de un caso índice en 2010 (tasa 2.09 por 10,000 días paciente), durante los meses de febrero a julio de 2011 hubo 12 casos similares (tasa de 5.89 casos por 10,000 días paciente), donde predominó el sexo femenino (11 de 13); la media de edad correspondió a la población de adulto mayor (62.8 años); la diabetes mellitus 2 fue el padecimiento de base (11 de 13 pacientes), con largo tiempo de evolución de la diabetes (16.25 años en promedio). Los antibióticos más prescritos fueron cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y clindamicina. En todos los pacientes se prescribió omeprazol. En dos pacientes se realizó colectomía y una laparotomía exploradora en un paciente, con fallecimiento de estos tres pacientes. La mortalidad fue de 62% (8 de 13 pacientes). Después de tomar diversas medidas el brote cesó.

CONCLUSIONES: El brote que comunicamos ilustra las necesarias medidas de vigilancia, prevención y control que deben efectuarse en todos los hospitales del país donde se atienden pacientes que requieren hospitalización.

PALABRAS CLAVE: Colitis pseudomembranosa; brote.

Abstract

ABSTRACT: Pseudomembranous colitis is a serious problem worldwide; despite scarce local reports, Mexico does not seem to escape from it. In order to share our experience, we report an outbreak of this entity and the control measures carried out at a Regional Hospital of the IMSS in Ciudad Juarez, Chihuahua.

CLINICAL CASES: From an index case in 2010 (rate 2.09 per 10,000 patient days), during the months of February to July 2011, 12 similar cases were presented (rate of 5.89 cases per 10,000 patient days), with a significant predominance of female sex (11 of 13); the average age corresponded to the elderly population (62.8 years); diabetes mellitus 2 was the underlying condition (11 of 13 patients); long time of evolution of diabetes (16.25 years on average). The most prescribed antibiotics were third generation cephalosporins, quinolones and clindamycin. Omeprazole was prescribed in all patients. Two patients underwent colectomy and one exploratory laparotomy in one patient, with the death of these three patients. Mortality was 62% (8 of 13 patients). After taking various measures the outbreak ceased.

CONCLUSIONS: The outbreak reported shows the needed surveillance, prevention and control measures that have to be done in all hospitals of the country that attend patients requiring hospitalization.

KEYWORDS: Pseudomembranous colitis; Outbreak.

¹ Profesor investigador de tiempo completo. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Internista e infectólogo, Hospital Regional núm. 66, IMSS y Hospital General de Ciudad Juárez, Instituto Chihuahuense de Salud, Chihuahua, México.

² Pediatra, Hospital de la Mujer, Instituto Chihuahuense de Salud, Chihuahua, México.

³ Residente de Traumatología y Ortopedia, Hospital Central de Chihuahua, Chihuahua, México.

⁴ Residente de Traumatología y Ortopedia, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

⁵ Médico familiar Unidad de Medicina Familiar núm. 65, IMSS, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Recibido: 21 de julio 2019

Aceptado: 4 de diciembre 2019

Correspondencia

Luis Javier Casanova Cardiel
hinfecto@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Casanova-Cardiel LJ, Ornelas-Corral L, Vega-Nájera CA, Galindo-Parra JA, Castañeda-Echeverría M. Colitis pseudomembranosa, un problema en México. Informe de un brote y su control. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 716-721. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3387>



ANTECEDENTES

Una de las acciones más importantes en la consecución de atención segura para los pacientes es el control de infecciones;^{1,2} su ejercicio suele dividirse en labores de vigilancia, prevención y control, que se realizan siempre en un continuo.³⁻⁵ Sin embargo, aun en las mejores condiciones de infraestructura hospitalaria son inevitables las infecciones nosocomiales, llamadas ahora infecciones asociadas con la atención de la salud.⁶

Desde 2003 se ha hecho evidente una epidemia mundial de colitis pseudomembranosa, donde los casos, gravedad, tasas de recurrencia, resistencia al tratamiento y mortalidad van en continuo ascenso.⁷ Existe diseminación global de una cepa hipervirulenta e hiperproductora de toxina, NAP1, BI o 027 según la técnica de identificación.⁸

México no puede escapar de esta mundialización de la infección; a pesar de ello, son pocas las publicaciones debido a la escasa proclividad del médico para publicar observaciones clínicas, que innegablemente son de utilidad para otros colegas. En 1997, se informaron cuatro casos de colitis pseudomembranosa en el Hospital Español, dos de ellos con la recidiva característica de la epidemia actual.⁹ Un artículo de revisión destacó la escasez de informes en países latinoamericanos.¹⁰ Una publicación de 2009 informó acerca de 113 casos, a los que compararon retrospectivamente con 226 controles, con los siguientes factores de riesgo asociados: administración de bloqueadores H2, edad menor de 65 años, hospitalización en las 12 semanas previas al evento, consumo previo de cefalosporinas y quinolonas y estancia en terapia intensiva; los casos se derivaron de 170 casos con determinación positiva de toxina A de *Clostridium difficile*, derivados a su vez de 3130 casos potenciales en un periodo de 5 años (2003 a 2007); en este hospital solicitaron 3171

pruebas para detección de toxina de *C. difficile*, se asume que las solicitaron porque había razón, de 3130 pacientes, lo que resulta en 626 posibles casos por año; informaron mortalidad hospitalaria de 4.4% (5 pacientes) y de 8.8% (10 pacientes) a los 12 meses.¹¹ Un escueto informe de dos casos en adultos mayores relató los hallazgos colonoscópicos y tomográficos en pacientes atendidos en un hospital privado de la Ciudad de México.¹² De enero de 2008 a mayo de 2011, se informó sobre 66 pacientes atendidos en el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad en Monterrey, Nuevo León, con 6 fallecimientos (9%), con diferencias en la mediana de edad (81.5 vs 51.5 años) y días de hospitalización (32.5 vs 6.5 días) entre los que fallecieron y los que no.¹³ En el Hospital Central Militar en la Ciudad de México en un periodo de 3 años, 2012 a 2014, se informaron los hallazgos tomográficos de 53 pacientes sin anotarse mortalidad.¹⁴ En una revisión publicada en la revista Medicina Interna de México se anexaron 122 pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE de junio de 2014 a junio de 2015, con 6 defunciones (5%).¹⁵ Otra serie informó de 106 pacientes con prueba de toxina de *C. difficile* positiva, derivados de 220 pacientes con diarrea en el mismo hospital del ISSSTE de julio de 2015 a abril de 2016, con 25% de mortalidad.¹⁶

Con el fin de aumentar el número de publicaciones y no soslayar el problema, compartimos la experiencia de un brote de colitis pseudomembranosa en el Hospital Regional núm. 66 del IMSS, presentando las características y desenlaces principales que seguramente servirán a otros colegas para llevar a cabo las adecuadas medidas de vigilancia, prevención y control.

DESCRIPCIÓN DEL BROTE

El Hospital Regional núm. 66 del IMSS, ubicado en Ciudad Juárez del estado de Chihuahua, Mé-

xico, cuenta con 74 camas de Medicina Interna y 74 camas de Cirugía.

Después de que ocurrió un caso de colitis pseudomembranosa letal en junio de 2010 (caso núm. 1 de la tabla), tasa 2.09 por 10,000 días paciente, ocho meses después, durante el periodo del 12 de febrero al 15 de julio de 2011 (6 meses) ocurrieron 12 casos, con tasa de 5.89 casos por 10,000 días paciente, cuyas características se resumen en el **Cuadro 1**.

Destacó en estos 13 casos que 11 (85%) correspondieron a mujeres; con media de edad de 62.8 años (extremos de 17 a 82 años); 11 (85%) tuvieron diabetes mellitus 2, con promedio de evolución de la misma de 16.25 años en los pacientes en quienes se registró esta variable;

ocho (62%) recibieron cefalosporinas de tercera generación, siete (54%) recibieron quinolonas y seis (46%) recibieron clindamicina; las causas de hospitalización fueron diversas; todos recibieron inhibidores de bombas de protones. Se realizaron dos colectomías y una laparotomía exploradora, con fallecimiento de estos tres pacientes y una colectomía *postmortem* (**Figura 1**); en esta serie de casos la mortalidad fue de 62% (8 de 13 pacientes). Todos los pacientes tuvieron hallazgos colonoscópicos compatibles con colitis pseudomembranosa (**Figura 2**). En ningún caso se realizó determinación de toxina de *C. difficile* en heces.

Las medidas de control llevadas a cabo con éxito, ya que el brote cesó, incluyeron: no prescribir omeprazol si no había indicación estricta; pro-

Cuadro 1. Características epidemiológicas de 13 pacientes con colitis pseudomembranosa

Núm.	Sexo	Edad	Diabetes mellitus 2 (años)	Antibióticos	Ingreso	IBP	Colectomía	Desenlace	Hosp
1	Fem	68	20	Cefta, Cipro, Imp	Piocollecisto	Sí	No	Falleció	5 a 21/06/2010
2	Fem	56	10	Cefo, Cipro	Insuficiencia venosa	Sí	No	Falleció	12/2/11-15/3/11
3	Fem	64	10	Clinda, Cfxt, Ak	Prótesis de rodilla	Sí	Sí	Falleció	17/2/11-5/3/11
4	Fem	65	Sí	Moxi, Clinda	Neumonía	Sí	Sí	Falleció	24/2/11-9/3/11
5	Fem	61	Sí	Cipro, Ak, Clinda	Neumonía	Sí	No	Falleció	23/3/11-18/5/11
6	Fem	52	11	Cipro, Imp, TMP/SMZ	Empiema	Sí	No	Falleció	4/4/11-27/5/11
7	Masc	71	20	Cefo, Moxi	Insuficiencia renal crónica	Sí	No	Mejoría	8/4/11-13/4/11
8	Masc	17	No	Doxi, Rifa	Brucelosis	Sí	No	Mejoría	11/4/11-4/5/11
9	Fem	70	11	Moxi, Clinda	Empiema	Sí	No	Mejoría	14/4/11-26/4/11
10	Fem	75	Sí	Cefo, Clinda, Ak	Necrobiosis	Sí	No	Mejoría	20/4/11-9/5/11
11	Fem	82	30	Cfxt, Clinda	Necrobiosis	Sí	Post-mortem	Falleció	28/4/11-23/5/11
12	Fem	55	18	Cefo, Cipro	Fractura de tibia y peroné	Sí	No	Mejoría	1/7/11-6/7/11
13	Fem	81	No	Moxi, Cefo	Neumonía	Sí	Laparotomía exploradora	Falleció	7/7/11-15/7/11

IBP: inhibidor de la bomba de protones.



Figura 1. La imagen rosa es la pared exterior del colon, que fue disecado verticalmente; toda la luz colónica está ocupada por pseudomembrana. Paciente tratada por pie diabético con clindamicina. En esta afección se sugiere no hospitalizar largos periodos; si hay viabilidad tisular se puede intentar administrar antibióticos como paciente externo, si no hay viabilidad tisular se recomienda amputar de inmediato.

hibir la indicación de clindamicina; en casos de necrobiosis diabética hospitalizar al paciente solo para amputación y si había viabilidad de regeneración tisular, tratarlo con antibióticos en forma ambulatoria; evitar estancias hospitalarias prolongadas; lavado de manos antes y después de examinar a cada paciente; portar guantes de látex para manos en cada examen; lavar los estetoscopios con agua y jabón y no usar alcohol en la limpieza de los mismos.

DISCUSIÓN

Nuestra serie de pacientes muestra lo grave que puede ser un brote de colitis pseudomembranosa en un hospital general del IMSS, con altas tasas de mortalidad en población vulnerable donde destaca la condición de mujer, padecer diabetes mellitus 2 de larga evolución y ser adulto mayor.

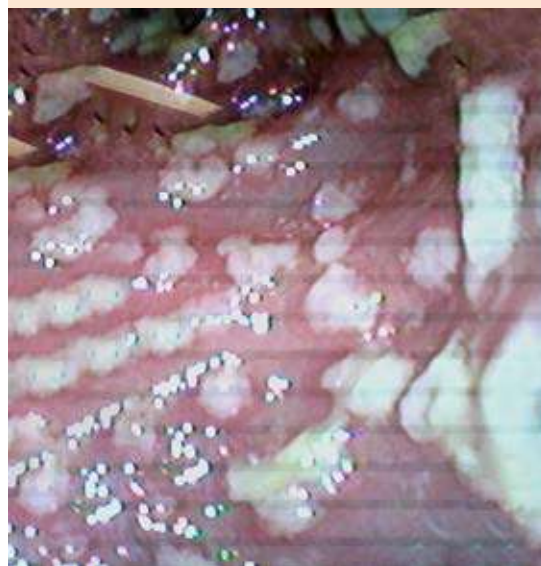


Figura 2. Pseudomembranas características en colonoscopia.

En esta población deben aplicarse las medidas de prevención; mención especial merece evitar la administración indiscriminada de inhibidores de bombas de protones, estos últimos claros factores de riesgo de colitis pseudomembranosa,¹⁶⁻¹⁹ aunque algunos artículos nacionales²⁰ tratan de minimizar su excesiva prescripción y daño, otros locales e internacionales abogan por la prescripción juiciosa de los mismos.²¹⁻²⁴

La edad avanzada como factor de riesgo de colitis pseudomembranosa se ha informado ampliamente,^{25,26} por lo que este grupo de edad debe ser objeto de la prescripción juiciosa de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones en todos los sistemas de salud.

Nuestros pacientes no tuvieron detección positiva de toxina de *C. difficile* en heces, lo que podría ser una limitante para informarlos como tales, pero los hallazgos colonoscópicos e histopato-

lógicos fueron definitorios de esta complicación derivada de la atención a la salud.²⁷⁻²⁹

Al sumar los casos de colitis pseudomembranosa informados en México, de 2003 a 2015 resultaron 3525 casos publicados, 12 años en total, 144 meses, lo que resulta en aproximadamente 24 casos por mes, casi uno diario. ¿Cuál será la tasa real por días/paciente?

El brote que comunicamos ilustra las necesarias medidas de vigilancia, prevención y control que deben efectuarse en todos los hospitales del país donde se atienden pacientes que requieren hospitalización. En ellos hay que administrar antibióticos e inhibidores de la bomba de protones de forma juiciosa; una vez detectado el problema llevar a cabo las acciones pertinentes para controlarlo, con lavado de manos antes y después de explorar a cada paciente, aislarlos si es posible, portar guantes de látex al explorar pacientes que hayan tenido diarrea, lavar los estetoscopios con agua y jabón (nunca con alcohol) y realizar limpieza exhaustiva en todas las áreas con posibilidad de estar contaminadas.

Esperamos que este informe contribuya a esclarecer la verdadera situación de la colitis pseudomembranosa en México.

REFERENCIAS

- Burke JP. Infection control-A problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348: 651-6. doi: 10.1056/NEJMp020557
- Yokoe DS, Classen D. Improving patient safety through infection control: A new health care imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: S3-11. doi: 10.1086/591063
- Pittet D, Donaldson M. Clean care is safer care: The first global challenge of the WHO world alliance for patient safety. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 891-4.
- Pittet D, Allegranzy B, Storr J, Nejad SB, Dziekan G, Leotzakos A, Donaldson M. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect* 2008; 68: 285-92. doi: 10.1016/j.jhin.2007.12.013
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospital. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113990
- Dirección General de Epidemiología. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Secretaría de Salud. México 2016 (http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/28_Manual_RHOVE.pdf)
- Bartlett JG. Narrative Review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 758-64. doi: 10.7326/0003-4819-145-10-200611210-00008
- Kilgore G, Thompson A, Johnson S, et al. Comparison of Seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: Restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein a gene sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 431-7. doi: 10.1128/JCM.01484-07
- Solana LJ, Aguilera E, Vinageras JI, Perez MJ. Colitis pseudomembranosa: Presentación de cuatro casos. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 113-6.
- Camacho-Ortiz A, Ponce-de-León S, Sifuentes-Osornio J. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina. *Gac Med Mex* 2009; 145: 223-9.
- Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A, et al. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles. *Rev Invest Clin* 2009; 61: 371-7.
- Ruiz AJD, Motta RGA, Rodríguez TC, González SCB. Colitis pseudomembranosa (CPM). *Acta Med Gpo Ángeles* 2010; 8: 221-2.
- Ramírez-Rosales A, Cantú-Llanos A. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex* 2012; 77: 60-5. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.04.001
- Motta-Ramírez GA, Torres-Montoya JM, Martínez-Utrera MJ, Rebollo-Hurtado V, Guizar-López GU. Diagnóstico por imagen seccional de la colitis pseudomembranosa. *Anales de Radiología México* 2015; 14: 43-65.
- Sierra-Hernández A, Estrada-Hernández LO. Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados. *Med Int Mex* 2016; 32: 330-40.
- Martínez-Rodríguez AA, Estrada-Hernández LO, Tomé-Sandoval P, Salazar-Salinas J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Int Mex* 2018; 34: 9-18. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1921>
- Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated infection. *JAMA* 2005; 294 (23): 2989-95. doi: 10.1001/jama.294.23.2989
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics:



- meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1101-9. doi: 10.1038/ajg.2012.108
19. Zacharioudakis I, Zervou F, Pliakos E, Mylonakis E. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 381-90. doi: 10.1038/ajg.2015.22
20. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6500-15. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6500
21. Avendaño-Reyes JM. Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad? *Med Int Mex* 2016; 32: 561-8.
22. Villatoro MA, Carrasco NM, Sánchez GMT. Uso inapropiado de la terapia antisupresora gástrica en urgencias. *Arch Med Urg Mex* 2012; 4: 6-12.
23. Forgacs I. Overprescribing proton pump inhibitors. Is expensive and not evidence based. *BMJ* 2008; 336: 2-3. doi: 10.1136/bmj.39406.449456.BE
24. Villafuerte-Gálvez JA, Kelly CP. Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: association or causation? *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 11-18. doi: 10.1097/MOG.0000000000000414
25. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of gastric acid suppression with recurrent *Clostridium difficile* Infection. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 784-91. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0212
26. Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection In Canada: Patient age and infecting strain type are highly predictable of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 194-201. doi: 10.1086/649213
27. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693-703.
28. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update for the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Cont Hosp Ep* 2010; 31: 431-55.
29. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: e1-e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>



Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammopatía monoclonal de cadenas ligeras lambda

Nephrotic syndrome by amyloidosis AL associated to lambda light-chain monoclonal gammopathy.

Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez,¹ Elisa Crystal Sánchez-Moreno,² Daniel Ramón Hernández-Salcedo,³ Raúl Valencia-López,⁴ Alejandro Luque-Hernández⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La amiloidosis primaria es el tipo más común, causado por cadenas ligeras de inmunoglobulinas anormales. La incidencia es de 5 a 12 personas por millón al año. Las manifestaciones se relacionan con afección de diversos órganos, los principales son el corazón y los riñones. El diagnóstico morfológico se establece con la detección de material extracelular proteico de tipo amiloide (que se tiñe con rojo Congo u otras tinciones especiales) y después con el análisis de ese material. El daño es predominantemente extracelular, puede ser adyacente a las membranas basales; si los depósitos son más, invade las células y destruye de manera perivascular o vascular.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 67 años con cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por edema facial y de miembros inferiores. Se estableció el diagnóstico de amiloidosis AL asociado con gammopatía monoclonal de cadenas ligeras lambda tratado con bortezomib, con alivio de los síntomas generales.

CONCLUSIONES: El caso comunicado tenía amiloidosis AL, que es un trastorno grave y poco frecuente que aparece a la edad media de 65 años y que, debido a su manifestación insidiosa, el diagnóstico suele ser tardío.

PALABRAS CLAVE: Amiloidosis primaria; síndrome nefrótico; células plasmáticas.

Abstract

BACKGROUND: Amyloidosis is a rare disorder, in which the native proteins with incorrect folding are deposited extracellularly. Primary amyloidosis (AL) is the most common type caused by light chains of abnormal immunoglobulins. The incidence is 5 to 12 people per million per year, the manifestations are related to the infiltration of several organs, mainly heart and kidney.

CLINICAL CASE: A 67 years-old patient who consulted for a year of evolution of facial and lower limbs edema. Based on the clinical and paraclinical findings he was diagnosed with AL associated with monoclonal gammopathy of lambda light chains, which was treated with bortezomib, with relieve of the general symptoms.

CONCLUSIONS: This case report had primary amyloidosis, which is a severe and little frequent disorder appearing at median age of 65 year and whose diagnosis is usually late due to its insidious manifestation.

KEYWORDS: Primary amyloidosis; Nephrotic syndrome; Plasma cells.

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna.

² Residente de primer año de Dermatología.

³ Profesor titular del servicio de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del servicio de Medicina Interna.

⁵ Médico adjunto del servicio de Medicina Interna.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 3 de junio 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Estefanía Guadalupe Olea Sánchez
estefania.oleasz@udlap.mx

Este artículo debe citarse como

Olea-Sánchez EG, Sánchez-Moreno EC, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R, Luque-Hernández A. Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammopatía monoclonal de cadenas ligeras lambda. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 722-726.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3236>



ANTECEDENTES

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades en el que las proteínas se depositan extracelularmente en tejidos como fibrillas insolubles. Se caracteriza por plegamiento incorrecto de proteínas que causa daño en diversos órganos; la clasificación se basa en la proteína precursora que forma las fibrillas amiloide y la distribución de los depósitos amiloide siendo sistémica o localizada. La amiloidosis tipo AL es la más común y puede encontrarse en todo el organismo a excepción del sistema nervioso central.¹ El órgano más afectado es el riñón, con incidencia de 50 a 80% de los casos reportados. La amiloidosis con daño renal frecuentemente se manifiesta como síndrome nefrótico, deteriorando progresivamente la función renal.¹ El riñón de amiloide puede ser difícil de reconocer debido a su manifestación sutil y progresión insidiosa. La mayoría de los casos se diagnostican posterior al reconocimiento de una disfunción multiorgánica (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal asociada con proteinuria, desregulación autonómica y neuropatía).^{1,2} Los tipos más comunes de amiloidosis renal son la derivada de Ig (94% de los casos) y amiloidosis reactiva AA (6% de los casos). La primera se considera secundaria a discrasia de células plasmáticas, que se asocia con cadenas ligeras de AL; aunque también se ha relacionado con cadenas pesadas o en patrones combinados. Por otro lado, la amiloidosis reactiva AA se asocia con afecciones inflamatorias crónicas.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 67 años, originario de Durango y residente de la Ciudad de México, empresario. Tenía el antecedente de hipertensión arterial sistémica desde hacía 20 años, tratado con medidas higiénico-dietéticas; hipotiroidismo primario con 7 meses de evolución en tratamiento con levotiroxina; cardiopatía isquémica

crónica diagnosticada hacía dos años, que requirió colocación de prótesis endovascular (no se especificó la arteria intervenida) y que recibía tratamiento con aspirina, rivaroxabán, atorvastatina; dislipidemia mixta de dos años de diagnóstico, en tratamiento con evolocumab; hiperplasia prostática benigna en seguimiento por Urología desde hacía un año. En noviembre de 2016 se diagnosticó síndrome nefrótico de causa desconocida, en tratamiento con bumetanida. En mayo de 2018 fue visto en Urgencias por edema facial y de miembros inferiores, además de tos y disnea de medianos esfuerzos. Sus signos vitales mostraron presión arterial de 110/72 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 lpm, frecuencia respiratoria de 20 rpm y temperatura de 36.2°C. Los hallazgos relevantes a la exploración física fueron: edema palpebral bilateral, estertores subcrepitantes pulmonares bibasales en ambas fases de la respiración, matidez ipsilateral torácica en ambas bases y edema +++ en miembros pélvicos hasta la cadera. Los estudios de laboratorio al ingreso reportaron lo siguiente: Hb 15.0 g/dL, Hto. 43.0%, VCM 88 ft, HCM 30.6 pg, plaquetas 303,000/ μ L, leucocitos 10,500/ μ L, neutrófilos 85%, bandas 0%, linfocitos 8%, BUN 29 mg/dL, urea 62 mg/dL, creatinina 0.67 mg/dL, CKD-EPI 101.53 mL/min. La radiografía de tórax evidenció derrame pleural bilateral de predominio derecho (**Figura 1**). Durante el internamiento, se realizó una recolección de proteínas en orina que reportó 7 g de proteínas en orina de 24 horas, lo que confirmó el diagnóstico de síndrome nefrótico, por lo que se indicó diurético de asa. Como parte del protocolo de estudio, se realizó un aspirado de médula ósea de la cresta iliaca posterior izquierda, reportándose morfológicamente la médula ósea con abundantes células plasmáticas y cuerpo de Russel, que fue compatible con una neoplasia de células plasmáticas. La biopsia de hueso se encontró normocelular, con células plasmáticas aproximadamente 40% de la celularidad total. Para confirmar el diagnóstico se realizó una biopsia renal, que mostró datos



Figura 1. Telerradiografía de tórax del paciente con derrame pleural bilateral de predominio derecho.

compatibles con amiloidosis glomerular, vascular e intersticial con inmunomarcación positiva para cadenas ligeras. En la inmunohistoquímica se observó CD138 positivo, cadenas ligeras lambda positivo y kappa negativo (**Figura 2**). Por estos hallazgos, se inició tratamiento con un inhibidor de la proteasoma (bortemozib) 1.3 mg/m² IV los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo (repitiéndose cada 21 días). El seguimiento se realizó por la consulta externa tras un mes del egreso hospitalario, periodo en el que el paciente mostró alivio del edema generalizado y de los síntomas respiratorios, por lo anterior continuó el tratamiento médico prescrito.

DISCUSIÓN

En los adultos mayores el abordaje del síndrome nefrótico es un problema clínico porque es muy difícil reconocerlo como enfermedad primaria y suele confundirse con padecimientos más comunes, como insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica agudizada, de igual manera, hay que considerar los cambios propios de un paciente adulto mayor, que juegan un

papel importante en la afección glomerular. La enfermedad glomerular en los ancianos frecuentemente se debe a enfermedades neoplásicas con incidencia de 22% de los casos, por tanto, ante la sospecha de un síndrome nefrótico deben realizarse pruebas para la detección de tumores malignos.⁴ Las formas más comunes de enfermedades glomerulares primarias en ancianos son la nefropatía membranosa (en 40% de los casos) y la glomeruloesclerosis focal-segmentaria, mientras que la nefropatía diabética y la amiloidosis (en 13% de los casos) son causas comunes de nefropatías secundarias y, a menudo, se asocian con discrasia de células plasmáticas.

En el algoritmo diagnóstico del caso comunicado (paciente con sospecha de síndrome nefrótico), el estudio inicial debe ser el examen general de orina, que busca intencionalmente sedimento y proteinuria > 500 mg/m²/día.^{5,6} Continuando con el algoritmo, el diagnóstico definitivo se estableció mediante la demostración histológica de depósitos de amiloide, por tanto, es el patrón de referencia. Una característica particular de la muestra obtenida es la refringencia verde bajo luz polarizada después de la tinción rojo Congo. La inmunofluorescencia es positiva para cadenas ligeras kappa o lambda en la amiloidosis AL, que pueden observarse en las arterias y membranas basales en forma de depósitos.^{5,6} La biopsia renal en los ancianos debe realizarse cuando esté disponible y está ampliamente indicada por proporcionar información valiosa. Es un procedimiento razonablemente seguro, aunque implica mayor riesgo de hemorragias en comparación con la población más joven.

Para el tratamiento definitivo continúa siendo imprescindible el diagnóstico preciso, aunque puede iniciarse de manera empírica; además, en los ancianos el retraso en el diagnóstico puede aumentar la mortalidad de manera considerable.^{6,7} El tratamiento inicial depende de la gravedad del cuadro, por ejemplo, en las formas

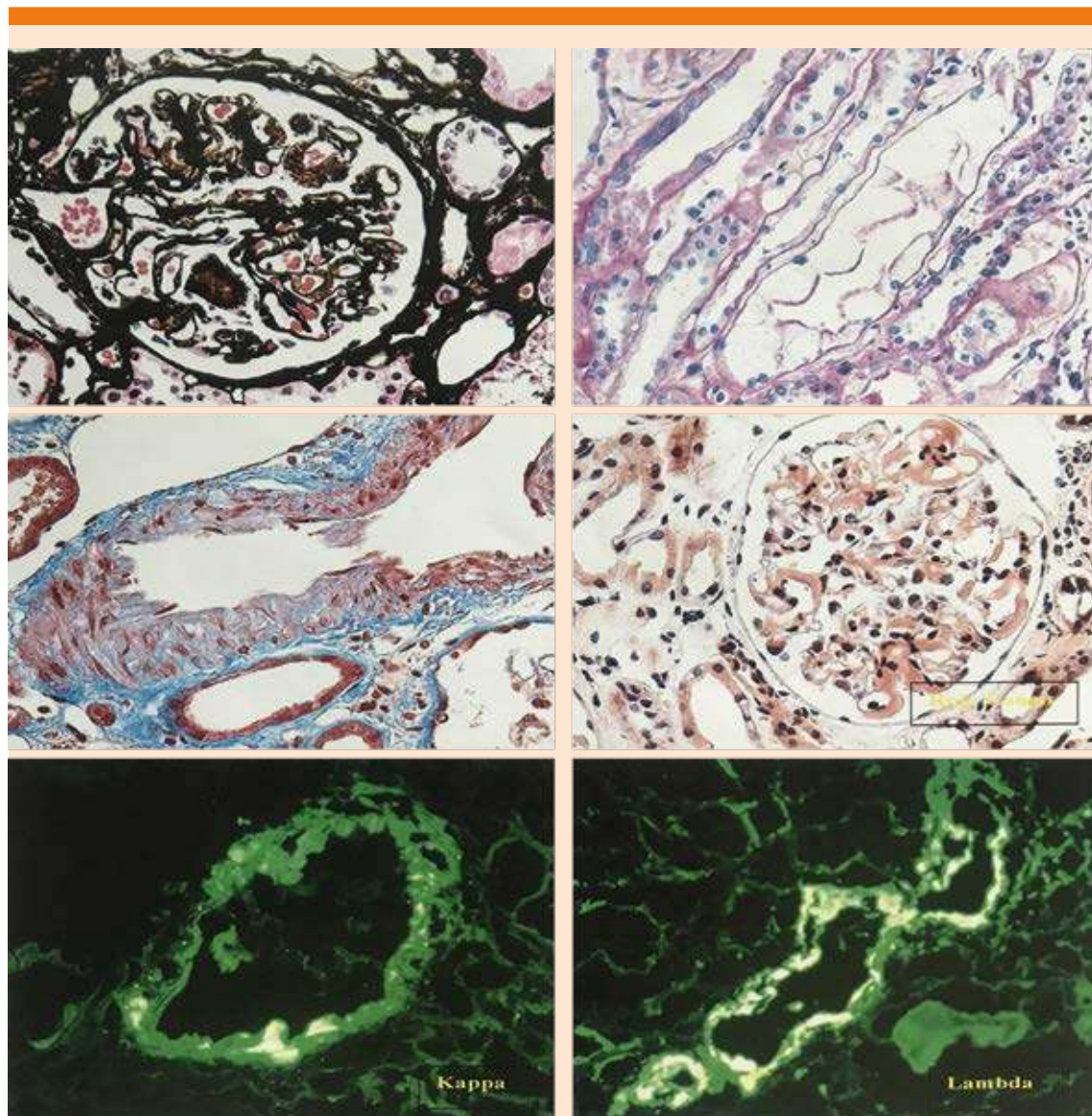


Figura 2. Estudio de inmunofluorescencia de biopsia renal.

más leves los pacientes pueden recibir diuréticos y agentes hipertensivos. En cambio, en las formas graves se requieren agentes inmunosupresores para reducir significativamente la proteinuria intensa, además de diuréticos y agentes hipertensivos. Las personas de edad avanzada deben recibir tratamiento inmunosupresor adecuado

para inducir la remisión y reducir el riesgo de pérdida progresiva de la función renal. Sin embargo, debido a que los efectos secundarios de los medicamentos prescritos y las complicaciones infecciosas ocurren con mayor frecuencia en los ancianos, debe vigilarse cuidadosamente la terapia.⁸⁻¹⁰ El tratamiento de la amiloidosis AL se

basa en la supresión de la discrasia de las células plásmáticas subyacentes junto con medidas de apoyo para manejar las complicaciones relacionadas.^{6,7,11-13} Sin embargo, suelen recomendarse regímenes combinados con quimioterapia similares a los que se prescriben en el mieloma múltiple. Los esquemas de tratamiento basados en inhibidores de proteasa son una opción, con respuesta de 71% en los casos hematológicos y en los casos con alteraciones cardíacas de 29%. La combinación de bortezomib-alquilantes-esteroides ha demostrado mejor respuesta hematológica en un periodo más corto.^{7,14-16}

CONCLUSIÓN

El caso comunicado tenía amiloidosis AL, que es un trastorno grave y poco frecuente que se manifiesta con edad media de 65 años y que, debido a su manifestación insidiosa, el diagnóstico suele ser tardío. En el caso reportado la sospecha del cuadro fue por el síndrome nefrótico de larga evolución en un paciente adulto mayor. El patrón de referencia sigue siendo la biopsia renal; sin embargo, este procedimiento no está exento de complicaciones y puede que no sea necesario en ciertos escenarios clínicos. El tratamiento puede ser complejo, a menudo, requiere un enfoque multidisciplinario. Es necesario el esfuerzo continuo de investigación básica y clínica en esta área para mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Dember L. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (12): 3458-3471. doi: 10.1681/ASN.2006050460
2. Quock T, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder M. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2 (10): 1046-1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402
3. Kidd J, Carl D. Renal amyloidosis. *Current Problems Cancer* 2016; 40 (5-6): 209-219.
4. Zech P, et al. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clinical Nephrol* 1982; 17 (5): 232-236.
5. Fawcett I, Hilton P, Jones N, Wing A. Nephrotic syndrome in the elderly. *Br Med J* 1971; 2 (5758): 387-388. doi: 10.1136/bmj.2.5758.387
6. Jazbeh S, Said A, Haddad R, Hamad A, Lerma E. Renal amyloidosis. *Disease-a-Month* 2014; 60 (10): 489-493.
7. Moutzouris, D, Herlitz L, Appel G, Markowitz G, Freudenthal B, Radhakrishnan J, D'Agati V. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (6): 1073-82. doi: 10.2215/CJN.00990209
8. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 583-596. doi: 10.1056/NEJMra023144
9. Wechalekar A, Gillmore J, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2014; 168 (2): 186-206. <https://doi.org/10.1111/bjh.13155>
10. Lacruz Guzmán D, Funes Vera C, Martínez Penella M, Morales Lara M, Jorge Vidal V, Mira Sirvent M. Bortezomib como alternativa en el tratamiento de pacientes con gammopatías malignas. *Farmacia Hospitalaria* 2008; 32 (5): 280-285. DOI: 10.1016/S1130-6343(08)75947-6
11. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: Diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (6): 1331-1341. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02740806>
12. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi G, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1154-1163. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.040
13. Kourelis T, Kumar S, Gertz M, Lacy M, Buadi F, Hayman S et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013; 31 (34): 4319-4324. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8499
14. Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, Raimondi A, Orsi A, Milan E et al. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood* 2017; 129 (15): 2132-2142. doi: 10.1182/blood-2016-08-730978
15. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Hematologic* 2013; 98 (10): 1492-1495. doi: 10.3324/haematol.2013.094482
16. Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Delgado G. On the prevalence and genetic predisposition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Int J Hematol* 2012; 96 (1): 144-145. DOI: 10.1007/s12185-012-1114-x



Artritis reactiva en tuberculosis pulmonar activa (enfermedad de Poncet)

Reactive arthritis in tuberculosis (Poncet's disease).

Ulises Mercado, Susana Valdivia-Mejía, Flor María Yocupicio

Resumen

ANTECEDENTES: La artritis reactiva no erosiva y eritema en tuberculosis pulmonar o extrapulmonar activa ha recibido el epónimo de enfermedad de Poncet. El tratamiento convencional con fármacos contra la tuberculosis produce alivio de la artritis.

CASOS CLÍNICOS: Paciente femenina de 28 años de edad y masculino de 40 años, quienes acudieron a consulta con poliartritis simétrica no erosiva, seronegativa, asociada con tuberculosis pulmonar activa. El diagnóstico de tuberculosis se estableció mediante las manifestaciones clínicas, la radiografía de tórax y el examen para bacilos ácido-alcohol resistente en muestras de expectoración (caso 1) y broncoscopia, cultivo y PCR Xpert MTB/RIF (caso 2). Se excluyeron enfermedades autoinmunitarias y otras infecciones. Los pacientes mejoraron rápidamente con el tratamiento antifímico.

CONCLUSIONES: La artritis reactiva por tuberculosis activa debe incluirse en el diagnóstico diferencial de artralgias y artritis en regiones endémicas de tuberculosis.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Poncet; tuberculosis; artritis reactiva.

Abstract

BACKGROUND: Non-erosive reactive arthritis and erythema in active pulmonary or extra-pulmonary tuberculosis has received the eponymous of Poncet's disease. The conventional treatment with drugs against tuberculosis produces relieve of arthritis.

CLINICAL CASES: A 28-year-old female patient and a 40-year-old man who presented with seronegative, non-erosive symmetric polyarthritis associated with active pulmonary tuberculosis. The diagnosis of tuberculosis was established by clinical manifestations, chest X-ray, acid-fast bacilli staining (case 1), bronchoscopy, culture and PCR Xpert MTB/RIF (case 2). Autoimmune diseases and other infections were excluded. Patients improved rapidly with anti-tuberculous treatment.

CONCLUSIONS: Reactive arthritis in active tuberculosis must be included in the differential diagnosis of arthralgia and arthritis in endemic regions of tuberculosis.

KEYWORDS: Poncet's disease; Tuberculosis; Reactive arthritis.

Hospital General de Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 6 de junio 2019

Aceptado: 30 de julio 2019

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U, Valdivia-Mejía S, Yocupicio FM. Artritis reactiva en tuberculosis pulmonar activa (enfermedad de Poncet). Med Int Méx. 2020; 36 (5): 727-729.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3243>

ANTECEDENTES

En 1897 Poncet presentó en el Congreso Francés de Cirugía casos de poliartritis por tuberculosis activa o inactiva, pacientes con tuberculosis ósea o antecedente familiar de tuberculosis bajo el título “De la poliartritis deformante o pseudorreumatismo tuberculoso crónico”. Sin embargo, con el tiempo el epónimo de enfermedad de Poncet se fue estrechando para incluir solamente casos de poliartritis u oligoartritis por tuberculosis activa sin invasión directa de micobacterias al tejido sinovial ni erosiones. Sin embargo, con la nueva enfermedad, empezaron las controversias. Algunos investigadores se preguntaban si la asociación es real o mera casualidad.¹⁻⁴ Lugo-Zamudio y colaboradores^{5,6} recientemente reportaron un caso de enfermedad de Poncet y revisaron la bibliografía. Para los autores, la enfermedad de Poncet es una forma de expresión de tuberculosis en un huésped susceptible que induce una respuesta inmunitaria a las proteínas de *M. tuberculosis*. Una artritis reactiva puede ocurrir por el tratamiento intravesical del bacilo de Calmette-Guerin que contiene *M. bovis* atenuado.⁷ En este artículo describimos dos pacientes con enfermedad de Poncet en quienes se encontró una relación temporal entre tuberculosis pulmonar y poliartritis.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 40 años de edad fue hospitalizado por padecer artritis en los carpos, los codos y las rodillas de dos meses de evolución. Antes de su ingreso tenía tos con expectoración, fiebre, pérdida de peso y sudoraciones por la noche. Negó infecciones del aparato gastrointestinal o urogenital, dolor bajo de espalda, monoartritis, úlceras orales o dermatosis. El paciente había recibido AINEs sin alivio de sus síntomas. A su ingreso, la radiografía de tórax reveló una imagen compatible con tuberculosis

pulmonar sin derrame pleural. El examen mostró linfadenopatía cervical, fiebre y no había dificultad respiratoria. El examen musculoesquelético no reveló derrame articular. La aspiración de una de las rodillas no obtuvo líquido sinovial. La biometría hemática mostró hemoglobina normal con leucocitos de 10,000/mm³; el examen general de orina y las pruebas de función hepática y renal resultaron normales. Las radiografías de las rodillas y manos no revelaron daño articular. Se efectuaron las siguientes pruebas con resultados negativos: factor reumatoide, antiestreptolisinas, reacciones febriles y VDRL. Una tinción de Ziehl-Neelsen de la expectoración fue positiva para *M. tuberculosis*. Se inició el tratamiento intensivo contra tuberculosis. Dos semanas más tarde el paciente egresó del servicio por mejoría. No regresó a la consulta externa.

Caso 2

Paciente femenina de 28 años de edad que acudió a consulta por poliartritis simétrica de codos, carpos, rodillas y tobillos. Tenía una erupción cutánea en el codo derecho que se parecía a celulitis y se inició tratamiento antibiótico. Seis semanas antes había sido estudiada por fiebre, tos con expectoración persistente sin respuesta a antibióticos, por lo que se sometió a broncoscopia y se analizaron las muestras para hongos y bacterias, incluyendo *M. tuberculosis*, y cultivo para hongos y PCR para *M. tuberculosis* (Xpert MTB/RIF). El cultivo y PCR fueron positivos para tuberculosis y empezó el tratamiento intensivo con cuatro fármacos. A su ingreso la biometría hemática reveló hemoglobina de 11.5 g/dL y 15,000 leucocitos/mm³. Para excluir enfermedad autoinmunitaria u otra infección se solicitaron pruebas inmunológicas, como AAN, anti-ADN, complemento, factor reumatoide, serología para VHC, VHB, VIH 1, 2, antiestreptolisinas y VDRL que resultaron negativos o normales. Debido a la limitación funcional de los carpos y tobillos se efectuó infiltración con corticoesteroides de



depósito. Fue egresada a la consulta externa de infectología y reumatología.

DISCUSIÓN

A diferencia de la artritis reactiva secundaria a infección gastrointestinal o urogenital que característicamente afecta los miembros inferiores o es monoarticular, la artritis reactiva de la enfermedad de Poncet es poliarticular simétrica, asociada con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar activa. La poliartritis con frecuencia causa rigidez y discapacidad, pero no es erosiva. Los dos casos comunicados muestran la relación temporal entre tuberculosis activa y artritis reactiva aséptica, a diferencia de la monoartritis por tuberculosis en la que el germen puede aislarse de la articulación. La sospecha clínica, radiológica, BAAR positivo, cultivo, el ensayo automatizado Xpert MTB/Ri basado en PCR para detectar la existencia de ADN de *M. tuberculosis*, que además informa la susceptibilidad a la rifampicina, el rápido alivio de los síntomas con el tratamiento antifímico y la ausencia de erosiones articulares apoyan el diagnóstico de artritis reactiva por *M. tuberculosis*.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, las controversias continúan. La tuberculosis es un problema de salud pública en nuestro país y la enfermedad de Poncet rara vez se reporta. Una revisión sistemática de la bibliografía realizada por Rueda y su grupo¹¹ encontró al menos 200 casos comunicados.

La patogénesis de la poliartritis reactiva estéril de la enfermedad de Poncet a la micobacteria también es difícil de explicar. Se ha postulado una respuesta inmunitaria a las proteínas de *M. tuberculosis*, una relación entre artritis y proteína de choque térmico, respuesta de linfocitos T y susceptibilidad inmunogenética.^{9,12}

CONCLUSIONES

La tuberculosis activa debe considerarse en el diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre

y poliartritis, especialmente en regiones endémicas. El diagnóstico es un desafío clínico y requiere alta sospecha.¹³

REFERENCIAS

1. Fehr A, EL-Nouby F, Eltony AA, Abdelkareem Y, Bogdady S. Poncet disease. tuberculosis-arthritis: a case report in upper Egypt and a review of the literature. *Egyptian Rheumatol/Rehab* 2017; 44: 39-42. DOI: 10.4103/1110-161X.200834
2. Isaacs AJ, Sturrock RD. Poncet's disease-fact or fiction? A re-appraisal of tuberculous rheumatism. *Tubercle* 1974; 55: 135-42. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(74\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0041-3879(74)90007-5)
3. Summers GD, Jayson MIV. Does Poncet's disease exist? *Rheumatology* 1980; 19: 49-50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/19.3.149>
4. Allen SC. A case in favour of Poncet's disease. *Br Med J* 1981; 283: 952. doi: 10.1136/bmj.283.6297.952
5. Lugo-Zamudio GE, Barbosa-CR, González-Ramírez L V, Delgado-Ochoa D. Reumatismo tuberculoso. *Enfermedad de Poncet. Reporte de caso. Cirugía y cirujanos* 2016; 84: 169-172. DOI: 10.1016/j.circir.2015.06.022
6. Godínez-Baca LE, Lugo-Zamudio GE. Enfermedad de Poncet: manifestación inusual de tuberculosis. *Med Int Mex* 2019; 35: 268-272. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2355>
7. Acebal C de la G, Moreno RA, Cunado EA, Gurruchaga AN. Acute oligoarthritis following BCG treatment for urinary bladder cancer: A case report. *Rev Colomb Reumatol* 2015; 22: 231-33. DOI: 10.1016/j.rcreu.2015.10.001
8. Adhi FF, Hasan R, Adhi M, Hamid SA, Igbal N, Khan JA. Poncet's disease: two case reports. *J Med Case Reports* 2017;11: 93-96. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1260-0>
9. Mohanty L, Sahoo D, Panda SS, Routray SS. A case of Poncet's disease. *Int J Adv Med* 2015; 2: 285-7. DOI: 10.18203/2349-3933.IJAM20150563
10. Vallejo VP, Rodríguez DJC, Searle MA, Farga CV. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 127-131. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482015000200010>
11. Rueda JC, Crepy M-F, Mantilla RD. Clinical features of Poncet's disease. From the description of 198 cases found in the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 2:929-935. doi: 10.1007/s10067-013-2270-y
12. Hameed K, Karim M, Islam N, Gibson T. The diagnosis of Poncet's disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 824-26. doi: 10.1093/rheumatology/32.9.824
13. Chakraborty PP, Ray S, Selvan C, Bhattacharjee R, Mandal SK. Poncet's disease: an unusual presentation of tuberculosis in a diabetic lady. *World J Clin Cases* 2015; 3: 385-388. doi: 10.12998/wjcc.v3.i4.385



Síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema) o síndrome de McCarty

RS3PE syndrome (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) or McCarty syndrome.

Luis Francisco Pineda-Galindo,¹ Claudia Hernández-Martínez²

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema y fovea), o síndrome de McCarty, es un cuadro reumatológico infrecuente que afecta principalmente a mayores de 70 años, se manifiesta de forma aguda como poliartritis y sinovitis simétrica acompañada de edema que deja fovea especialmente en las manos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 78 años con un cuadro clínico de inicio agudo caracterizado por parestesias y edema localizado en las manos, asociado con sinovitis y manifestado con dolor y limitación para la funcionalidad, cumplió todos los criterios diagnósticos para el síndrome RS3PE, evolucionó con excelente respuesta a corticosteroides e inmunosupresores, no se evidenció causa secundaria.

CONCLUSIONES: Aunque el síndrome RS3PE tiene pronóstico benigno, se ha relacionado con neoplasias, por lo que éstas deben descartarse al establecer el diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Sinovitis; edema; fovea.

Abstract

BACKGROUND: The RS3PE syndrome (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema), or McCarty syndrome, is an infrequent rheumatologic clinical picture, which mainly affects people over 70 years old; it manifests acutely as polyarthritis and symmetric synovitis besides edema that leaves fovea especially in hands.

CLINICAL CASE: A 78-year-old male patient with acute clinical onset, paresthesia and localized edema in hands, associated with synovitis and manifested with pain and limit for functionality, fulfilling all the diagnoses for RS3PE syndrome, evolved with excellent response to corticosteroids and its origin was not evidenced.

CONCLUSIONS: Although RS3PE syndrome has benign prognosis, it has been related to neoplasms, so, these must be discarded when establishing the diagnosis.

KEYWORDS: Synovitis; Edema; Pitting edema.

¹ Departamento de Medicina Interna, UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

² División de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

Recibido: 9 de junio 2019

Aceptado: 3 de julio 2019

Correspondencia

Claudia Hernández Martínez
claudia.hem91@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Pineda-Galindo LF, Hernández-Martínez C. Síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema) o síndrome de McCarty. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 730-734. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3249>



ANTECEDENTES

El síndrome RS3PE fue descrito por primera vez en 1985 por McCarty, como una forma de artritis reumatoide seronegativa en pacientes ancianos.¹⁻³

Es un cuadro de inicio agudo (días-semanas), caracterizado por sinovitis simétrica, edema con fovea, reactantes de fase aguda elevados, con datos clínicos de artritis no erosiva en estudios radiográficos y un curso clínico benigno y corto. El propósito de este artículo es dar a conocer el síndrome RS3PE, identificar características, causas, curso clínico y tratamiento.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 78 años, de ocupación herrero, con antecedente de diabetes tipo 2 e hipertensión en control con olmesartán e insulina glargina. Corrección quirúrgica de manguito rotador izquierdo y resección de cáncer basocelular frontal. Antecedente de eritrodermia dos años previos, catalogada como pitiriasis rubra (biopsia con psoriasis eritrodermica) con remisión completa, fue tratado con esteroide oral a dosis reducción y metotrexato hasta la suspensión total.

A los 30 días posteriores a la intervención quirúrgica de hombro el paciente inició con parestias y edema de manos. Clínicamente mostró aumento de volumen en tejidos blandos de tipo edema con fovea y borramiento de pliegues en ambas manos. Tuvo dolor y limitación para la prensión y flexión de las falanges distales, sin evidencia de artritis (**Figura 1**).

Los estudios paraclínicos de sangre y orina se reportaron normales. La serología viral y los marcadores tumorales fueron negativos, solo se documentó hipotiroidismo subclínico. Ante la clínica del paciente se sospechó probable artri-

tis, se realizó factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido citrulinado que fueron negativos; los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos (1:160) con patrón moteado fino, tuvo además elevación de VSG (45 mm) y proteína C reactiva (11.4 mg/dL). La radiografía de manos mostró osteopenia en las articulaciones falángicas, con disminución del espacio articular en las articulaciones interfalángicas distales bilaterales y cambios osteodegenerativos sugerentes de probable osteoartritis.

Ante la falta de evidencia de otra alteración secundaria se sospechó un síndrome RS3PE, cumplió con criterios de Olivo para el diagnóstico y se inició tratamiento con prednisona a dosis de 30 mg/día y metotrexato 30 mg/semana a dosis reducción con alivio del edema, del dolor y mejoría de la funcionalidad hasta la remisión casi total.

DISCUSIÓN

Se comunica el caso de un paciente masculino de 70 años, con episodio agudo de edema de manos, elevación de reactantes de fase aguda, datos radiológicos de artropatía y ANAs positivos a títulos bajos, quien tuvo respuesta favorable de los síntomas con esteroides, cumpliendo criterios de síndrome RS3PE, durante el seguimiento no se observó asociación con neoplasias.

El RS3PE afecta a mayores de 70 años, predominantemente varones (80%), con mayor incidencia en la población rural y estación otoñal.^{2,3,5}

La causa aún se desconoce. Puede manifestarse de manera aislada como una forma primaria (no asociada con otras afecciones reumáticas), o asociada con otras enfermedades (infecciones, neoplasias como carcinoma gástrico, endometrio, páncreas, leucemia o linfomas). Existen teorías que lo relacionan con predisposición

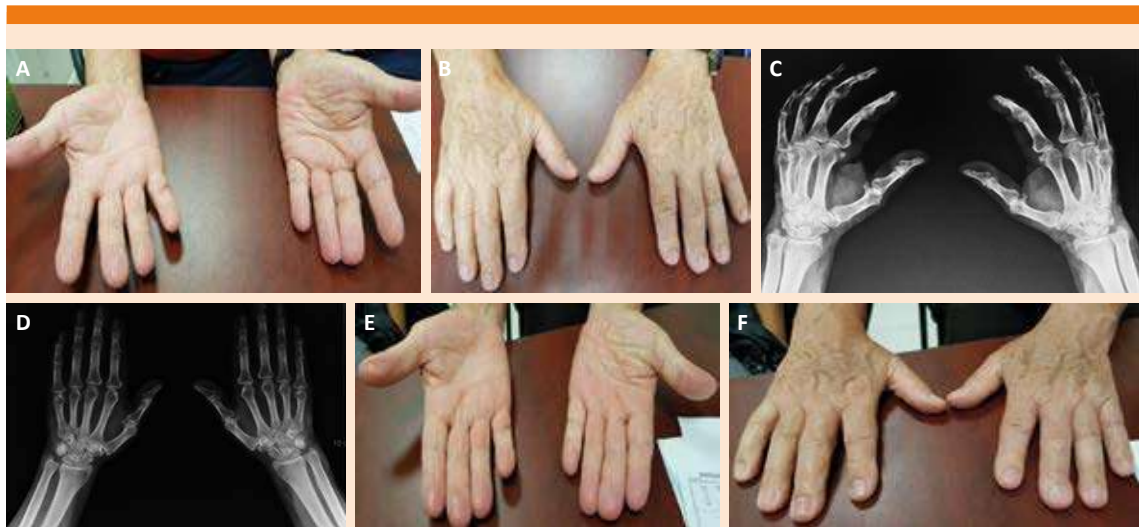


Figura 1. Características clínicas y radiológicas del RS3PE. **A y B.** Manos del paciente al inicio del cuadro clínico; se evidencia tensinovitis y edema con fovea en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. **C y D.** Radiografía de manos AP y oblicua. Muestra osteopenia en las articulaciones falángicas, con disminución del espacio articular en las articulaciones interfalángicas distales bilaterales y cambios osteodegenerativos. **E y F.** Manos del paciente después del tratamiento con alivio del edema y la tensinovitis.

genética porque 50% de los pacientes tiene HLA-B7 positivo.^{2,4,6-8}

El cuadro clínico se distingue por poliartrosis simétrica periférica, principalmente en articulaciones metacarpofalángicas (81%), interfalángicas proximales (70%), carpo (55%), hombros (48%), rodillas (33%), tobillos y pies (26%) manifestado por dolor, limitación funcional y tumefacción, acompañado por tensinovitis en los tendones extensores y los flexores de los dedos de las manos. La característica principal es el edema que deja fovea en el dorso de las manos y a veces en los pies.^{2,4-6}

Los síntomas constitucionales solo se manifiestan en 9% de los casos e incluyen pérdida de peso, fatiga, febrícula y fiebre.^{4,7}

Las pruebas complementarias muestran un patrón analítico inflamatorio (leucocitosis y

elevación de los reactantes de fase aguda), factor reumatoide negativo, ocasionalmente anemia leve de trastornos crónicos, hipoalbuminemia, eritrocituria y ANA 1:18 (moteado fino).^{1,2,6}

La radiología simple muestra aumento de partes blandas sin lesiones erosivas, lo que lo diferencia de la artritis reumatoide. La resonancia magnética revela tensinovitis. En el líquido articular se observa hiper celularidad; sin embargo, el recuento leucocitario es menor en relación con el esperado con artritis reumatoide.^{1,6}

Para el diagnóstico Olivo y su grupo propusieron una serie de criterios clínicos en 1994 (**Cuadro 1**).⁹

El diagnóstico diferencial se establece principalmente con dos enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide del anciano (AR) y polimialgia reumática (PMR) (**Cuadro 2**).^{1,2,6}

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de Olivo para el síndrome RS3PE

Edad igual o mayor a 65 años
Factor reumatoide negativo
Polisinovitis simétricas que afectan las muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y vainas tendinosas de los extensores de las manos
Edema en piel de naranja con fovea en las zonas afectadas
Rigidez matutina
Respuesta rápida al tratamiento esteroideo
Exclusión de otras enfermedades

Tomado de la referencia 10.

El tratamiento de elección son los corticoesteroides a dosis bajas, generalmente se inicia con prednisona 5-20 mg/día, con disminución progresiva hasta la remisión y se mantiene durante 6 a 15 meses, la respuesta es rápida y la remisión es completa en menos de un año.^{2,4-6}

El pronóstico suele ser bueno y por lo general cursa sin secuelas; sin embargo, siempre debe descartarse el origen paraneoplásico, en raras ocasiones puede evolucionar a otras enfermedades reumáticas.^{2,10}

CONCLUSIONES

El síndrome RS3PE afecta a mayores de 70 años, es infrecuente y se han reportado pocos casos en el mundo, las manifestaciones clínicas pueden simular una enfermedad reumatológica autoinmunitaria. Tiene pronóstico benigno; sin embargo, se ha relacionado con neoplasias, por lo que éstas deben descartarse al establecer el diagnóstico. Es completamente reversible con el tratamiento adecuado (esteroides) y generalmente cursa sin secuelas.

REFERENCIAS

1. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA 1985; 254 (19): 2763-7.
2. Fernandez-Silva MJ, Vilarino-Mendez CR. [RS3PE Syndrome: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: A presentation of 3 cases]. Semergen 2012; 38 (7): 472-5. DOI: 10.1016/j.semerg.2011.10.004
3. Bruscas-Izu C, Medrano-San Ildefonso M, Simon L. [RS3PE syndrome: report of 11 cases]. An Med Interna 2000; 17 (9): 485-7.
4. Martínez-Pereira I, Charle-Crespo A. Edema simétrico en manos en mujer de 58 años. Cad Aten Primaria 2015; 21: 64-5.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial del síndrome RS3PE²

	RS3PE	Polimialgia reumática	Artritis reumatoide	Artritis reumatoide geriátrica
Inicio	Brusco	Brusco	Gradual	Brusco
Sexo	Hombre (3:1)	Mujer (2:1)	Mujer (2:1)	Mujer (2:1)
Edad	70 años	70 años	30-50 años	70 años
Articulaciones afectadas	Muñecas, tendones flexores	Hombros, muñecas	Manos, muñecas, pies	Hombros, muñecas, rodillas
Sinovitis	Moderada	Leve	Grave	Grave
Edema	Siempre	Casi nunca	Poco frecuente	Poco frecuente
Nódulos reumatoideos	Nunca	Nunca	Positivos	Raros
Velocidad de sedimentación globular	Aumentada	Aumentada	Normal-aumentada	Muy aumentada
Factor reumatoide	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Remisión	6-15 meses	24 meses	Poco común	Poco común
Respuesta a esteroides	Completa	Completa	Incompleta	Incompleta

5. Alastuey-Giménez C, Ibero-Villa J. Sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema o síndrome RS3PE. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005; 40 (5): 320-2. DOI: 10.1016/S0211-139X(05)74876-9
6. Benedí-Sánchez M, Melón-Juncosa M, Amo-Garcés A. Síndrome RS3PE: a propósito de un caso. *Medifam* 2002; 12: 406-9.
7. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (6): 741-4.
8. Sibilia J, Friess S, Schaefferbeke T, Maloisel F, Bertin P, Goichot B, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J Rheumatol* 1999; 26 (1): 115-20.
9. Olivo D, D'Amore M, Lacava R, Rossi MG, Gareri P, Fiorentini C, et al. Benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome). *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (6): 669-73.
10. Serrano Ostoa B, Alvarez Hernandez E. Remitting symmetric seronegative synovitis with pitting edema (RS3PE). *Reumatol Clin* 2012; 8 (3): 156-7. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.05.003

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Síndrome de Wunderlich

Wunderlich syndrome.

Javier Escuadra-Gallegos,¹ Héctor Hernández-Remess,² Bernabé Heredia-Torres,³
Javier Hernández-Quiroz⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La hemorragia renal espontánea subcapsular o perirrenal de causa no traumática es una afección poco frecuente. El origen de este padecimiento es variado, más de 50% corresponde a enfermedad tumoral, el adenocarcinoma es la causa más frecuente, seguido del angiomiolipoma.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 51 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus 2 que inició su cuadro clínico con dolor punzante en la fosa renal derecha de intensidad progresiva, irradiado al hipocondrio derecho, acompañado de náuseas, vómito de contenido alimentario en varias ocasiones, deterioro general y disnea progresiva. Tenía dolor en la fosa renal y el hipocondrio derechos sin datos de irritación peritoneal; la tomografía axial computada simple y contrastada evidenció una lesión mixta de 13 x 10 cm, sobre el polo superior derecho, por lo que se decidió realizar exploración retroperitoneal con nefrectomía radical, con estudio patológico de la muestra.

CONCLUSIONES: El síndrome de Wunderlich o hemorragia renal espontánea puede deberse a causas variadas, el origen neoplásico es lo más frecuente; es un padecimiento poco común en nuestro medio y en México hay pocos casos reportados.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Wunderlich; angiomiolipoma.

Abstract

BACKGROUND: Spontaneous subcapsular or perirenal renal hemorrhage of nontraumatic etiology is a rare condition. The origin of this entity is varied, more than 50% corresponds to a tumor disease, adenocarcinoma is the most frequent cause, followed by angiomyolipoma.

CLINICAL CASE: A 51-year-old male patients with a history of type 2 diabetes who began his clinical picture with stabbing pain in the right renal fossa of progressive intensity, irradiated to the right hypochondrium, accompanied by nausea, vomiting of food content on several occasions, general problems and progressive dyspnea. Upon physical examination with pain in the renal fossa and right hypochondrium without data of peritoneal irritation. A simple and contrasted CT reported a mixed lesion of 13 x 10 cm on the upper right pole, so it was decided to perform the retroperitoneal examination with radical nephrectomy, the sample was sent to pathological study.

CONCLUSIONS: Wunderlich syndrome or spontaneous renal hemorrhage may be due to varied causes; neoplastic origin is the most frequent; it is a rare disease in our environment and in Mexico there are few cases reported.

KEYWORDS: Wunderlich syndrome; Angiomyolipoma.

¹ Médico residente de Urología, Hospital Regional de Zona núm. 46, IMSS, Lázaro Cárdenas, Guadalajara, Jalisco, México.

² Médico residente de Urología, Hospital General de Occidente Zoquipan, SSA, Zapopan, Jalisco, México.

³ Médico interno de pregrado, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

⁴ Médico interno de pregrado, Universidad Vasco de Quiroga, Morelia, Michoacán, México.
Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 1 de marzo 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia

Bernabé Heredia Torres
be-heredia@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Escuadra-Gallegos J, Hernández-Remess H, Heredia-Torres B, Hernández-Quiroz J. Síndrome de Wunderlich. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 735-739.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4010>

ANTECEDENTES

La hemorragia renal espontánea subcapsular o perirrenal de origen no traumático es una afección poco frecuente pero importante, porque causa una colección brusca hemática en la celda renal. El hemoperitoneo es excepcional, quedando la hemorragia autolimitada por la resistencia del tejido perirrenal.¹

El cuadro clínico se distingue por dolor de aparición súbita en el flanco, masa palpable y signos y síntomas de choque hipovolémico. Fue descrito por primera vez por Bonet en 1700 y posteriormente, en 1856, Wunderlich realizó la primera descripción clínica, denominándolo apoplejía espontánea de la cápsula renal.²

Coenen, en 1910, presentó una serie de 13 casos utilizando por primera vez la denominación de síndrome de Wunderlich.³

La causa de este padecimiento es variada, corresponde más de 50% a enfermedad tumoral, el adenocarcinoma es la causa más frecuente, seguido del angiomiolipoma. Otras causas menos frecuentes son: hidronefrosis, discrasias sanguíneas, tratamiento con anticoagulantes, enfermedades sistémicas o rotura de quistes renales.⁴

El diagnóstico es difícil, se basa en la clínica y exploraciones complementarias, como ultrasonido, tomografía axial computada y arteriografía. El tratamiento en principio es conservador, dependiendo de la situación clínica del paciente, para establecer el diagnóstico etiológico preoperatorio que permita la elaboración de una estrategia terapéutica orientada.⁵ En ocasiones se hace necesaria la intervención quirúrgica urgente, con nefrectomía asociada con morbilidad y mortalidad altas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, casado, chofer de taxi, con escolaridad primaria y nivel socioeconómico bajo, que acudió al Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva. No tenía antecedentes heredo-familiares de interés clínico, con hemotórax derecho traumático hacía 15 años por accidente automovilístico sin secuelas. Padecía diabetes tipo 2 desde hacía aproximadamente 6 meses sin tratamiento médico ni dietético. Tabaquismo de 1.5 cajetillas por día desde hacía 15 años. Etilismo ocasional desde hacía 10 años. No tenía padecimientos alérgicos ni consumía drogas ilegales.

El paciente ingresó al Hospital General de Morelia, Michoacán, el 13 diciembre de 2019 por padecer un cuadro clínico de tres días de evolución con:

Dolor punzante en la fosa renal derecha de intensidad progresiva, irradiado al hipocondrio derecho, acompañado de náuseas y vómito de contenido alimentario en varias ocasiones, deterioro general y disnea progresiva.

A su ingreso a urgencias se observó: presión arterial: 100/70 mmHg, frecuencia cardíaca: 100 x min, frecuencia respiratoria: 26 x min, temperatura: 36°C, oximetría: 90% al ambiente, llenado capilar distal: 2 segundos; glucometría: 165 mg.

El paciente estaba consciente, orientado, con buena coloración tegumentaria, bien hidratado, sin insuficiencia cardiorrespiratoria. Tenía dolor en la fosa renal y el hipocondrio derechos sin datos de irritación peritoneal.

El resto de la exploración física no mostró agregados.

Los estudios paraclínicos de ingreso evidenciaron: HB: 15.4 g, HTO: 45.8%, leucocitos: 15.9, plaquetas: 320 mil, linfocitos: 14.3%, neutrófilos: 78.9%, bandas: 2%, grupo sanguíneo y RH: O-, TP: 12.5 seg, INR: 0.94, TPT: 27.5 seg, amilasa: 63.2 normal, lipasa 19.2 normal, DHL: 547, glucosa: 137 mg, urea: 23.5, creatinina: 0.96, BUN: 11, ácido úrico: 7.35, NA: 143, K: 3.6, CA: 9.9, TFG: 91 mL/min.

La tomografía de abdomen simple y contrastada mostró: riñón derecho con zonas hipodensas + líquido en espacio perirrenal + aumento de la densidad (-134 a 20 UH) de la grasa perirrenal derecha, muy heterogénea + lesión mixta de 13 x 10 cm, sobre el polo superior derecho que comprimía de manera importante y desplazaba la glándula hepática (**Figura 1**).

La vesícula biliar estaba distendida, pared de 2 mm, sin litos ni colecciones perivesiculares.

Plan de abordaje quirúrgico

La exploración retroperitoneal por lumbotomía derecha identificó la unidad renal desplazada hacia la parte inferior por una tumoración dependiente de polo superior de 15 x 10 cm con zonas hemorrágicas, áreas de necrosis y adherencias firmes al hígado y el peritoneo, se decidió realizar nefrectomía radical (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

El cuadro clínico descrito como síndrome de Wunderlich se manifiesta como consecuencia de la formación de una colección hemática en la celda renal provocada por una causa no traumática. La forma de manifestación varía en función de la cuantía de la hemorragia. Solo en 20% de los casos se manifiesta en toda su expresión, denominada tríada de Lenk, que consiste en dolor intenso de aparición súbita en el flanco, masa palpable y signos y síntomas de choque hipovolémico.⁶



Figura 1. Tomografía simple abdomino-pélvica con imagen heterogénea en la fosa renal derecha.

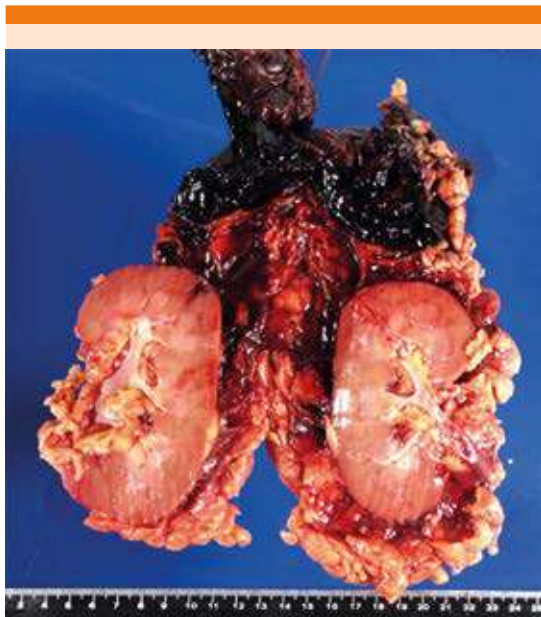


Figura 2. Imagen macroscópica que muestra solución de continuidad en la unidad renal derecha y hemorragia retroperitoneal.

La causa de este síndrome es variada, en más de la mitad de las ocasiones se debe a enfermedad neoplásica. La excelente revisión bibliográfica de Cinman⁷ encontró en 63% una causa tumoral (30% de tumores malignos y 33% de tumores benignos), en 25% de los casos se asoció con enfermedad vascular, la más frecuente fue la periarteritis nudosa y en 12% con enfermedad infecciosa.

De la causa tumoral, para algunos autores la más frecuente es el angiomiolipoma⁴ y para otros los tumores malignos,^{5,8} como el adenocarcinoma renal. Nuestro paciente se trató de un caso benigno.

Las coagulopatías y las enfermedades vasculares son las que siguen en frecuencia. Otras causas más raras de hemorragia renal espontánea son: nefritis, hidronefrosis, enfermedades poli-

quísticas, litiasis y afección de las estructuras perirrenales (glándulas suprarrenales).⁵

La tomografía computada es la exploración complementaria de elección⁹ porque informa del grado de afectación de la celda renal, la afectación de estructuras adyacentes y, en la mayor parte de los casos, permite establecer un diagnóstico etiológico de presunción.

En nuestro paciente, la tomografía computada fue el estudio paraclínico fundamental para el diagnóstico.

La tomografía computada también es el estudio de exploración más utilizado para el seguimiento de los pacientes en los que se decide una actitud terapéutica conservadora. La arteriografía renal se utiliza cuando la sospecha etiológica es vascular, como malformaciones arteriovenosas, aneurismas de la arteria renal y periarteritis nudosa. En ocasiones, la arteriografía puede ser terapéutica para realizar embolizaciones en lesiones de origen vascular y en pacientes con lesiones benignas con contraindicación quirúrgica.

El tratamiento del síndrome de Wunderlich debe comenzar por la evaluación del estado hemodinámico del paciente y, en caso de inestabilidad no recuperable, estaría indicada la cirugía urgente.

En la mayoría de las ocasiones se consigue estabilidad del paciente suficiente para establecer el diagnóstico etiológico mediante exploraciones complementarias.

Algunos autores¹⁰ proponen la nefrectomía radical, previa comprobación de la integridad anatomofuncional del riñón contralateral, una vez descartada la causa traumática, vasculitis o coagulopatía, con base en la alta incidencia de afección tumoral maligna como causa de la hemorragia renal espontánea y la posibilidad de



la existencia de adenocarcinomas periféricos de pequeño tamaño que escapan al diagnóstico de las exploraciones complementarias.

En caso de contraindicación quirúrgica, o ante la estabilidad hemodinámica del paciente, debe tenerse una actitud conservadora, con monitoreo mediante tomografía computada abdominal seriada, para realizar un estudio adecuado de la causa de la hemorragia previo a una cirugía electiva resolutive, si ésta es necesaria, con morbilidad y mortalidad aceptables.¹¹

CONCLUSIONES

El síndrome de Wunderlich o hemorragia renal espontánea puede obedecer a causas variadas, el origen neoplásico es lo más frecuente. La tomografía computada es el método diagnóstico y de seguimiento de elección.

El tratamiento debe ser en principio conservador, pero en ocasiones, como en nuestro paciente, se requiere cirugía urgente con excelente resultado tomando en cuenta que el día de la cirugía en nuestro hospital no se contaba con todos los recursos humanos ni técnicos y accidentalmente hubo daño a la vena cava que se corrigió sin problema alguno.

REFERENCIAS

1. Rey RJ, Lopez GS, Domínguez FF, Alonso RA, Rodríguez IB, Ojea CA. Síndrome de Wunderlich: importancia del diagnóstico por imagen. *Actas Urol Esp* 2009; 33 (8): 917-919.
2. <https://www.historiadelamedicina.org/pdfs/wunderlich.pdf>
3. Bielso AE, Campodonico A, Molina R. Síndrome perirrenal espontáneo (síndrome de Wunderlich). *Rev Urol* 1962; 17.
4. Chan KW, Chan KL. Spontaneous rupture of renal tumours presenting as surgical emergency. *Br J Urol* 1993; 71: 253-255. doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb15937.x
5. López P, Hita E, Asensio L, Rigabert M, Hita G, Pérez M. Síndrome de Wunderlich. Revisión diagnóstica y terapéutica. A propósito de siete observaciones. *Actas Urol Esp* 1995; 19 (10): 772-776.
6. Alonso A, Domínguez F, Verez M, Rodríguez B, Benavente J, Barros JM, et al. Síndrome de Wunderlich por metástasis de sarcoma gástrico en riñón. Aportación de un caso. *Actas Urol Esp* 1996; 20 (4): 395-398.
7. Cinman AC, Farrer J, Kaufmann JJ. Spontaneous perinephric hemorrhage in a 65-year-old man. *J Urol* 1985; 133 (5): 829-832. doi: 10.1016/s0022-5347(17)49243-3
8. McDougal WS, Kursh ED, Persky L. Spontaneous rupture of the kidney with perirenal hematoma. *J Urol* 1975; 114 (2): 181-184. doi: 10.1016/s0022-5347(17)66981-7
9. Belville JS, Morgentaler A, Loughlin KR, Tumei SS. Spontaneous perinephric and subcapsular renal hemorrhage: evaluation with CT, US, and angiography. *Radiology* 1989; 172 (3): 733-738. doi: 10.1148/radiology.172.3.2672096
10. Kendall AR, Senay BA, Coll ME. Spontaneous subcapsular renal hematoma: diagnosis and management. *J Urol* 1988; 139 (2): 246-249. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)42376-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)42376-7)
11. Wein LR, Kavoussi AW. Partin & Craig A. Peters, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Elsevier, 2016; 1306-1309.



Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México

Successful treatment with ruxolitinib in a case of pneumonia due to SARS-CoV-2 in Mexico.

Roberto Ovilla-Martínez,¹ Jose Antonio De la Peña-Celaya,¹ Pamela Elena Báez-Islas,¹ Cristina Del Bosque-Patoni,² Nicolás Eduardo Guzmán-Bouilloud,³ Raymundo Rodríguez-Sandoval,⁴ Xóchitl Cota-Rangel¹

Resumen

ANTECEDENTES: La fase pulmonar en COVID-19 está asociada con el síndrome de liberación de citocinas que puede ser tratado por los inhibidores de JAK cinasas al inhibir interferón tipo I, IL-6, IL-1, TNF y GM-CSF.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 32 años de edad con antecedente de anemia ferropriva. Inició con tos, taquipnea, fiebre, diarrea y desaturación de oxígeno por oximetría de pulso hasta 86%. Se reportó PCR para SARS-CoV-2 positivo y neumonía bilateral por tomografía computada de tórax. Se concluyó diagnóstico de neumonía por COVID-19. Los estudios de laboratorio iniciales mostraron: VSG 33 mm/hora, PCR 8.4 mg/mL, DHL 317 U/L, DD 412 ng/mL, linfocitos $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 7.4 g/dL con resto del hemograma normal. Se prescribió ruxolitinib 5 mg dos veces al día durante 14 días. La paciente egresó después de siete días de hospitalización sin requerimiento de oxígeno suplementario con franca mejoría en la tomografía computada de tórax y parámetros de inflamación: VSG 18 mm/hora, PCR 0.7 mg/dL, DHL 187 U/L, DD 308 ng/dL, linfocitos $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 11.4 g/dL.

CONCLUSIONES: Ruxolitinib demostró ser una opción segura y eficiente en el manejo del paciente con neumonía por SARS-CoV-2 al limitar el síndrome de liberación de citocinas evidenciado por la evolución clínica y marcadores de inflamación.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; neumonía; inhibidores de JAK; síndrome de liberación de citocinas; ruxolitinib.

Abstract

BACKGROUND: The pulmonary changes in COVID-19 are associated with cytokine release syndrome that could be treated with JAK inhibitors through the blockade of type I interferon and IL-6, IL-1, TNF and GM-CSF.

CLINICAL CASE: A 32-year-old female with previous iron-deficiency anemia. She presented cough, tachypnea, fever, diarrhea and low oxygen saturation to 86% by pulse oximeter. PCR for SARS-CoV-2 was reported positive and bilateral pneumonia was seen on CT-scan. Diagnosis of COVID-19 pneumonia was confirmed. At diagnosis with erythrocyte sedimentation rate (ESR) 33 mm/hour, CRP 8.4 mg/dL, LDH 317 U/L, DD 412 ng/mL, lymphocytes $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 7.4 g/dL with rest of blood-count being normal. Ruxolitinib at 5 mg BID for 14 days was given. The patient was discharged after 7 days of hospital-length without supplemental oxygen and improvement in CT-scan and proinflammatory values: ESR 18 mm/hour, CPR 0.7 mg/mL, LDH 187 U/L, DD 308 ng/dL, lymphocytes $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 11.4 g/dL.

CONCLUSIONS: Ruxolitinib proved to be a safe and efficient treatment for SARS-CoV-2 pneumonia with limitation of the cytokine release syndrome demonstrated by clinical evolution and proinflammatory markers.

KEYWORDS: COVID-19; Pneumonia; JAK-inhibitors; Cytokine release syndrome; Ruxolitinib.

¹ Servicio de Hematología.

² Servicio de Tomografía.

³ Servicio de Neumología.

⁴ Servicio de Infectología.

Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: 6 de junio 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia

Pamela Elena Báez Islas
drabaez.hematologia@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ovilla-Martínez R, De la Peña-Celaya JA, Báez-Islas PE, Del Bosque-Patoni CY col. Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 740-744.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4372>



ANTECEDENTES

La enfermedad ahora conocida como COVID-19 causada por el virus llamado SARS-CoV-2, que significa síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, se manifestó por primera vez en la región China de Wuhan, en diciembre de 2019; desde entonces la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene registro de casos en 215 países de todo el mundo, con conocimiento de 6,057,853 casos.¹ En México los primeros casos aparecieron en marzo de 2020 y actualmente se reportan 93,435 casos acumulados y 10,167 defunciones acumuladas desde esa fecha.² No se cuenta con un tratamiento estándar contra esta enfermedad; se ha reportado la administración de antimaláricos como cloroquina e hidroxiclo-quina, antivirales como remdesivir y biológicos con el anticuerpo monoclonal tocilizumab (anti-IL-6), como tratamiento coadyuvante para corregir la intensa reacción inflamatoria que lleva a la complicación pulmonar y muerte de los pacientes.³ Se reconoce que la fase pulmonar se asocia con el síndrome de liberación de citocinas y que las citocinas iniciadoras, como interferón tipo I y las citocinas inflamatorias IL-6, IL-1, TNF, GM-CSF y otras utilizan para su producción la vía de señalización JAK-STAT.⁴ El ruxolitinib, un inhibidor de JAK 1-2, tiene el blanco en los dos receptores JAK que controlan la producción genética de diversas citocinas proinflamatorias, entre ellas las mencionadas como se ha documentado en su administración en enfermedades hematológicas primarias, como la mielofibrosis.⁵

A continuación, comunicamos el caso de una paciente hospitalizada por SARS-CoV-2 en quien se prescribió ruxolitinib como terapia antiinflamatoria blanco.

El objetivo de este reporte es documentar un caso exitoso de tratamiento con ruxolitinib de neumonía por COVID-19 en una paciente del Hospital Ángeles Lomas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años de edad con anemia grave por deficiencia de hierro como único antecedente médico de importancia. Había iniciado con síntomas cuatro días antes de su ingreso con tos seca en accesos, taquipnea, fiebre de hasta 39°C y diarrea líquida. Exploración física inicial: frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto (RPM), frecuencia cardíaca con 80 latidos por minuto (LPM), presión arterial 97/60 mmHg y saturación por oximetría de pulso de 86%. Se inició protocolo de estudio que incluyó tomografía computada (TC) de tórax, que reportó múltiples opacidades con patrón de vidrio despulido y de consolidación predominantemente en las regiones periféricas de los lóbulos inferiores (**Figura 1A y B**). La prueba por reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2 dio resultado positivo.

Los estudios de laboratorio iniciales reportaron: velocidad de sedimentación globular (VSG) 33 mm/h (referencia 0-20 mm/h), proteína C reactiva (PCR) 8.4 mg/mL (referencia 0.010-0.744 mg/dL), deshidrogenasa láctica (DHL) 317 U/L (referencia 101-218 U/L). Biometría hemática: leucocitos $4.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $3.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $319 \times 10^3/\mu\text{L}$, hematócrito 25.8%, hemoglobina 7.4 g/dL. Dímero D (DD) 412 ng/dL (referencia 0-500 ng/dL), ferritina 15.8 ng/mL (referencia 15-204 ng/mL).

La paciente fue hospitalizada por neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2 e inició la terapia estándar del hospital: azitromicina 500 mg vía oral (VO) cada 12 horas e hidroxiclo-quina 200 mg cada 12 horas VO, atorvastatina 40 mg VO cada 24 horas y se añadió ruxolitinib 5 mg VO cada 12 horas para manejo de estado inflamatorio. Se requirió oxígeno suplementario por puntas nasales 3 L/minuto.

Después de 4 días de tratamiento la paciente se mantuvo con saturación mayor de 92%; contaba con PCR 3.5 mg/dL y DD 161 ng/dL. La tomografía computada de tórax de control reportó ligera disminución de opacidades iniciales (**Figura 1C y D**). Al día 6 de tratamiento se suspendió oxígeno suplementario y al día 7 fue egresada a domicilio por mejoría. Los estudios de laboratorio al egreso mostraron: PCR 0.95 mg/dL, dímero D 349 ng/dL.

Veintiún días posteriores al inicio de cuadro clínico, habiendo completado 14 días de ruxolitinib en domicilio, se realizó tomografía computada de tórax de seguimiento (**Figura 1E y F**); los estudios de laboratorio de control

mostraron: PCR 0.720 mg/dL, DD 308.4 ng/dL, ferritina 651 ng/mL.

DISCUSIÓN

La principal complicación de COVID-19 es la neumonía, misma que ha mostrado alta tasa de mortalidad mundial. Los marcadores sanguíneos de inflamación realizados a los pacientes con afectación pulmonar revelan hiperactivación inflamatoria caracterizada por concentraciones elevadas de DD, PCR y ferritina que, a su vez, se vinculan con mayor mortalidad. Las concentraciones séricas elevadas de algunas citocinas (IL-6, IL-7, factor de necrosis tumoral), quimiocinas (ligandos 2, 10 y 3 de quimiocinas [CCX2, CCX3, CCX10]) y la pérdida de relación neutrófilos/linfocitos son solo algunos de los marcadores que imprimen gran parecido a la infección por SARS-CoV-2 con otros estados de liberación de citocinas, como es el síndrome de activación de macrófagos.⁶

Una de las interleucinas en las que se ha puesto especial atención es la IL-6, que se encuentra primordialmente elevada en el suero de pacientes con COVID-19; sin embargo, esta elevación no se correlaciona con la esperada elevación de IL-1 β que, a su vez, se ha correlacionado con disminución de linfocitos T. Esta vía inflamatoria es el blanco actual de varias intervenciones terapéuticas experimentales, porque se teoriza que su inhibición o bloqueo disminuirá la intensidad de la reacción y, por ende, de la expresión clínica grave. El bloqueo de las vías de señalización de estas citocinas, como son JAK1-2, es solo una de las ramas de investigación actual; en este rubro, ruxolitinib, un inhibidor de JAK 1-2, ha conseguido un papel activo.⁷

Ruxolitinib, un inhibidor específico de JAK 1-2, ha demostrado actividad en diversas enfermedades hematológicas crónicas, como mielofibrosis o enfermedad de injerto contra

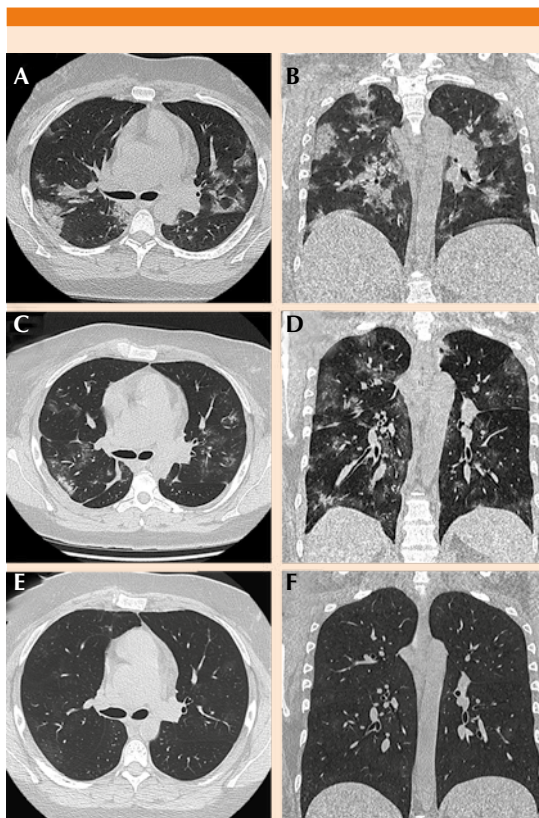


Figura 1. Evolución tomográfica de la paciente.

huésped resistente a esteroides, contra las cuales ya tiene aprobación para su administración por diversos organismos de salud del mundo, como la Agencia Reguladora de Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. En abril de este año un grupo de pacientes italianos fue tratado con ruxolitinib concomitante al manejo contra la infección por SARS-CoV-2 con resultados favorables en lo que respecta a severidad de la enfermedad, así como necesidad de manejo invasivo.⁸

Al ingreso de nuestra paciente, encontramos un caso de neumonía bilateral con afectación en la oxigenación y evidencia de liberación de citocinas por contar con marcadores proinflamatorios elevados, por lo que se decidió administrar ruxolitinib. La paciente tuvo mejoría clínica y radiológica al tercer día de tratamiento con ruxolitinib, el cual consideramos que nos permitió limitar la gravedad del daño y continuar con su manejo ambulatorio seis días después de su hospitalización, incluso con marcadores inflamatorios que fueron disminuyendo o normalizándose (**Cuadro 1**).

La serie de imágenes de tomografía computada de alta resolución (TCAR) de tórax mostró mejoría durante la evolución de la paciente. Al ingreso se evidenciaron los francos infiltrados

pulmonares bilaterales, con patrón típico de vidrio despulido y algunas zonas de consolidación asociadas con formación de broncograma aéreo. Las imágenes axiales de control, así como las coronales y sagitales, mostraron la mejoría de la neumatización aérea.

Consideramos que la administración de ruxolitinib es una opción viable, segura y útil en el manejo de pacientes con neumonía, pues parece limitar la evolución tórpida al frenar el síndrome de liberación de citocinas.

REFERENCIAS

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [citado 2020 Jun 1] Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Coronavirus (COVID-19) – Comunidad Técnico Diario. [citado 2020 Jun 1] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario>
2. Therapeutic Options Under Investigation | Coronavirus Disease COVID-19. [citado 2020 May 5]. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>
3. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 424-432.
4. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363 (12): 1117-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1002028

Cuadro 1. Evolución de los parámetros inflamatorios

Parámetros de laboratorio	Día 1	Día 3	Día 4	Día 6	Día 10	Día 17	Valores de referencia*
Dímero D (ng/dL)	412	479	161	349	363	308	0-500
Ferritina (ng/mL)	15.8	23	23	-	-	651**	15-204
Proteína C reactiva (mg/dL)	8.4	6.9	3.5	0.95	0.3	0.7	0.010-0.744
VSG (mm/h)	33	-	-	-	30	18	0-20
DHL(U/L)	317	-	279	270	232	187	101-218
Hb (g/dL)	7.4	6.5	8.6	-	10.9	11.4	14.0-18.0
Linfocitos (x 10 ³ /μL)	0.8	1.0	1.5	-	2.0	1.8	1.0-4.8
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	319	297	331	-	692	478	130-450

* Valores de referencia del laboratorio del Hospital Ángeles Lomas.

** Paciente con anemia por deficiencia de hierro previamente diagnosticada. Se aplicó hierro carboximaltosado al cese de síntomas el día 15, lo que explica la elevación de ferritina.

5. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2620-2629.
6. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-362.
7. Jakafi (ruxolitinib) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [citado 2020 May 26]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/jakafiruxolitinib-999703>
8. Coronavirus, Hospedale di Livorno, primi esiti positivi in pazienti trattati con farmaco "antiterapie intensive" | Città di Livorno [citado 2020 Abr 1]. Disponible en: <http://www.comune.livorno.it/articolo/coronavirus-ospedale-livorno-primi-esiti-positivipazienti-trattati-farmaco-anti-terapie>

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Singulto como síntoma inicial de infección por SARS-CoV-2

Singultus as initial symptom of infection due to SARS-CoV-2.

Estefanía Boland-Rodríguez, Mario Alberto Estrada-Jaime, Laura Gabriela Soto-Salazar

Resumen

ANTECEDENTES: El SARS-CoV-2 es el virus causante de la enfermedad COVID-19, ésta es una neumonía atípica descrita por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020 la enfermedad fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Los síntomas de manifestación más comunes son tos, fiebre, disnea y mialgias; sin embargo, cada día se reportan casos en los que el paciente inicia con síntomas atípicos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 54 años de edad con COVID-19 cuyo síntoma inicial fue el singulto (hipo).

CONCLUSIONES: El hipo persistente es una manifestación atípica de neumonía, especialmente en pacientes de edad avanzada. A pesar de que el hipo tiene muchas causas posibles, debido a la pandemia de COVID-19 y a que puede manifestarse en pacientes con neumonía atípica, cualquier paciente con singulto persistente deberá estudiarse detalladamente para descartar la infección por SARS-CoV-2. Esto podría identificar casos tempranos de COVID-19, disminuyendo la tasa de contagio y mejorando el pronóstico.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; singulto; neumonía

Abstract

BACKGROUND: COVID-19 caused by SARS-CoV-2 was first described in December 2019 in Wuhan, China, declared as a pandemic by the WHO since March 11, 2020. The most common presenting symptoms are cough, fever, dyspnea and myalgia; however, every day cases are described where the patient debuts with atypical symptoms.

CLINICAL CASE: A 54-year-old male patient with COVID-19 whose initial symptom was singultus (hiccups).

CONCLUSIONS: Persistent hiccups is an atypical presentation of pneumonia, especially in elderly patients. Despite the fact that hiccups has many possible etiologies, due to COVID-19 pandemic and its most common manifestation being atypical pneumonia, any patient who develops persistent singultus should be further studied to rule out SARS-CoV-2 infection. This could identify early cases of COVID-19, decreasing the contagion rate and increasing prognosis.

KEYWORDS: COVID-19; Hiccups; Pneumonia.

Departamento de Medicina Interna,
Hospital Regional ISSSTE de Monterrey,
Nuevo León, México.

Recibido: 8 de junio 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia

Estefanía Boland Rodríguez
estefaniaboland@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Boland-Rodríguez E, Estrada-Jaime MA, Soto-Salazar LG. Singulto como síntoma inicial de infección por SARS-CoV-2. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 745-748. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4380>

ANTECEDENTES

El hipo es el resultado de una contracción repentina e involuntaria del diafragma y los músculos intercostales. El término médico es singulto, que proviene del latín *singult* que significa recuperar el aliento mientras solloza.¹ Se desconoce la prevalencia e incidencia dentro del país, pero se sabe que hay 4000 ingresos al año en Estados Unidos por este síntoma.² El hipo puede clasificarse según su duración, en agudo cuando dura menos de 48 horas, persistente cuando dura más de 48 horas e intratable si dura más de un mes.³

Dentro de la fisiopatología, el hipo se genera por un arco reflejo con componentes aferentes, centrales y eferentes. El impulso aferente es transportado por el nervio vago, los nervios frénicos o las fibras simpáticas (flujo torácico de salida T6-T12). Las áreas del sistema nervioso central implicadas en la respuesta del hipo parecen incluir la médula espinal superior (C3-C4), el tronco encefálico en el bulbo raquídeo cerca del centro respiratorio, la formación reticular y el hipotálamo. Los neurotransmisores dopaminérgicos y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) pueden modular este mecanismo central. La respuesta eferente del reflejo es llevada por el nervio frénico al diafragma que se ha observado que se contrae unilateralmente o, con menos frecuencia, bilateralmente. La activación de los nervios accesorios conduce a la contracción también de los músculos intercostales. Esta secuencia esteotipada de eventos se completa con el cierre reflejo de la glotis por la rama laríngea recurrente del nervio vago. Cualquier proceso que afecte los componentes aferentes, centrales o eferentes del arco reflejo puede provocar el hipo.⁴

Existen diferentes causas del singulto, éstas incluyen: orgánicas, psicógenas, idiopáticas o inducidas por medicamentos. La neumonía es una causa conocida de hipo persistente entre las causas orgánicas, esto ocurre debido a la irrita-

ción del nervio frénico y su rama pericárdica, que se encuentran a lo largo de la porción superior del diafragma y el borde cardíaco derecho.⁵ En la bibliografía hay muy pocos casos de hipo persistente como síntoma inicial de neumonía.^{5,6}

En la actualidad estamos en una pandemia causada por un virus de la familia del coronavirus (SARS-CoV-2) desde el 11 de marzo de 2020. Esta enfermedad (COVID-19) es una neumonía atípica inducida por virus, descrita por primera vez en Wuhan, Hubei, provincia de China en diciembre de 2019.⁷ Los síntomas más comunes son tos, fiebre, disnea y mialgias; sin embargo, cada día se describen casos en los que el paciente muestra síntomas atípicos, como diarrea, náuseas y vómitos.⁸ Comunicamos un caso de COVID-19 que inició con singulto persistente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 54 años con antecedentes de obesidad, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, inició su padecimiento seis días antes de su hospitalización al padecer singulto sin acompañantes. Acudió con médico particular quien estableció el diagnóstico de reflujo gastroesofágico y le prescribió tratamiento no especificado sin notar mejoría. Tres días después el paciente padeció astenia, adinamia y tos con expectoración. Negó fiebre, dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. El día de su ingreso tuvo disnea en reposo por lo que decidió acudir al servicio de urgencias del Hospital Regional del ISSSTE de Monterrey. A su llegada se tomaron signos vitales: presión arterial 160/80 mmHg, pulso 80 latidos/min, frecuencia respiratoria 18/min, temperatura: 37°C y saturación de oxígeno 90% al aire ambiente. Los resultados de los análisis de sangre se encontraron dentro de los parámetros normales, excepto hemoglobina 12.10 g/dL, proteína C reactiva rápida 64.90 mg/dL, albúmina 3.2 g/dL, VSG 34 mm/h, procalcitonina 0.059 ng/

mL, fibrinógeno 593 mg/dL y BNP 1296 pg/mL. Además de esto, se solicitó dímero D (1.14 µg/dL) que estaba en rangos normales.

La radiografía de tórax mostró radioopacidades retículo-intersticiales en ambos pulmones (**Figura 1**), éstas se confirmaron con una TAC de tórax que demostró parénquima pulmonar con engrosamiento de los septos inter e intra-lobulillares, algunas zonas de consolidación de localización dispersa y bilateral con predominio subpleural, con configuración redondeada, la mayor parte asociados con broncograma aéreo y otras en vidrio despulido, dispuestas en parches de forma difusa y bilateral (**Figuras 2 y 3**). Por los hallazgos de imagen se decidió tomar prueba de reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) SARS-CoV-2 que dio resultado positivo. Se decidió internar al paciente con aislamiento respiratorio, recibió tratamiento de sostén con oxígeno, analgésicos y antipiréticos. Fue hospitalizado durante una semana notando mejoría significativa, el paciente fue dado de alta con aislamiento a su hogar.



Figura 1. Radiografía de tórax que muestra radioopacidades retículo-intersticiales en ambos pulmones.

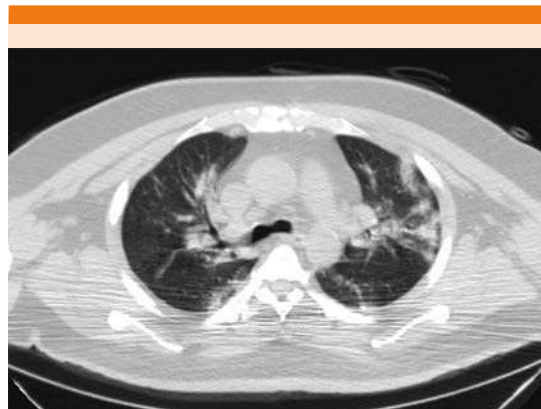


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax que muestra parénquima pulmonar con engrosamiento de los septos inter e intra-lobulillares.

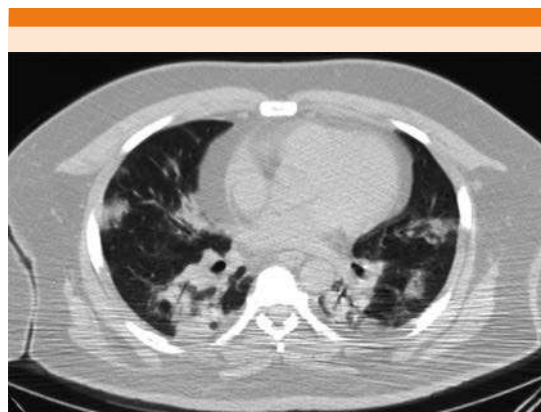


Figura 3. Tomografía axial computada de tórax que evidencia zonas de consolidación de localización dispersa y bilateral con predominio subpleural, la mayor parte asociadas con broncograma aéreo y otras en vidrio despulido.

DISCUSIÓN

En la bibliografía se han reportado pocos casos de singulto persistente como manifestación de neumonía atípica.⁵ Esta manifestación se observa

frecuentemente en personas de la tercera edad, pero llaman la atención dos casos en los que aparece en personas menores de 63 años.⁶ Entre las comorbilidades de estos pacientes, uno de ellos era paciente postrasplantado, el otro tenía diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y prueba positiva para COVID-19.^{9,10}

El singulto parece ser un síntoma inicial de neumonía. A pesar de que el hipo tiene muchas causas posibles, debido a la pandemia de COVID-19 y que puede manifestarse en pacientes con neumonía atípica, cualquier paciente que tenga singulto persistente deberá estudiarse detalladamente para descartar la infección por SARS-CoV-2. A pesar de que en la bibliografía la mayoría de los casos han sido personas mayores, se ha observado en pacientes jóvenes con esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Aunque es una manifestación atípica, el singulto debe agregarse a la lista de síntomas de COVID-19 y debe preguntarse intencionalmente como un signo temprano de neumonía atípica.¹¹ Es importante prestar más atención porque los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 podrían identificarse, aislarse y tratarse de manera temprana, disminuyendo la tasa de contagio y mejorando el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Cole JA, Plewa MC. Singultus (Hiccups). StatPearls. Treasure Island (FL) 2020.
2. Nausheen F, Mohsin H, Lakhan SE. Neurotransmitters in hiccups. Springerplus 2016; 5 (1): 1357. doi: 10.1186/s40064-016-3034-3
3. Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic hiccups: An underestimated problem. Anesth Analg 2017; 125 (4): 1169-83. doi: 10.1213/ANE.0000000000002289
4. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42 (9): 1037-50. doi: 10.1111/apt.13374
5. Brikman S, Levi O, Dori G. Rare clinical manifestation of community-acquired pneumonia. BMJ Case Rep 2018; 11 (1). doi: 10.1136/bcr-2018-225589.
6. Karakonstantis S, Pitsigavdaki S, Korela D, Galani D. Lower lobe pneumonia presenting as singultus (hiccups). Caspian J Intern Med 2018; 9 (4): 403-5. doi: 10.22088/cjim.9.4.403
7. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. Viruses 2020; 12 (5). doi: 10.3390/v12050526
8. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2010419
9. Prince G, Sergel M. Persistent hiccups as an atypical presenting complaint of COVID-19. Am J Emerg Med 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.045
10. Rosenberger J, Veseliny E, Bena L, Roland R. A renal transplant patient with intractable hiccups and review of the literature. Transpl Infect Dis 2005; 7 (2): 86-8. doi: 10.1111/j.1399-3062.2005.00096.x
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585



Manuel Ramiro H.

Sobre Buñuel

Desde hace unos tres años escribo una columna semanalmente en el periódico digital *El Semanario Sin límites*, un poco por la perspectiva de internista titulé a mi espacio *Visión Integral*, aunque este nombre me ha permitido escribir de todo un poco. No sé la repercusión que tenga el diario y menos mi espacio, pero ha significado un reto escribir semanalmente unas 1000 palabras, tratando de no desentonar con el resto del cuerpo editorial.

Como les decía que escribo de todo un poco, hace unas semanas escribí unas notas sobre Luis Buñuel. Me encontré una nota periodística de Pablo Viñamata, un catalán maestro en estudios latinoamericanos y doctor en sociedad y cultura, su tesis para el doctorado fue un análisis de *Los olvidados* de Luis Buñuel. En la descripción nos recuerda que en el próximo mes de octubre se cumplirán 70 años de su estreno. Después de hacer una magnífica reseña de la película y de sus peripecias para su debut en salas y llegar a Cannes, lista las mejores películas de Buñuel y yo eché en falta *Él*, que creo que es uno de los grandes filmes de Buñuel. Por ello escribí "*Él*" de Luis Buñuel (El semanario sin límites 6-VIII-2020), creo que es uno de los grandes logros, analiza la celotipia y otros trastornos de manera precisa y excepcional, con el agregado que el rodaje solo duró tres semanas. Es una de las mejores. Para hacer mi nota, además de volver a ver la película, me basé en algunos libros (Francisco González Crussí, *Sobre la naturaleza de las cosas eróticas*, Verdehalago, Puebla 1999:59-65. Javier Herrera, *Luis Buñuel en su archivo. De Los olvidados a Viridiana*, FCE, México, 2015. Carlos Barbachano, *Buñuel*. Salvat. Barcelona. 1986). Recibí varios comentarios

no todos halagüeños, pero sobre todo destaco una llamada de Bruno Estañol, destacado neurólogo y escritor, haciéndome notar la falta de referencia a un libro de Fernando Césarman: *El ojo de Buñuel, Psicoanálisis desde una butaca*. Se refirió al magnífico prólogo que la primera edición tiene de Carlos Fuentes, yo tengo una segunda edición (Miguel Ángel Porrúa. México 1998) que tiene un gran prólogo de Héctor Azar; es un punto de vista de un gran psicoanalista sobre la obra de Buñuel tratando de explicar todas las patologías, actitudes, alteraciones y circunstancias de los personajes y su entorno; puede uno no estar de acuerdo en todo, pero es un gran esfuerzo. Este libro surge de un proyecto que se habían planteado conjuntamente Césarman y Max Aub, pero Aub falleció y la obra quedó inconclusa; afortunadamente Césarman publicó su obra y después de muchos años y gracias a que Aub había dejado el material muy ordenado se publicó su parte en dos libros. Alcancé a comentar en una segunda nota del periódico (*Más de Buñuel* 13-VIII-2020) uno de ellos (Max Aub, *Conversaciones con Buñuel*, Aguilar Madrid, 1984) que es un libro extraordinariamente rescatado en el que se presentan las pláticas entre Aub y Buñuel y al final contiene unas entrevistas valiosas con allegados y cercanos al cineasta. Pero no alcancé a comentar tres libros, en estas épocas de dificultad es explicable que me llegaran tarde. Una autobiografía de Luis Buñuel que le ayudó a escribir Jean-Claude Carrière por lo que apareció inicialmente en francés (*Luis Buñuel, mi último suspiro*, Plaza y Janes, México, 1982), en ella alcanzamos a comprender algunos de los gestos y actitudes de sus personajes, que se refieren a su infancia y adolescencia, así como su distanciamiento con Dalí que se debió fundamentalmente a Gala. El otro libro de Aub (Max

Aub, *Luis Buñuel, novela*, Cuadernos del vigía, Granada, 2013) es realmente una segunda versión del material, también extraordinariamente rescatada por Carmen Peire, en la que, en una versión mucho más libre por parte del escritor nos analiza el material obtenido; destaca Aub su deseo por morir en México y el no deseo de hacerlo de Buñuel, al final los dos murieron en México. También obtuve un pequeño libro, casi un opúsculo, de Octavio Paz (Octavio Paz, *Luis Buñuel: el doble arco de la belleza y la rebeldía*; FCE, México, 2012, con un prólogo de José de la Colina). En él se hace un relato de la presentación de *Los olvidados* en Cannes en 1950, con un escrito de presentación magnífico de Paz, que se tuvo que repartir mimeografiado por falta de recursos, el que se recupera en el libro; se relata cómo Paz consigue impulsar la obra de Buñuel, como agregado cultural de la Embajada, a pesar de que Jaime Torres Bodet no era *fan* de Buñuel, pero como era un liberal

dejó hacer a los demás; la obra consiguió el premio a la mejor dirección en 1951, en esta obra hay varios textos que alaban la poesía, la belleza, la imaginación y la rebeldía de Buñuel.

Destaco aquí que la obra de Buñuel tiene muchas referencias a la salud y a la enfermedad y no solo mental en sus personajes. Menciono, como en *Las Hurdes*, un cortometraje sobre la miseria de una región de España, hecho en 1930 y que fue tremendamente criticado, lo mismo que *Los olvidados*, por describir las desventuras humanas descarnadamente. En *Las Hurdes*, a pesar de su brevedad, se hacen consideraciones notables al paludismo, al bocio por carencia de yodo y a la desnutrición como causa y consecuencia de la miseria. Buñuel no tenía obra propia hasta que en 1947 y 1949 recibió una oportunidad en el cine comercial en México con *Gran Casino* y *El gran Calavera* y en 1950 filmó *Los olvidados* y de ahí para adelante hasta el final.

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 an-

tecedentes, 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.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume 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 resume 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 por 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: _____