Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN 0443-5117

ISSN electrónico 2448-5667

volumen 61 número 2 marzo-abril 2023

Panorama epidemiológico de las displasias cervicales en una unidad de primer nivel de atención

Patricia Seefoó-Jarquín *et al.*

Aportaciones originales

El impacto de COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica
María del Pilar Cruz-Domínguez *et al.*

Aportaciones originales

Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México
Diana Leticia Pérez-Lozano *et al.*

Artículos de revisión

Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias
Nicolás Ramírez-Torres *et al.*

Casos clínicos

Neuromielitis óptica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana
Erika Elizabeth González-Sansores *et al.*

Casos clínicos

Rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina. Reporte de caso
Jorge Medina-Romero *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

vol. 61 núm 2 marzo-abril 2023

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTORA DE PRESTACIONES MÉDICAS

Célida Duque Molina

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Mauro Eduardo Berta Ramasko

EDITORES EMÉRITOS

Guillermo Fajardo Ortíz
Juan Manuel Sauceda García

EDITOR

César Raúl González Bonilla

EDITORES ASOCIADOS

Eduardo Ferat Osorio
María del Rosario Niebla Fuentes
Carlos Francisco Vázquez Rodríguez
Niels Agustín Hansen Wacher Rodarte
Alejandro Moctezuma Paz

CONSEJEROS EMÉRITOS

Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIAL

César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina de México
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina de México

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
España
Carlos Campillo Artero
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Academia Nacional de Medicina de México
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Nacional de Geriatría
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina

CUIDADO DE LA EDICIÓN

Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

BIBLIOMETRÍA E INDIZACIÓN

Omar Chávez Martínez

ASISTENCIA EDITORIAL

Adrián Muñoz Rosales

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Investigación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, 06725, Ciudad de México, México. La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, PubMed, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, EMBASE, Redalyc. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2017-053013465500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R.

ISSN-e 2448-5667
Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):130-255.
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono (55) 5627 6900, extensión 21206
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número
In this issue

La imagen

En portada: *Homenaje al Rescate*
Fotografía por: Alejandro Moctezuma Paz

Autor: José Chávez Morado

Editorial
Editorial

130
Viruela símica: la otra pandemia, el otro reto
Viruela símica: la otra pandemia, el otro reto
David Alejandro Cabrera-Gaytán, Liliana Angélica Alfaro-Martínez

Aportaciones originales
Original contributions

133
Comparación de colostomía frente a ileostomía de protección en cirugía de cáncer rectal
Comparison of protective colostomy vs. ileostomy in rectal cancer surgery
José Manuel Carlos Segura-González, Iris Isamar Tiscareño-Lozano, Arturo García-Galicia, Samantha Isabel Hernández-Muñoz, María Guadalupe Vera-Sánchez, Alejandra Nayelhi Maza-Cruz, Álvaro José Montiel-Jarquín, Ingrid Jiménez-Luna

140
Etiología, factores de riesgo e índice de viscosidad sanguíneo total en enfermedad tromboembólica venosa
Ethiology, risk factors and Whole blood viscosity index in thromboembolic venous disease
Miguel Alejandro García-Gómez, Joaquín García-Pérez, María Fernanda Colorado-Cruz, Cinthya Paola López-Burgos, Berenice López-Zamora, Katya Melina León-Pérez, Héctor Antonio Solano-Cruz, María del Pilar Cruz Domínguez, Olga Lidia Vera-Lastra, Gabriela Medina-García

147
Cognición en médicos residentes con y sin ansiedad en un hospital formador de especialistas
Cognition in medical residents with and without anxiety in a specialist training hospital
Janeth Ramírez-Mendoza, Arturo García-Galicia, Alejandra Aréchiga-Santamaría, Álvaro José Montiel-Jarquín, Ingrid Jiménez-Luna, Sandra Maldonado-Castañeda, Jorge Loría-Castellanos

155
Panorama epidemiológico de las displasias cervicales en una unidad de primer nivel de atención
Epidemiological Panorama of Cervical Dysplasia in a First-Level Care Unit
Patricia Seefoó-Jarquín, Francisca Sosa-Jurado, Paola Maycotte-González

163
El impacto de COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica
The impact of COVID-19 in a cohort of patients with systemic sclerosis
María del Pilar Cruz-Domínguez, Susana Isabel Morales-Montalvo, Olga Lidia Vera-Lastra, Berenice López-Zamora, Irvin Ordoñez-González, Gabriela Medina-García, Cinthya Paola López-Burgos, Daniel Héctor Montes-Cortés, Luis Javier Jara-Quezada

172
Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México
Cost-effectiveness of treatment of type 2 diabetes mellitus in México
Diana Leticia Pérez-Lozano, Víctor Manuel Camarillo-Nava, Tarsila Elizabeth Juárez-Zepeda, José Elpidio Andrade-Pineda, Zuley Margarita Lucho-Gutiérrez, Jorge Armando Reyes-Pacheco, Danae Pérez-López, Liliana Carmona-Aparicio

181
Prueba de caminata de 6 minutos en residentes nativos de gran altitud
Six minute walk test in young native high altitude residents
Carla Ximena Murillo-Jáuregui, Luis Efren Santos-Martínez, Juan José López-Mamani, María Catherine Romero-Pozo, Ivonee Clorinda Contreras-Tapia, Martha Teresa Aguilar-Valerio

Clic
en los títulos

Artículos de revisión
Review articles

189
Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias
Development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies.
Práxedes Chiunti-Andrade, Carlos Arturo Gallardo-Hernández, Sandra Luz González-Herrera

196
Oxitocina y vasopresina: diferencias sexuales y sus implicaciones clínicas
Oxytocin and vasopressin: sexual differences and clinical implications.
Ricardo Mondragón-Ceballos, Jorgelina Barrios-De Tomasi, Leonor Estela Hernández-López

Artículos de opinión
Opinion articles

204
Controversias entre los estándares de salud mental y de discapacidad en México
Controversies between mental health and disability standards in Mexico
Gabriel Eugenio Sotelo-Monroy, Clarisa Villaseñor-Robledo, Guillermo Peñaloza-Solano, Fabiola Tafoya-Ramos

Casos clínicos
Clinical cases

212
Neoplasia sólida pseudopapilar. Reporte de tres casos y revisión de la literatura
Solid pseudopapillary neoplasm. Report of three cases and review of the literature
Javier Iván Baltazar-Ramos, Gabriela Martínez-Reyes, Miguel Ángel Pérez-Corro, Edmundo Denis-Rodríguez, Guadalupe Melo-Santiesteban

220
Neuromielitis óptica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana
Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with human immunodeficiency virus
Erika Elizabeth González-Sansores, Brenda Bertado-Cortés, Daniela Alexia León-Castillo, Nallely Rubalcava-Sánchez

227
Abdomen agudo con compromiso neuropsiquiátrico y ventilatoria como presentación de porfiria aguda
Abdominal pain with neuropsychiatric symptoms and ventilatory failure as a presentation of acute porphyria
Johan Alexander Azañero-Haro, Liliana Valeri Chambi-Pérez, Andrés Martín Alcántara-Díaz, Tatiana Edmee Piscoya-Silva, Alonso Ricardo Soto-Tarazona

234
Colangitis aguda severa secundaria a divertículo duodenal periampular. Reporte de un caso
Acute cholangitis secondary to periampullary duodenal diverticulum. Case report
Verónica Elizabeth Masabanda-Celorio, Erik Daniel Alvares-Sores, Ulises Lara-Orosco

239
Leucoencefalopatía hemorrágica aguda. Reporte de caso
Acute hemorrhagic leukoencephalopathy. Case report
Crhistian Alejandro Aguilar-Vázquez, Alejandra Diana Raymundo-Carrillo, Nallely Denisse Ruvalcaba-Sánchez, Daniela Alexia Castillo-León, Erick Francisco Gutiérrez-Guzmán

245
Rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina. Reporte de caso
Severe rhabdomyolysis associated with atorvastatin. Case report
Jorge Medina-Romero, Otoniel Toledo-Salinas, Francisco Javier Reyes-Álvarez, Saira Sanjuana Gómez-Flores

251
Síndrome autoinmunitario inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso
Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Case report
Sergio Ignacio Moreno-Urbina, Carla Paola Gameros-Palma, Jorge Gaspar Ramos-Estrada, Alberto Hiracheta-Torres

Editorial
Vol. 61
Supl. 2

Viruela símica: la otra pandemia, el otro reto

Viruela símica: la otra pandemia, el otro reto

David Alejandro Cabrera-Gaytán[1a], Liliana Angélica Alfaro-Martínez[2b]

Resumen

Desde el surgimiento de la viruela símica en Europa la enfermedad se ha extendido paulatinamente por el resto del mundo. En México se han emitido avisos epidemiológicos con las principales pautas a seguir en materia de vigilancia epidemiológica y publicado las cifras oficiales de forma regular en un micrositio semanas después de los primeros casos. Se revisaron y analizaron dichas fuentes de información, con base en las cuales se emiten observaciones, además de otras publicaciones relevantes del tema, con el interés de reforzar la vigilancia de esta enfermedad en el país.

Abstract

Since the emergence of monkeypox in Europe, this disease has gradually spread throughout the rest of the world. In Mexico, epidemiological notices have been issued with the main guidelines to follow in terms of epidemiological surveillance and official figures have been published regularly on a microsite weeks after the first cases. These sources of information were reviewed and analyzed, based on which observations are issued, in addition to other relevant publications on the subject, with the interest of reinforcing the surveillance of this disease in the country.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Planeación e Innovación en Salud, Coordinación de Calidad de Insumos y Laboratorios Especializados. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Ginecología y Obstetricia con Medicina Familiar No. 60, Servicio de Epidemiología. Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

ORCID: 0000-0001-5314-4786[a], 0000-0001-9145-5091[b]

Palabras clave
Infecciones por Poxviridae
Virosis
Monitoreo Epidemiológico
Reacción en Cadena de la Polimerasa
Viruela del Mono

Keywords
Poxviridae Infections
Virus Diseases
Epidemiological Monitoring
Polymerase Chain Reaction
Monkeypox

El primer caso de viruela símica (VS) en México se reportó el 27 de mayo de 2022 en la Ciudad de México.[1] Posteriormente en junio de 2022 se produjo un aumento continuo en la notificación de casos, principalmente relacionados a un brote en Jalisco.[2] Sin embargo, fue hasta el 1 de agosto cuando se empezaron a publicar las cifras de la enfermedad en un micrositio.[3]

Previamente, el 24 de mayo de 2022,[4] se publicó el aviso epidemiológico sobre VS, el cual presenta algunas observa-

Comunicación con:
David Alejandro Cabrera-Gaytán
david.cabrerag@imss.gob.mx
55 5754 6894, extensión 20229

Cómo citar este artículo: Cabrera-Gaytán DA, Alfaro-Martínez LA. Viruela símica: la otra pandemia, el otro reto. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):130-2.

ciones: a) la linfadenopatía es un dato cardinal con el que puede diferenciarse de la varicela, pero no es el único, sino la localización del exantema que suele ser palmo-plantar; b) el diagnóstico es mediante PCR con muestras biológicas de las lesiones, con asimetría de las condiciones de toma y envío de la muestra al lugar de procesamiento y centralización del diagnóstico; c) no existe tratamiento específico contra la enfermedad, sin embargo, Inglaterra[5] publicó en 2018 la terapéutica para casos graves (tecovirimat o cidofovir) y más recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó en su guía interina dichos fármacos;[6] d) la ausencia de la especificación del registro en el informe semanal de casos nuevos, y e) el estudio epidemiológico de caso a emplear en la vigilancia no es específico para la enfermedad.

Al cabo de dos meses se emitió otro aviso con 60 casos confirmados en el que se destaca: a) la precisión de las condiciones de toma de muestras biológicas; b) se adiciona incluir el resumen clínico por correo electrónico; c) se elimina el *caso sospechoso* y se modificó la definición de *caso probable*, y d) sin precisar el sistema, fuente, instrumento para la concentración del registro de los casos.

De acuerdo con los datos de la OMS del reporte publicado el 25 de agosto de 2022 se da a conocer que: a) existen 41,664 casos confirmados y 12 defunciones en 96 países/territorios; b) en las últimas cuatro semanas el 60.3% son casos de la región de las Américas.[7]

Si bien los indicadores de tasa de incidencia, el número de personas hospitalizadas, la tasa de letalidad y el número de reproducción (1.10 a 2.40)[8] señalan que no hay mayor problema con la VS en México, de acuerdo con los informes técnicos,[1] entre el 1 y el 8 de agosto, se produjo un aumento del 61.5% (de 91 a 147 casos confirmados), y de esa fecha al 15 de agosto el aumento fue del 71.4% (de 147 a 252 casos confirmados).

En cuanto al índice de positividad reportada, el primer reporte confirmó 38.6%, mientras que en las dos últimas semanas fue del 41.3% (15 de agosto) y 44.8% (22 de agosto).

Mientras, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su reporte del 4 de agosto de 2022, confirmó la presencia en México de 90 casos, la mitad de ellos se registraron en los últimos siete días, por lo que, al igual que Estados Unidos, Brasil, Perú, Puerto Rico y Colombia, se ha producido una mayor transmisión y/o registro de casos.[9] Asimismo, en el reporte técnico del 15 de agosto se reporta una defunción por choque séptico de un paciente que padecía de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y "*posterior a la solicitud de la atención médica se identifica como un hallazgo de laboratorio, la viruela símica*".[1]

La OPS publicó una actualización en pacientes embarazadas, niños y adolescentes, en donde destaca que el 42% requirió hospitalización para aislamiento o tratamiento.[9] En los Estados Unidos los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), ante los primeros casos de VS, publicaron sus pautas clínicas para niños y adolescentes, destacando de los datos clínicos a nivel de orofaringe, datos de alarma clínicos y población de riesgo.[10]

Si bien los hombres, adultos jóvenes con cierta orientación sexual (bisexual u homosexual) son la población mayormente afectada por la VS en el mundo, secundario al antecedente de contacto sexual, se han evidenciado otras manifestaciones clínicas de la enfermedad no vistas previamente, relacionadas con el contacto físico con el aparato reproductor, tales como: edema de pene, dolor rectal o perianal, perforación rectal, manifestaciones orofaríngeas con edema, pústulas y abscesos;[11] advirtiendo sobre la caracterización clínica de la enfermedad con sus complicaciones, mientras continua la controversia sobre si es una infección de transmisión sexual.[6]

Asimismo, se ha reportado una zoonosis reversa de humano a perro, pues se identificó en ambos el mismo linaje B.1,[12] y el reporte de un caso con el diagnóstico simultáneo de COVID-19, VS y VIH.[13]

Paulatinamente se han reportado casos en otros grupos, tales como pacientes embarazadas y en edades pediátricas,[9,10] para el caso de México, el aumento el número de entidades de federativas con casos confirmados de casos en pacientes menores de 20 años de edad ha sido gradual.[1] Si bien no es un grupo blanco de afectación en este momento, se tiene en consideración que se ha reportado la presencia del virus en semen,[14,15,16] lo cual puede ser un riesgo para la madre y el producto de la gestación.[6] Independientemente de si es una infección de transmisión sexual, es época de viajes por turismo, y finalmente la enfermedad se transmite por contacto, por lo que es probable que se identifiquen más casos cuando los nuevos contagios retornen a su lugar de origen.

Finalmente, México cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica robusto de enfermedad febril exantemática (EFE) para la identificación de sarampión, rubéola y rubéola congénita,[17] con un aplicativo tecnológico de captura para notificación y seguimiento de casos ya estandarizado, el cual ha sido capaz de identificar brotes de sarampión,[18] en el que se pudieran realizar las adecuaciones pertinentes para la vigilancia de la VS, con lo que se tendría un estudio epidemiológico de caso estandarizado y estructurado, que sería una herramienta tecnológica ampliamente conocida y que permitiría la posibilidad de dejar el envío de información por correo electrónico.

Lo anterior es una lección aprendida al inicio de la pandemia de la COVID-19 en México,[19] pues, a pesar de contar con un sistema de vigilancia para influenza y otros virus respiratorios,[20] se optó por el uso de una máscara de captura que finalmente se dejó de usar. Otras lecciones son la identificación y notificación oportuna de casos, la asequibilidad del diagnóstico por laboratorio, la flexibilidad del sistema de vigilancia epidemiológica, el estudio de contactos, la atención hospitalaria con sus respectivas medidas de aislamiento y la comunicación de riesgos a la población.

Nota del autor: al momento de la publicación del artículo el sistema de vigilancia de viruela símica en México emplea una plataforma sectorial.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Informe Semanal con información de Viruela Símica en México. [internet]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-viruela-simica-en-mexico
2. Secretaría de Salud de Jalisco. A través de vigilancia epidemiológica activa se identifican cuatro nuevos casos de viruela símica en Jalisco, aislados y bajo seguimiento. [internet]. 2022 jun 17; [citado 2022 ago. 16]. Disponible en: https://ssj.jalisco.gob.mx/prensa/noticia/10475
3. Secretaría de Salud. Viruela del mono. [internet]. Disponible en: https://viruela.salud.gob.mx/
4. Secretaría de Salud. Avisos Epidemiológicos 2022. [internet] Disponible en: https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/avisos-epidemiologicos-2022
5. UK Health Security Agency. Monkeypox: background information. [internet]. 2018 sept 8; [citado 2022 ago 16]. Disponible en: https://www.gov.uk/guidance/monkeypox#treatment
6. World Health Organization. Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance. [internet]. 2022 jun 10. [citado 2022 ago 16]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1
7. World Health Organization. Multi-country outbreak of monkeypox. External situation report #4 [internet] 2022 aug 26. [citado 2022 ago. 26]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--4---24-august-2022
8. Grant R, Nguyen LL, Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. Bull World Health Organ 2020 Sep 1;98(9):638-640. doi: 10.2471/BLT.19.242347. Epub 2020 Jul 8.
9. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica. Viruela símica en niños, adolescentes y mujeres embarazadas. [internet]. 2022 agos 4. [citado 2022 ago. 16]. Disponible en: https://www.paho.org/es/alertas-actualizaciones-epidemiologicas
10. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Considerations for Monkeypox in Children and Adolescents. 2022 jul 26. [internet]. [citado 2022 ago. 16]. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/pediatric.html
11. Patel A, Bilinska J, Tam J C H, Da Silva Fontoura D, Mason C Y, Daunt A et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series BMJ 2022; 378 :e072410 doi:10.1136/bmj-2022-072410
12. Seang S, Burrel S, Todesco E, Leducq V, Monsel G, et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. Lancet, 2022. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01487-8.
13. Nolasco S, Vitale F, Geremia A, Tumino E, Maresca M, et al. First case of monkeypox virus, SARS-CoV-2 and HIV co-infection. J Infect 2022; https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.08.014
14. Matusali G, D'AbramoA, Terrosi C, Carletti F, Colavita F, Vairo F. Infectious Toscana virus in seminal fluid of young man returning from Elba island, Italy. Emerg Infect Dis. 2022;28(4):865-9. DOI: 10.3201/eid2804.211920 PMID: 35318936.
15. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, D'Abramo A, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. Euro Surveill. 2022;27(22):pii=2200421. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421.
16. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos MÁ, Vilella A, Navarro M, et al. Monkeypox Study Group. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. Euro Surveill. 2022;27(28):pii=2200503. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503Secretaría de Salud. Casos Confirmados por Sarampión 2020. [internet] 2021 ene 28. [citado 2022 ago. 16]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/documentos/casos-confirmados-por-sarampion-2020
17. Secretaría de Salud. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación. [internet] México. Septiembre, 2018. [citado 2022 ago. 16]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/documentos/manuales-para-la-vigilancia-epidemiologica-102563
18. Secretaría de Salud. Casos Confirmados por Sarampión 2020. [internet] 2021 ene 28. [citado 2022 ago. 16]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/documentos/casos confirmados-por-sarampion-2020
19. Cabrera Gaytán DA, Grajales-Muñiz, Rojas-Mendoza T. La COVID-19, una nueva cara con viejos contextos. Rev. Fac. Nac. Salud Pública [Internet]. 2022 ene 20 ;40(1):e346273. https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e347263 Disponible en: https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/347263
20. Dirección General de Epidemiología. Aviso Epidemiológico: Enfermedad COVID-19 por SARS-CoV-2. CONAVE /08/2020/COVID-19. [Internet]. 2020, Mar 17.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

Comparación de colostomía frente a ileostomía de protección en cirugía de cáncer rectal

Comparison of protective colostomy *vs.* ileostomy in rectal cancer surgery

José Manuel Carlos Segura-González[1a], Iris Isamar Tiscareño-Lozano[1b], Arturo García-Galicia[2c], Samantha Isabel Hernández-Muñoz[1d], María Guadalupe Vera-Sánchez[1e], Alejandra Nayelhi Maza-Cruz[3f], Álvaro José Montiel-Jarquín[2g], Ingrid Jiménez-Luna[2h]

Resumen

Introducción: el cáncer rectal (CR) es el tercero más frecuente en México. El estoma de protección en la resección y anastomosis es controversial.
Objetivo: comparar calidad de vida (CV), capacidad funcional (CF) y complicaciones (COMP) en pacientes con CR con resección anterior baja (RAB) y ultrabaja (RAUB) con colostomía de transverso en asa (CTA) frente a ileostomía de protección (IP).
Material y métodos: estudio comparativo, observacional, en pacientes con CR con CTA (Grupo 1) o IP (Grupo 2) atendidos en 2018-2021. Se evaluó CF (escalas ECOG y Karnofsky) pre y posquirúrgicas, COMP, reingreso hospitalario (RH) y valoración por otra especialidad (VE). Se evaluó CV con la encuesta EQ-5D vía telefónica. Se utilizó *t* de Student, Chi cuadrada y *U* de Mann-Whitney.
Resultados: grupo1: 12 pacientes; CF media prequirúrgica ECOG: 0.83, Karnofsky: 91.66%; posquirúrgica ECOG: 1, Karnofsky: 89.17%. CV posquirúrgica medias valor índice: 0.76 y estado funcional: 82.5%; RH: 25%, VE: 42%. Grupo 2: 10 pacientes; CF media prequirúrgica ECOG: 0.80, Karnofsky: 90%; CF media postquirúrgica ECOG: 1.5, Karnofsky: 84%; CV medias valor índice: 0.68, estado funcional: 74%; RH: 50%, VE: 80%. COMP: 100% de la muestra.
Conclusiones: las diferencias en CV, CF y COMP entre CTA e IP en pacientes con CR con RAB/RAUB no fueron significativas.

Abstract

Background: Rectal cancer (RC) is the 3rd most frequent one in Mexico. Protective stoma in resection and anastomosis is controversial.
Objective: To compare quality of life (QoL), functional capacity (FC) and complications in rectal cancer (RC) patients with low and ultralow anterior resection (LAR and ULAR) with loop transverse colostomy (LTC) versus protective ileostomy (IP).
Material and methods: Comparative, observational study in patients with RC and LTC (Group 1) or IP (Group 2) from 2018-2021. FC pre and postoperative, complications, hospital readmission (HR) and assessment by other specialty (AS) were assessed; QoL was assessed with EQ-5D by telephone. Student-*t* test, Chi-squared test, Mann-Whitney-*U* test were used.
Results: Group 1: 12 patients: mean preoperative FC: ECOG 0.83, Karnofsky 91.66%; postoperative: ECOG 1, Karnofsky 89.17%. Mean postoperative QoL: index value 0.76 and health status 82.5%; HR: 25%; AS: 42%. Group 2: 10 patients: mean preoperative FC: ECOG 0.80, Karnofsky 90%; postoperative: ECOG 1.5, Karnofsky 84%. Mean postoperative QoL: index value 0.68 and health status 74%; HR: 50%; AS: 80%. Complications: 100% of sample.
Conclusions: The differences in QoL, FC and complications between LTC and IP in RC patients operated with LAR/ULAR were not significant.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Gral de Div. Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades de Puebla, Servicio de Cirugía General. Puebla de Zaragoza, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Gral de Div. Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades de Puebla, Dirección de Educación e Investigación en Salud. Puebla de Zaragoza, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Gral de Div. Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades de Puebla, Servicio de Anestesiología. Puebla de Zaragoza, México

ORCID: 0000-0001-7443-714X[a], 0000-0003-3843-6072[b], 0000-0003-2535-4967[c], 0000-0002-6422-0235[d], 0000-0001-6780-5231[e], 0000-0002-1992-3847[f], 0000-0003-0531-9611[g], 0000-0003-0357-7828[h]

Palabras clave	Keywords
Neoplasias del Recto	Rectal Neoplasms
Estomas Quirúrgicos	Surgical Stomas
Calidad de Vida	Quality of Life
Complicaciones	Complications

Fecha de recibido: 02/02/2022 **Fecha de aceptado**: 31/08/2022

Comunicación con:
Iris Isamar Tiscareño-Lozan
isamar.tisca@gmail.com
449 102 3883

Cómo citar este artículo: Segura-González JMC, Tiscareño-Lozano II, García-Galicia A, Hernández-Muñoz SI, Vera-Sánchez MG, Maza-Cruz AN *et al.* Comparación de colostomía frente a ileostomía de protección en cirugía de cáncer rectal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):133-9.

Introducción

El cáncer de recto (CR) es una patología muy frecuente, aproximadamente, se diagnostican 1,849,518 de casos en el mundo. En México, es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 14,900 casos nuevos por año, y es la sexta causa de muerte por cáncer.[1]

El diagnóstico temprano es fundamental, su tasa de supervivencia a cinco años en enfermedad localizada es del 91%, pero con enfermedad avanzada es de solo 17%.[1]

El diagnóstico se realiza mediante exploración física con tacto rectal y con colonoscopia con toma de biopsia para confirmación histopatológica. Este es el estándar de oro para la detección de CR.[1,2]

La decisión de un tratamiento quirúrgico en CR depende de tres aspectos: la localización del tumor, el estadio de la enfermedad y la presencia o ausencia de características de alto riesgo. Estas características son: márgenes quirúrgicos con tumor, poca diferenciación e invasión linfovascular o perineural.[1]

El abordaje quirúrgico actual es la resección con anastomosis, con preservación de la función esfinteriana.[3] La complicación más importante de esta técnica es la dehiscencia de la anastomosis.[4]

La incidencia de la dehiscencia anastomótica posterior a resección anterior baja (RAB) es de entre 2 al 25%, y depende del diámetro del tumor, localización y nivel de la anastomosis.[5] De forma profiláctica se realizan estomas derivativos para disminuir el riesgo, los más utilizados son las colostomías e ileostomías.[6] Estos pueden presentar complicaciones que aumentan la estancia intrahospitalaria y disminuyen la calidad de vida.[5,7]

En los pacientes oncológicos es imprescindible valorar la capacidad funcional (CF). El grado de autonomía o dependencia influyen en el tipo de tratamiento que se ofrezca o tolere el paciente. Existen diferentes escalas para su evaluación, las más utilizadas son la escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y la de Karnofsky.[8]

Los pacientes con CR en su mayoría requieren tratamientos altamente invasivos como cirugías radicales y terapias sistémicas (quimioterapia y radioterapia). Además, algunos requieren estomas permanentes o transitorios. Todo este abordaje afecta la calidad de vida (CV) de los pacientes.[9]

La controversia persiste sobre cuál es el procedimiento derivativo óptimo para los pacientes con CR manejados con resección y anastomosis.[6]

El objetivo general de este estudio fue comparar la CV, la CF y las complicaciones en pacientes con CR operados de RAB o resección anterior ultrabaja (RAUB) con colostomía de transverso en asa (CTA) frente a ileostomía de protección (IP), en un hospital de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Puebla, México, de 2018 al 2021.

Material y métodos

Estudio comparativo, observacional, transversal, realizado en pacientes con CR intervenidos de RAB o RAUB con CTA o IP en un hospital de tercer nivel del IMSS, entre enero del 2018 y julio del 2021.

De 83 pacientes intervenidos por cirugía de colon y recto, solo 22 cumplieron con los criterios de selección. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de CR de cualquier estadio clínico, con tumor primario resecado completamente, con al menos tres meses de haber sido intervenidos de RAB/RAUB con CTA/IP, a los que no se les ha realizado cierre del estoma. Se excluyeron todos los pacientes intervenidos de urgencia. Se eliminaron los pacientes fallecidos o con expediente incompleto.

Durante el periodo de estudio 83 pacientes con CR fueron intervenidos quirúrgicamente por cualquier procedimiento. Solo 22 fueron operados por RAB/RAUB con estoma de protección, y todos cumplieron con el resto de los criterios de selección.

Los pacientes fueron concentrados en dos grupos: *Grupo 1*: pacientes intervenidos con RAB/RAUB con CTA, y *Grupo 2*: pacientes intervenidos con RAB/RAUB con IP.

Se revisó el expediente clínico para registrar edad, género, comorbilidades (presencia de enfermedades crónico-degenerativas), estadio clínico del CR y días de estancia intrahospitalaria. También, si recibieron valoración por otra especialidad (medicina interna, nefrología, nutrición, cuidados intensivos) y si reingresaron al hospital.

Se aplicaron las siguientes escalas:

1. Escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).[1] Se elaboró en 1982 en Estados Unidos. Consiste en 6 niveles de funcionalidad que van desde el funcionamiento *normal* (ECOG = 0) hasta la *muerte* (ECOG = 5). Utiliza esencialmente dos elementos para la categorización de los pacientes: *capacidad de deambular* y *necesidad de cuidados*. Su confiabilidad se cifra en 0.914.[1,2]

2. Escala Karnofsky. Se desarrolló en 1940 para evaluar la

CF. Evalúa 5 dimensiones: *actividad, capacidad de trabajo, cuidados requeridos, gravedad* y *progresión de la enfermedad* y *necesidad de hospitalización*. Esta escala va de 100 (*salud normal*) a 0 (*muerte*), descendiendo en valores de 10 en 10.1,2 Su cifra de confiabilidad va de 0.89 a 0.96.

3. Escala de Clavien-Dindo. Se desarrolló en 2004 y estratifica las complicaciones posquirúrgicas en función de los recursos médicos requeridos para tratarlas. Las categorías I - II se consideran *leves*, y las III - V son *graves*. La categoría I no requiere manejo farmacológico, quirúrgico, endoscópico ni radiológico, y la V corresponde a la muerte del paciente.[4,5] Su aplicación incluye pacientes mexicanos tratados por CR.[6]

4. Cuestionario *EuroQol 5-dimensional* (EQ-5D). Evalúa CV y se utiliza ampliamente en población general y/o en pacientes con diferentes patologías. El individuo valora su estado de salud en 5 dimensiones: *movilidad, cuidado personal, actividades habituales, dolor/malestar* y *angustia/angustia/depresión*. Cada ítem puntúa 1 si la respuesta es *no tengo problemas*; 2 si es *algunos o moderados problemas*, y 3 si responde *muchos problemas*. Se compone un valor índice entre 1 (mejor estado de salud) y 0 (muerte). Luego, en una escala visual análoga el paciente elige entre 100 (el mejor estado de salud que pueda imaginarse) y 0 (el peor estado de salud que pueda imaginarse).[10] Este cuestionario es utilizado a nivel mundial, incluso en pacientes latinoamericanos portadores de CR.[3,11]

Se evaluó la CF prequirúrgica retrospectivamente con las escalas ECOG y Karnofsky, y un mes después del tratamiento quirúrgico. Las complicaciones quirúrgicas se evaluaron con la escala de Clavien-Dindo. Una vez completada esta información, se aplicó el cuestionario EQ-5D.

Se utilizó estadística descriptiva. Para verificar la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks. Para las comparaciones entre los grupos se utilizaron: *t* de Student para muestras independientes en variables numéricas de distribución normal, Chi cuadrada para variables dicotómicas (sexo, comorbilidades, complicaciones, valoración por otra especialidad y reingreso hospitalario) y *U* de Mann-Whitney para variables numéricas de distribución anormal y variables categóricas. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 23 para Windows.

Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud 2101 del IMSS. Todos los pacientes encuestados firmaron carta de consentimiento informado en la consulta de Cirugía previa a la aplicación de EQ-5D. En todo momento se conservó el anonimato de los participantes y los datos fueron utilizados únicamente con fines científicos.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 22 pacientes con CR quienes fueron intervenidos quirúrgicamente de RAB o RAUB con CTA o IP. Ningún paciente falleció y no se descartó a ningún paciente.

Al comprobar la distribución de las variables numéricas, la prueba de Shapiro-Wilks resultó no significativa para edad (p = 0.065) y estado de salud de EQ-5D (p = 0.255). El valor índice de EQ-5D y los días de estancia hospitalaria reportaron una p = 0.000.

En la población general, la media de edad en el sexo femenino fue de 57 años (máximo 70 y mínimo de 40, con DE: 9.66) y la media en el sexo masculino fue de 60.5 años (máximo 71 y mínimo de 34, con DE: 10.66).

Las características en cuanto a edad, sexo, comorbilidades y estadio clínico de la población en general y por grupos se detallan en el cuadro I. Las comparaciones entre los grupos no resultaron significativas.

Grupo 1. Intervenidos con RAB/RAUB con CTA

Se reclutaron 12 pacientes, con CF prequirúrgica media de 0.83 con la escala de ECOG y de 91.66% con la escala de Karnofsky. La CF posquirúrgica media fue de 1 y de 89.17% con las escalas de ECOG y Karnofsky, respectivamente.

La CV medida con EQ-5D obtuvo un valor índice medio de 0.76, mediana de 67.5 (Shapiro-Wilk p = 0.002), y mediana de estado de salud referido por el paciente de 82.5% (Shapiro-Wilk p = 0.255).

Las complicaciones posquirúrgicas reportadas fueron: 25% con complicaciones grado I (deshidratación, náuseas, emesis, dolor), 58.3% con grado II (sangrado, desequilibrio hidroelectrolítico, nutrición parenteral) y 16.6% con grado III (retracción del estoma, absceso periestomal).

La estancia intrahospitalaria media fue de 10 días (máximo 17, mínimo 5). El 42% de los pacientes recibieron valoración por otra especialidad en el posquirúrgico (Medicina Interna, Nefrología, Nutrición o UCI), un paciente ingresó a UCI por 2 días. El 25% requirieron reingreso hospitalario (por infección de herida quirúrgica y deshidratación, en ese orden de frecuencia).

Cuadro I Distribución de los pacientes por sexo, edad, comorbiidades y estadio clínico tumoral

	n = 22	Grupo 1 *n* = 12	Grupo 2 *n* = 10	*p*
Sexo				
Masculino	54.5%	58.3%	50%	0.696
Femenino	45.5%	41.7%	50%	
Edad	59 años (± 10.13; mín 34, máx 71)	58.5 años (± 10.93; mín 34, máx 71)	59.5 años (± 9.65; mín 40, máx 71)	0.323
Comorbilidades	36.4%	25%	50%	0.225
Estadio clinico				
I	4.5%	8.33%	0%	
IIa	50%	41.66%	60%	
IIb	13.6%	8.33%	20%	0.203
IIIa	13.6%	8.33%	20%	
IIIb	13.6%	25%	0%	
IV	4.5%	8.33%	0%	

Grupo 1: pacientes con resección anterior baja o resección anterior ultrabaja (RAB/RAUB) con colostomía de transverso en asa
Grupo 2: RAB/RAUB con ileostomía de protección
Abreviaturas: ± = Desviación estándar, mín = mínimo, máx = máximo, *n* = número de pacientes

Grupo 2. Intervenidos con RAB/RAUB con IP

Se reclutaron 10 pacientes que presentaron CF prequirúrgica media de 0.8 (escala de ECOG) y de 90% (escala de Karnofsky). La CF posquirúrgica media fue de 1.5 y de 84% con las escalas de ECOG y Karnofsky, respectivamente.

La CV registró valor índice medio de 0.68 y estado de salud medio referido por los pacientes del 74%.

Las complicaciones posquirúrgicas reportadas fueron: el 20% presentó grado I (de Clavien-Dindo) dentro de las cuales se incluyeron nauseas, fiebre, dolor, deshidratación; mientras que el 70% presentó complicaciones grado II (desequilibrio hidroelectrolítico, requerimiento de transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral) y el 10%, grado III (remodelación del estoma por necrosis).

La estancia intrahospitalaria media fue de 11.5 días (máximo 18, mínimo 6).

El 80% de los pacientes requirieron valoración por otra especialidad en el posquirúrgico, y el 50% tuvo reingreso a hospital (por deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico e infección de herida quirúrgica, en orden de frecuencia).

Al comparar la CF prequirúrgica entre ambos grupos con escala de ECOG se obtuvo una $p = 0.923$, y con la de Karnofsky una $p = 0.539$. En la CF posquirúrgica se obtuvo $p = 0.140$ y 0.107 para las ECOG y Karnofsky, respectivamente (figura 1, cuadro II).

De la comparación de la CV posquirúrgica con los valores índice se obtuvo una $p = 0.474$, y con el estado de salud referido por los pacientes una $p = 0.107$ (figura 2).

En el 100% de la muestra existieron complicaciones posquirúrgicas. La comparación de los resultados de la escala de Clavien-Dindo se obtuvo una $p = 0.228$ (figura 3).

La comparación de la estancia hospitalaria entre los grupos arrojó una $p = 0.628$, de valoración por otra especialidad $p = .427$, y de reingreso 0.225.

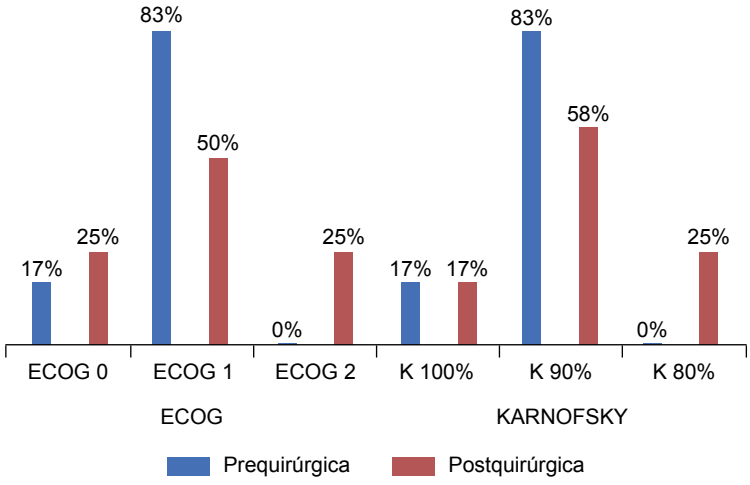
Discusión

El presente estudio compara capacidad funcional, calidad de vida y complicaciones en pacientes con CR manejados con RAB y RAUB con CTA frente a IP.

La edad media de diagnóstico en esta patología en hombres es habitualmente de 68 años y en mujeres de 71 años,[1] aunque en el presente estudio la edad media fue mucho menor. Este trabajo incluye solo pacientes operados con RAB/RAUB con estoma de protección. La mayoría de los pacientes elegibles para estos procedimientos cursan con un estadio clínico menos avanzado, quizá por ello las edades tempranas en este trabajo.

Existe controversia entre qué tipo de estoma es mejor, que optimice la calidad de vida y la funcionalidad en estos pacientes.[6] Se pueden presentar complicaciones que aumentan la estancia intrahospitalaria y disminuyen la

Figura 1 Capacidad funcional prequirúrgica y posquirúrgica de la escala ECOG y Karnofsky de forma comparativa con los pacientes Grupo 1 (con colostomía de transverso en asa) y Grupo 2 (con ileostomía de protección)



Cuadro II Capacidad funcional pre y posquirúrgica comparativa entre ambos grupos (Grupo 1 y Grupo 2)

		Grupo 1	Grupo 2	*p*
Capacidad funcional prequirúrgica				
Escala ECOG	Media	0.83	0.8	0.923
	Mediana	1	1	
Escala Karnofsky	Media	91.66%	90%	0.539
	Mediana	90%	90%	
Capacidad funcional posquirúrgica				
Escala ECOG	Media	1	1.5	0.140
	Mediana	1	1.5	
Escala Karnofsky	Media	89.17%	84%	0.107
	Mediana	90%	80%	

Grupo 1: Pacientes con resección anterior baja o resección anterior ultrabaja (RAB/RAUB) con colostomía de transverso en asa
Grupo 2: Pacientes con RAB/RAUB con ileostomía de protección

Figura 2 Calidad de vida (índice medio y estado de salud medio de EQ-5D) de los pacientes de Grupo 1 (con colostomía de transverso de asa) y Grupo 2 (con ileostomía de protección)

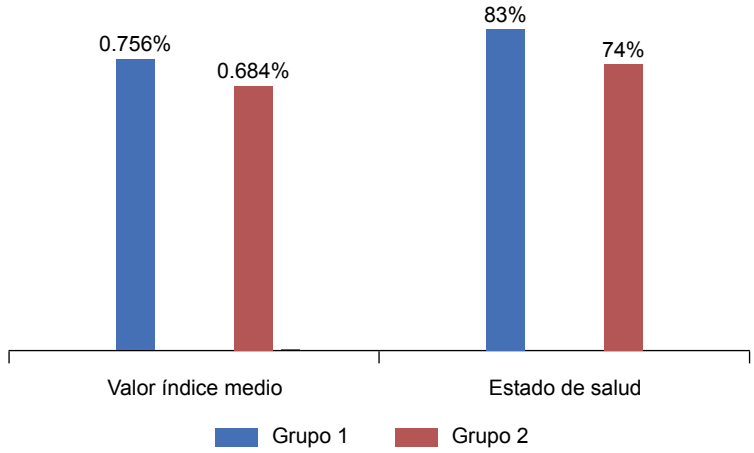
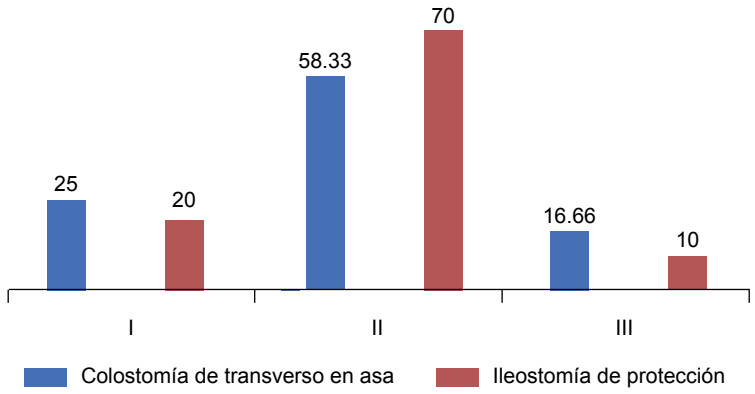


Figura 3 Complicaciones (escala de Clavien-Dindo) en los pacientes del Grupo 1 (con colostomía de transverso en asa) y Grupo 2 (con ileostomía de protección)



CV,[3,7] y que además varían según el segmento intestinal en que se realizan.[12,13,14]

Diversos estudios argumentan las ventajas de la ileostomía de protección en asa sobre la colostomía de transverso en asa,[15,16] mientras que otros no encuentran diferencias significativas.[17] Estudios de metaanálisis sugieren la ventaja de las ileostomías sobre las colostomías.[14,18] Sin embargo, el riesgo de las ileostomías es considerable, ya que presentan complicaciones por el gasto alto del estoma. Se asocian con un 30% de incremento de reingresos hospitalarios y, frecuentemente, deshidratación, por lo que se requiere reanimación hidroelectrolítica.[6,12,19]

En el presente estudio la CF prequirúrgica por ECOG y Karnofsky no registró diferencias significativas entre los intervenidos por CTA y por IP. En el posquirúrgico la CF disminuyó considerablemente en ambos grupos, con ligeras diferencias favorables a la CTA. Lo mismo sucede con la CV que fue ligeramente mejor en pacientes con CTA. Sin embargo, estas diferencias no mostraron significado estadístico.

Por otra parte, los reingresos de los pacientes con IP en este estudio (50%) fueron mucho más que lo esperado en otros reportes (hasta 30%), con el consiguiente riesgo para la función renal.[12] Los pacientes con CTA solo lo requirieron en 25%. Más pacientes con IP requirieron valoración por otras especialidades (80%) que aquellos con CTA (42%).

En este trabajo el 100% de los pacientes presentaron complicaciones, sin importar el tipo de estoma. En su mayoría fueron complicaciones leves (grado I y II), ligeramente menos frecuentes en CTA. Únicamente dos pacientes del grupo de CTA y uno en el grupo de IP requirieron reintervención quirúrgica (grado III).

La estancia hospitalaria fue ligeramente menor en pacientes con CTA, pero sin significado estadístico.

Las ventajas en CV, CF y las complicaciones en los pacientes con CTA no demostraron significancia estadística, pero una muestra más numerosa podría demostrarla. La situación actual de la contingencia por la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 no permitió incrementar el tamaño muestral. El número de cirugías realizadas disminuyó en 2020 y 2021, así como la asistencia de los pacientes a la consulta de seguimiento.

Es importante subrayar que la CV y la CF de los pacientes deben ser una prioridad en la valoración y el manejo de los cirujanos. Se requiere priorizar acciones preventivas y la detección oportuna del CR para mejorar el pronóstico y sobrevida de estos pacientes.

Estudios que cuenten con una muestra mayor son necesarios para comparar los diferentes estomas. También estudios con medidas paliativas que mejoren la efectividad y optimicen la calidad de vida en los pacientes con CR.

Conclusión

Los hallazgos en este trabajo nos permiten concluir que no existen diferencias en CF, CV y complicaciones en pacientes con CR operados por RAB/RAUB con CTA comparados con IP.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Torrecillas-Torres L, Cervantes-Sánchez G, Adame-González I, Bornstein-Quevedo L, Calderillo-Ruiz G, Cárdenas-Cárdenas E, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of colon and rectal cancer in Mexico. Gac Mex Oncol. 2019;18 (4):265-332. Doi: 10.24875/j.gamo.M19000187.
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(Supplement 4):iv22-40. Doi: 10.1093/annonc/mdx224.
3. Gumbau V, García-Armengol J, Salvador-Martínez A, Ivorra P, García-Coret MJ, García-Rodríguez V, et al. Impacto del estoma derivativo en un protocolo de rehabilitación multimodal en cirugía de recto. Cir Esp. 2015;93(1):18-22. Doi: 10.1016/j.ciresp.2014.03.016.
4. Montedori A, Abraha I, Cirocchi R, Sciannameo F. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1). Doi: 10.1002/14651858.CD006878.
5. Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, Heuberger A, Klingler A, Jagoditsch M, et al. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial. Surg (United States). 2016;159 (4):1129-39. Doi: 10.1016/j.surg.2015.11.006.
6. Ali AMA. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy after low and ultralow anterior resection. Int Surg J. 2018;5 (5):1633-9. Doi: 10.18203/2349-2902.isj20181403.
7. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. Br J Surg. 2009;96(5):462-72. Doi: 10.1002/bjs.6594.
8. Nabal M, Pascual A, Llombartc A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. Aten Primaria. 2006;38(SUPPL. 2):21-8. Doi: 10.1157/13094772.
9. Valdivieso MF, Zárate AJ. Calidad de vida en pacientes con cáncer de recto. Rev Médica Clínica Las Condes. 2013;24 (4):716-21. Doi: 10.1016/S0716-8640(13)70211-6.
10. Benson AB, Venook A P, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y, Ciombor KK, et al. Rectal cancer, versión 6.2020. J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(7):807-815. Doi: 10.6004/jnccn.2020.0032.
11. Moreno-B. N, Bocic-A. G, Carrillo-G. K, López-N. S, Abedrapo-M. M, Sanguineti-M. A, et al. Evaluación comparativa en calidad de vida de pacientes con RAUB, RAUBIE vs RAP por cáncer de recto. Informe preliminar. Rev Cir (Mex). 2019;71 (1):22-8. Doi: 10.4067/S2452-45492019000100022.
12. Rhemouga A, Buettner S, Bechstein WO, Woeste G, Schreckenbach T. The association of age with decline in renal function after low anterior resection and loop ileostomy for rectal cancer: a retrospective cohort prognostic factor study. BMC Geriatr. 2021;21(1):1-10. Doi: 10.1186/s12877-020-02001-z.
13. Anderin K, Gustafsson UO, Thorell A, Nygren J. The effect of diverting stoma on long-term morbidity and risk for permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2016;42(6):788-93. Doi: 10.1016/j.ejso.2016.04.001
14. Chen J, Zhang Y, Jiang C, Yu H, Zhang K, Zhang M, et al. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: Evidence from 12 studies. Scand J Gastroenterol. 2013;48(5):556-62. Doi: 10.3109/00365521.2013.779019.
15. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon JL, Parneix M, Saric J. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. World J Surg. 2001;25(3):274-7. Doi: 10.1007/s002680020091.
16. Edwards DP, Leppington-Clarke R, Sexton R, Heald EJ, Moran BJ. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: A prospective randomized clinical trial (Br J Surg 2001; 88: 360-3). Br J Surg. 2002; 89(4):489-501. Doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.208816.x.
17. Sakai Y, Nelson H, Larson D, Maidl L, Young-Fadok T, Ilstrup D. Temporary transverse colostomy vs loop ileostomy in diversion: A case-matched study. Arch Surg. 2001;136(3):338-42. Doi: 10.1001/archsurg.136.3.338.
18. Armendáriz-Rubio P, de Miguel Velasco M, Ortiz Hurtado H. Comparación de colostomías e ileostomías como estomas derivativos tras resección anterior baja. Cir Esp. 2007;81(3): 115-20. Doi: 10.1016/S0009-739X(07)71280-0.
19. Gavriilidis P, Azoulay D, Taflampas P. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. Surg Today. 2019;49(2):108-17. Doi: 10.1007/s00595-018-1708-x

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

Etiología, factores de riesgo e índice de viscosidad sanguíneo total en enfermedad tromboembólica venosa

Ethiology, risk factors and Whole blood viscosity index in thromboembolic venous disease

Miguel Alejandro García-Gómez[1a], Joaquín García-Pérez[1b], María Fernanda Colorado-Cruz[2c], Cinthya Paola López-Burgos[3d], Berenice López-Zamora[3e], Katya Melina León-Pérez[4f], Héctor Antonio Solano-Cruz[2g], María del Pilar Cruz Domínguez[5h], Olga Lidia Vera-Lastra[1i], Gabriela Medina-García[6j]

Resumen

Introducción: la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es causa frecuente de hospitalización y mortalidad. La viscosidad sanguínea participa en la patogénesis de la trombosis.
Objetivo: analizar los factores de riesgo y el índice de viscosidad sanguíneo total (IVTS) en pacientes con ETEV.
Material y métodos: estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico. Grupo 1: casos (pacientes con diagnóstico de ETEV), y grupo 2: controles sin trombosis. Se describieron los factores de riesgo para ETEV y se calculó el IVTS a partir de proteínas totales y hematocrito. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial con prueba de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher, *U* de Mann Whitney, análisis de regresión logística bivariado y multivariado.
Resultados: incluimos 146 pacientes y 148 controles, edad 46.3 ± 17.7 frente a 58 ± 18.2 años, de ambos sexos, femenino (65.1%). La etiología más frecuente fue la neoplásica (23.3%), seguida de la enfermedad con riesgo cardiovascular (17.8%). Los factores de riesgo independientes para ETEV fueron: edad, enfermedad renal crónica, presencia de hepatopatía o neoplasia sólida. El IVTS fue similar en los pacientes con ETEV que en aquellos sin trombosis. Se encontró asociación de la presencia de trombosis venosa profunda y enfermedades con riesgo cardiovascular (p = 0.040).
Conclusiones: la presencia de ERC, hepatopatía y neoplasia sólida son factores de riesgo independientes para ETEV. El IVTS es un instrumento diagnóstico sencillo y rápido en la evaluación de los pacientes con ETEV.

Abstract

Backround: Venous thromboembolic disease (VTED) is a frequent cause of hospitalization and mortality. Whole blood viscosity (WBV) participates in the pathogenesis of thrombosis.
Objective: To identify the most frequent etiologies and their association with WBV index (WBVI) in hospitalized patients with VTED.
Material and methods: Observational, cross-sectional, retrospective, analytical study, Group 1: cases (patients diagnosed with VTED) and Group 2: controls without thrombosis. Risk factors for VTED were described and WBVI was calculated from total proteins and hematocrit. Descriptive and inferential statistics were used with Chi-squared test, Fisher's exact test, Mann Whitney *U* test, bivariate and multivariate logistic regression analysis.
Results: We included 146 patients and 148 controls, age 46.3 ±17.7 vs. 58 ± 18.2 years, of both sexes (female, 65.1%). The most frequent etiology was neoplastic (23.3%), followed by diseases with cardiovascular risk (17.8%). Independent risk factors for VTED were age, chronic kidney disease, presence of liver disease or solid neoplasia. WBVI was similar in patients with VTED as in those without thrombosis. We found an association of the presence of deep vein thrombosis and diseases with cardiovascular risk (p = 0.040).
Conclusions: The presence of chronic kidney disease, liver disease, and solid neoplasia are independent risk factors for VTED. The WBVI is a simple and rapid diagnostic tool in the evaluation of patients with VTED.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México
[2]Universidad Veracruzana, Campus Veracruz, Facultad de Medicina. Veracruz, Veracruz, México
[3]Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Facultad de Medicina. Villahermosa, Tabasco, México

De la adscripción 4 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0003-0440-0717[a], 0000-0002-7724-501X[b], 0000-0001-9942-138X[c], 0000-0002-0308-2975[d], 0000-0003-1917-1240[e], 0000-0003-2810-1949[f], 0000-0001-6492-8324[g], 0000-0002-7118-9395[h], 0000-0002-8729-9775[i], 0000-0002-5891-8653[j]

Palabras clave	Keywords
Viscosidad Sanguínea	Blood Viscosity
Trombosis de la Vena	Venous Thrombosis
Enfermedades Autoinmunes	Autoimmune Diseases
Embolia Pulmonar	Pulmonary Embolism

Fecha de recibido: 28/03/2022 **Fecha de aceptado**: 07/09/2022

Comunicación con:
Gabriela Medina García
dragabymedina@yahoo.com.mx
55 5724 5900, extensión 23015

Cómo citar este artículo: García-Gómez MA, García-Pérez J, Colorado-Cruz MF, López-Burgos CP, López-Zamora B, León-Pérez KM *et al.* Etiología, factores de riesgo e Índice de viscosidad sanguíneo total en enfermedad tromboembólica venosa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):140-6.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP). Usualmente ambas entidades están relacionadas, aunque en ocasiones no se logra demostrar la trombosis periferica o abdominal precipitantes, aun después de una búsqueda exaustiva. Esta enfermedad ocupa el tercer lugar de discapacidad y es causante del deterioro en la calidad de vida de origen cardiovascular, por detrás del infarto del miocardio y la enfermedad vascular cerebral.[1,2] Es responsable del 5 al 10% de las muertes en pacientes hospitalizados, y es la causa de muerte intrahospitalaria prevenible más frecuente.[3] La ETEV es un problema crítico de salud mundial, en México es una de las primeras causas de mortalidad, ocasionando de 400, 000 a 500,000 defunciones al año; sin embargo, son escasos los reportes que estudian a pacientes con esta patología.[4] El proceso fisiopatogénico de la trombosis involucra la *tríada de Virchow*: estasis sanguínea, daño endotelial y estado de hipercoagulabilidad.[5]

Con respecto al índice de viscosidad total sanguíneo, la sangre en su totalidad es un fluido *no newtoniano*, cuya viscosidad depende de la velocidad de cizallamiento, que, a bajas tasas, provoca agregación de las células, aumentando la viscosidad. Por lo tanto, la viscosidad sanguínea es un determinante esencial en el adecuado funcionamiento endotelial.[6,7] Los elementos que contribuyen a la viscosidad sanguínea total (VST) son: la viscosidad plasmática, la concentración de células sanguíneas, la deformación y la agregación de glóbulos rojos.[8] El hematocrito y la concentración total de proteínas plasmáticas contribuyen con los niveles del índice de viscosidad sanguínea total.[9] La VST participa en la formación de aterosclerosis, influyendo en factores de riesgo cardiovasculares y, por lo tanto, en la patogénesis de la trombosis.[10] La importancia clínica del índice de viscosidad total sanguínea (IVTS), radica en su participación en contribuir a complicaciones de enfermedades, como la enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, diabetes mellitus, entre otras.[11,12] Anteriormente se ha demostrado que los pacientes en la fase aguda de TVP mostraron mayor VST, IVTS y agregación de glóbulos rojos, a diferencia de los controles.[13] La participación del IVTS en pacientes con ETEV no ha sido evaluada, además de que la información sobre la etiología de la ETEV en México es limitada. Por tanto, el objetivo de este estudio fue identificar las etiologías más frecuentes, los factores de riesgo y describir el IVTS en pacientes hospitalizados con ETEV.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico, de casos y controles, en el servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los pacientes estudiados fueron aquellos hospitalizados durante el periodo comprendido de enero de 2015 hasta mayo de 2022. Se dividieron en dos grupos: el grupo 1 estuvo conformado por 146 pacientes con diagnóstico de ETEV, el cual fue confirmado a su ingreso, o durante el curso de su internamiento, por estudios de imagen (ultrasonido, venografía, angiotomografía pulmonar o gammagrama de ventilación-perfusión o tomografía de cráneo), de ambos sexos, de 17 años o mayores. Se excluyeron los pacientes que no contaran con un diagnóstico etiopatológico a su alta del servicio o durante su seguimiento ambulatorio, con diagnóstico previo de trombofilia, que se encontraran bajo tratamiento antiagregante o anticoagulante previo al cuadro de trombosis, y con falta de determinación de hematocrito y proteínas totales al momento del diagnóstico en el expediente clínico, físico o electrónico. Con fines de comparación se incluyó un segundo grupo de 148 pacientes hospitalizados, sin antecedentes ni diagnóstico de egreso de trombosis.

Se determinó la etiología de la ETEV , los factores de riesgo y el IVTS. El IVTS se calculó a partir de la siguiente fórmula: IVTS = *0.12 x Hto + 0.17 (PT (g/L) - 2.07)*, la cual estima la viscosidad sanguínea a un nivel de cizallamiento de 208 s-1, es decir, una alta tasa de cizallamiento.[8,9] Estos datos se obtuvieron al momento del ingreso hospitalario. Se registró la presencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como: obesidad, diabetes e hipertensión arterial, así como enfermedad renal crónica, hepatopatía y presencia de neoplasia sólida o hematológica, como factores de riesgo para trombosis venosa. En el grupo con trombosis adicionalmente se catalogó a los pacientes con enfermedades con riesgo cardiovascular, así como a aquellos con obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica. El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud, y fue registrado y aprobado por el Comité Local de Ética y de Investigación en Salud, con número de registro R-2020-3501-184.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con determinación de medias y desviación estándar, mediana con percentil 25 y 75, prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de los datos, estadística inferencial con prueba de Chi cuadrada, prueba *t* de student o *U* de Mann Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos, y análisis de regresión logística bivariado y multivariado. Se tomó como estadísticamente significativo un nivel de $p < 0.05$. Los datos registrados se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 25.0.

Resultados

Se incluyeron 146 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de evento trombótico venoso, incluyendo trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, y 148 controles sin trombosis. La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino (65.1%) y carecían de evento trombótico previo (86.3%). Con respecto a las comorbilidades, en el grupo 1 predominó la obesidad (28.8%), seguida de la hipertensión arterial sistémica (26%). Un total de 19 pacientes (13%) contaron con antecedente de enfermedad autoinmune, siendo el más común el lupus eritema-

Cuadro I Características clínicas y bioquímicas de pacientes con y sin trombosis

	Grupo 1 (*n* = 146)	Grupo 2 (*n* = 148)	*p*
Variable	*n* (%)	*n* (%)	
Edad actual (años)*	46.3 (± 17.7)	58 (± 18.2)	**0.001**
Género			
Femenino	95 (65.1)	96 (64)	N/S
Masculino	51 (34.9)	52 (35)	
Enfermedad trombótica previa	126 (86.3)		N/S
Ausente	1 (0.7)		
EP	16 (11.0)		
TVP	3 (2.1)		
Trombosis de senos venosos cerebrales	4 (2.7)		
IMC (kg/m^2)*	27.6 (± 6.5)	25.78 (22.6 - 28.9)	N/S
Obesidad	42 (28.8)*	28 (18.9)	**0.04***
Hipertensión arterial sistémica	38 (26.0)	51 (34.5)	N/S
Diabetes mellitus	25 (17.1)	37 (25)	N/S
Enfermedad renal crónica	12 (8.2)	24 (16.2)*	**0.03***
Hepatopatía	3 (2.1)	20 (13.5)*	**0.001***
Cardiopatía	9 (6.2)	8 (5.4)	N/S
Endocrinopatía	10 (6.8)	9 (6)	N/S
Neoplasia	10 (6.8)	32 (21.6)*	**0.001***
Neoplasia hematológica	8 (5.5)	14 (9.5)	N/S
Antecedente de enfermedad autoinmune	19 (13)	2 (0.7)	N/S
LES	15 (10.2)	0 (0)	
AR	1 (0.68)	0 (0)	
PTI	1 (0.68)	2 (1.4)	
AHAI	1 (0.68)	0 (0)	
GPA	1 (0.68)	0 (0)	
Hemoglobina (g/dL) **	11.9 (10.1 - 14.1)	13.2 (10.3 - 15)	N/S
Hematocrito (%) **	37.5 (31.6 - 43.9)	39.4 (31 - 45.8)	N/S
Leucocitos (cel/mm3) **	8600 (5975 - 11750)	7800 (6077 - 10225)	N/S
Plaquetas (cel/mm3) **	234000 (154750 - 314750)	230500 (172000 - 293750)	N/S
Proteínas totales (g/L) **	57 (52 - 64.2)	58 (48 - 68.7)	N/S
IVTS **	14 ± 2.1	13.8 ± 3	0.06

EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; EVC: enfermedad vascular cerebral isquémica; IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido; AR: artritis reumatoide; PTI: púrpura trombocitopénica autoinmune; AHAI: anemia hemolítica autoinmune; GPA: granulomatosis con poliangeítis; IVTS: índice de viscosidad total sanguíneo
N/S: $p > 0.005$
* Media ± desviación estándar
** Mediana y percentil 25-75
*** Rango intercuartil

toso sistémico (LES) en el 10.2% de los casos. En el grupo de controles se encontró con mayor frecuencia la presencia de neoplasia, enfermedad renal crónica y hepatopatía, que en el de los pacientes con ETEV (grupo 1) (cuadro I).

La mediana del hematocrito fue de 37.5% (rango 31.6% - 43.9%) y la media de las proteínas totales de 58 g/dL (± 10.4 g/L). La media del IVTS no alcanzó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (cuadro I).

En la mayoría de los pacientes el evento trombótico correspondió a trombosis venosa profunda (TVP) (57.2%), y en segundo lugar a embolia pulmonar (EP) (45.2%). Un 4.1% de los pacientes contaron con trombosis en sitios poco comunes (vena porta, vena cava superior o inferior, etcétera), de los cuales, el 50% fueron diagnosticados con neoplasia y el otro 50% con etiología multifactorial trombótica. Los vasos sanguíneos más afectados fueron la vena femoral (28.8%), la arteria pulmonar (23.3%) y la vena iliofemoral (13.0%) (cuadro II).

Cuadro II Características de los eventos trombóticos en grupo con ETEV (*n* = 146)

Variable	*n* (%)
Tipo de trombosis	
TVP	84 (57.5)
EP	66 (45.2)
TVP + EP	13 (8.9)
EVC isquémico	4 (2.7)
Trombosis en otros sitios	6 (4.1)
Método diagnóstico	
Angio-TAC	58 (39.7)
USG de miembros pélvicos	85 (58.2)
TAC de cráneo	3 (2.1)
Sitio de trombosis	
Arteria pulmonar	34 (23.3)
Arteria lobar	5 (3.4)
Arterias segmentarias	14 (9.6)
Vena femoral	42 (28.8)
Vena iliofemoral	19 (13)
Vena poplítea	10 (6.8)
Vena safena	6 (4.1)
Vena tibial	6 (4.1)
Vena cava inferior o superior	2 (1.4)
Senos venosos cerebrales	4 (2.7)

TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; EVC: enfermedad vascular cerebral isquémica; TAC: tomografía axial computada; USG: ultrasonido

En la totalidad de los pacientes la etiología más frecuente, identificada y diagnosticada durante el internamiento y causante de evento trombótico de hospitalización fue la neoplásica (23.3%), seguida de la enfermedad con riesgo cardiovascular (17.8%), la cirugía reciente (8.9%) y la obesidad (8.9%). Los pacientes con diagnósticos autoinmunes reumatológicos (13%) ya contaban con diagnóstico previo, sin eventos trombóticos previos y se detectaron con síndrome antifosfolípido primario (SAF) *de novo* a cuatro pacientes (2.7%).

El análisis bivariado mostró que la obesidad se asoció con una razón de momios (OR) de 3.9, $p = 0.04$, mientras que la hepatopatía y la neoplasia sólida con un riesgo para trombosis de 13.3 y 13.09, respectivamente, $p = 0.001$. Sin embargo, en el modelo multivariado los factores de riesgo independiente para trombosis fueron la edad, la enfermedad renal crónica (ERC), la hepatopatía y la neoplasia sólida (cuadro III).

Encontramos una asociación entre la presencia de TVP y las enfermedades con riesgo cardiovascular, que fueron obesidad, diabetes, hipertensión arterial y ERC ($p = 0.040$). El resto de las comorbilidades no se asociaron con TVP.

Al efectuar un subanálisis, en el grupo con trombosis se encontró un IVTS mayor en pacientes con obesidad 14.5 ± 2.2 frente a 13.7± 2 ($p = 0.04$) que en aquellos sin obesidad. No hubo diferencias del IVTS en pacientes con ETEV agrupados como con y sin riesgo cardiovascular.

Discusión

En el presente estudio encontramos que los factores de riesgo independientes para ETEV son: la edad, la enfermedad renal crónica, la presencia de hepatopatía o la neoplasia sólida. El IVTS fue similar en los pacientes con ETEV que en aquellos sin trombosis, lo cual es un reflejo de la presencia de factores de riesgo en nuestra población, siendo discretamente mayor en los pacientes con obesidad y ETEV, así como asociación entre la presencia de TVP en pacientes con enfermedades con riesgo cardiovascular.

Encontramos en el análisis inicial que la obesidad, la hepatopatía y la neoplasia sólida se asocian con el riesgo de trombosis. Estos factores han sido previamente descritos, tales como que la obesidad es un factor de riesgo para presentar embolia pulmonar, mismo que se asemeja a lo informado en una gran cohorte seguida por 10 años con 6 millones de participantes en Estados Unidos, en la que se reflejó el impacto que tiene esta variable en la prevalencia de la embolia pulmonar.[14] Respecto a los factores de riesgo independiente para ETEV encontramos: la edad, la

Cuadro III Factores de riesgo asociados a trombosis

	Analisis bivariado			Analisis multivariado	
Factor	Grupo 1	Grupo 2	*p*	OR (IC95%)	*p*
Edad				1.03 (1.01 – 1.04)	0.001*
Obesidad	42	28	0.04*	0.68 (0.372 – 1.26)	0.230
Hipertensión arterial	38	51	0.011[x]	1.034 (0.556 – 1.92)	0.915
Diabetes mellitus	25	37	0.009	1.30 (0.66 – 2.59)	0.400
Neoplasia sólida	10	32	0.001*	3.38 (1.41 – 8.06)	0.006*
Neoplasia hematológica	8	14	0.195	1.17 (0.40 – 3.40)	0.774
Cardiopatía	9	8	0.078		
Enfermedad renal crónica	12	24	0.003*	2.85 (1.26 – 6.43)	0.012*
Hepatopatía	3	20	0.001*	10.28 (2.86 – 36.94)	0.001*

*Prueba estadísticamente significativa ($p < 0.05$)
OR: riesgo

hepatopatía, la ERC y la neoplasia sólida. Un estudio prospectivo de 85 pacientes hospitalizados con enfermedad hepática crónica descompensada reportó TVP en el 7%, lo cual sugiere que la severidad de la enfermedad modula el riesgo de trombosis.[15] En otro estudio de 99,444 casos de ETEV y 496,872 controles hospitalizados, reportó un riesgo incrementado de ETEV con un OR de 1.74 en pacientes con cirrosis.[16] Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en nuestro estudio, donde la presencia de hepatopatía se relacionó con un riesgo significativo de presentar trombosis.

Con respecto a la ERC, Wattanakit *et al.* describieron que una tasa de filtración glomerular levemente disminuida y tener ERC fueron factores de riesgo independientes para TVP. Los pacientes con ERC tuvieron el doble de riesgo de trombosis que los pacientes con función renal normal.[17] En nuestro estudio la ERC incrementó el riesgo de trombosis (OR: 2.8).

Nuestros resultados respaldan los hallazgos de estudios previos en cuanto a la etiología de la enfermedad tromboembólica. Cote *et al.*[18] usaron el Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica (RIETE) con el que compararon los resultados de TVP en miembro superior e inferior, respecto a este último encontraron que el factor más frecuente fue la inmovilización mayor a cuatro días, así como tener neoplasia activa; resultado que coincide parcialmente con lo mostrado en esta investigación donde predominó la neoplasia y las enfermedades con riesgo cardiovascular.

Respecto a la media del IVTS, esta fue menor a la publicada por Cekirdekci y Bugan,[19] que fue de 21 en pacientes con angina microvascular y de 18.3 en enfermedad arterial coronaria, dicha diferencia podría deberse a que la población en su estudio contaba con enfermedades cardiovasculares. Por su parte, Han J *et al.*[20] aplicaron el índice en pacientes con carcinoma hepatocelular y metástasis, encontrando que el IVTS era mayor (16.7) en estadios avanzados de la enfermedad. Esta variabilidad depende de la patología de base, así como de la presencia de múltiples factores de riesgo, incluyendo los cardiovasculares.[9] En nuestro estudio, los valores de IVTS fueron similares en los casos y los pacientes del grupo control, lo que puede estar relacionado con los factores de riesgo de nuestra población, los cuales a futuro podrían desarrollar un evento de trombosis.

Demostramos que los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica) cuentan con un IVTS ligeramente mayor. Un estudio llevado a cabo en Francia mostró correlación significativa entre todos los grados de obesidad y el valor de este índice, con incremento directamente proporcional.[21]

Respecto a la asociación entre la TVP y las enfermedades con factores de riesgo cardiovascular, aunque la ETEV comprende tanto la TVP y la EP, algunos autores han demostrado casos de EP aislada. Palareti *et al.*[2] mostraron que el 20% de los pacientes con ETEV tuvieron EP aislada sin ningún signo de TVP en miembros inferiores.

Otros autores también han demostrado la relación entre TVP y síndrome metabólico, que incluye factores de riesgo establecidos para aterosclerosis, como obesidad, hiperlipidemia, hipertensión e hiperglucemia.[22]

La edad promedio de presentación de la enfermedad tromboembólica en este trabajo se ubicó entre la quinta y la séptima década de la vida, predominando en las mujeres. Estas características concuerdan con los datos obtenidos por Naess *et al.*[23] en los que se encontró una mayor incidencia en personas mayores de 40 años.

En Estados Unidos se realizó un estudio similar al nuestro en pacientes con trombosis, sin embargo, difiere en que se analizó población pediátrica. En ese estudio se reportó que los sitios más frecuentes de trombosis fueron la vena ilíaca y la femoral,[24] lo cual es semejante a nuestros hallazgos, donde el sitio más común de trombosis fue la vena femoral. Si bien se observó la presencia de trombosis en pacientes con enfermedades autoinmunes, esta se presentó en baja frecuencia con relación al total. Por su parte, Kokosi *et al.*[25] y Ahlehoff *et al.*[26], mencionan que los pacientes con LES y SAF tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

En la práctica clínica rutinaria la utilización del IVTS no es frecuente, probablemente debido al poco conocimiento que tiene el personal de salud al respecto, sin embargo, consideramos que es una buena propuesta para valorar integralmente a los pacientes hospitalizados y valorar su riesgo de trombosis para aplicar medidas preventivas. En general, las medidas profilácticas son: deambulación temprana en pacientes hospitalizados, uso de medias antiembólicas o vendaje elástico en las piernas, así como la revisión del pulso en estos pacientes.[27] Las guías de la Sociedad Americana de Hematología sugieren el uso de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux en pacientes hospitalizados críticamente enfermos. Se prefiere el uso de heparina de bajo peso molecular o fondaparinux sobre la no fraccionada.[28]

Dentro de las limitaciones del estudio identificamos un tamaño de muestra menor en comparación con otras investigaciones similares, al igual que la presencia de un posible sesgo de información por el diseño retrospectivo.

Por otro lado, entre las fortalezas destacamos que no existe un estudio similar realizado en México. El IVTS podría ser un parámetro para iniciar profilaxis antitrombótica en aquellos individuos que cuenten con factores de riesgo identificados y/o con un IVTS aumentado. Los datos obtenidos podrían aplicarse en un estudio prospectivo, a fin de dar seguimiento a los pacientes con trombosis arterial y venosa.

Conclusiones

La presencia de ERC, hepatopatía y neoplasia sólida son factores de riesgo independientes para ETEV. El IVTS es un instrumento sencillo y rápido en la evaluación de los pacientes con ETEV, mientras que en pacientes sin trombosis refleja la presencia de factores de riesgo en nuestra población, siendo mayor este índice en pacientes con enfermedades con riesgo cardiovascular. La detección temprana de los factores de riesgo en conjunto con el IVTS favorecen la correcta toma de decisiones en el manejo de estos pacientes en cualquier nivel de atención.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Palareti G, Antonucci E, Dentali F, Mastroiacovo D, Mumoli N, Pengo V, et al. Patients with isolated pulmonary embolism in comparison to those with deep venous thrombosis. Differences in characteristics and clinical evolution. Eur J Intern Med [Internet]. 2019;69:64-70. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.023
3. Majluf-Cruz A. La enfermedad tromboembólica venosa en el IMSS y en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49 (4):349-352.
4. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. México; Secretaría de Salud: 2010.
5. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(5-6):449-54. doi: 10.1159/000083844.
6. Radulescu VC, D›Orazio JA. Venous Thromboembolic Disease in Children and Adolescents. Adv Exp Med Biol. 2017; 906:149-65. doi: 10.1007/5584_2016_113.
7. Taco-Vasquez ED, Barrera F, Serrano-Duenas M, Jimenez E, Rocuts A, Riveros Perez E. Association between Blood Viscosity and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Arterial Hypertension in a High-Altitude Setting. Cureus. 2019 Jan 21;11(1): e3925. doi: 10.7759/cureus.3925.
8. Senturk B, Akdeniz B, Yilmaz MB, Ozcan Kahraman B, Acar B, Uslu S, et al. Whole blood viscosity in systemic sclerosis: a potential biomarker of pulmonary hypertension? Clin Rheumatol. 2020;39(1):49-56.
9. De Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. Circulation. 1990;81(1):107-17. http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.81.1.107
10. Ekizler FA, Cay S, Tak BT, Kanat S, Kafes H, Cetin EHO, et al. Usefulness of the whole blood viscosity to predict stent thrombosis in ST-elevation myocardial infarction. Biomark Med. 2019 Oct;13(15):1307-1320. doi: 10.2217/bmm-2019-0246.
11. Ozcan Cetin EH, Cetin MS, Çağlı K, Temizhan A, Özbay MB, Ediboglu E, et al. The association of estimated whole blood viscosity with hemodynamic parameters and prognosis in patients with heart failure. Biomark Med. 2019 Feb;13(2):69-82. doi: 10.2217/bmm-2018-0309.

12. Naghedi-Baghdar H, Nazari SM, Taghipour A, Nematy M, Shokri S, Mehri MR, et al. Effect of diet on blood viscosity in healthy humans: a systematic review. Electron Physician. 2018 Mar 25;10(3):6563-6570. doi: 10.19082/6563.
13. Shin DW, Gu JY, Kim JS, Jung JS, Shin DY, Koh Y, et al. Increased plasma viscosity in plasma cell dyscrasia and whole blood viscosity in polycythemia vera. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;70(1):59-67. doi: 10.3233/CH-170304.
14. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. Respir Investig. 2019;57(4):376-379.
15. Roberts LN, Bernal W. Incidence of bleeding and thrombosis in patients with liver disease. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2020;46(6):656-64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1714205
16. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study.Am J Gastroenterol 2009;104(01):96-10
17. Wattanakit K, Cushrnan M, Stehman-Breen C. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. J Vasc Surg 2009;49(1):273. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.11.117
18. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, Muñoz FJ, et al. Comparisons between upper and lower extremity deep vein thrombosis: A review of the RIETE registry. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(7):748-54. doi.org/10.1177/1076029616663847
19. Cekirdekci EI, Bugan B. Whole blood viscosity in microvascular angina and coronary artery disease: Significance and utility. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2020;39(1):17-23. doi.org/10.1016/j.repce.2019.04.001
20. Han JW, Sung PS, Jang JW, Choi JY, Yoon SK. Whole blood viscosity is associated with extrahepatic metastases and survival in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2021;16(12):e0260311. doi.org/10.1371/journal.pone.0260311
21. Guiraudou M, Varlet-Marie E, Raynaud de Mauverger E, Brun JF. Obesity-related increase in whole blood viscosity includes different profiles according to fat localization. Clin Hemorheol Microcirc. 2013;55(1):63-73. doi: 10.3233/CH-131690.
22. Franchini M, Mannucci PM. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? Eur J Intern Med. 2008;19 (7):476-81. doi: 10.1016/j.ejim.2007.10.019.
23. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost. 2007 Apr;5(4):692-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450. x.
24. Spentzouris G, Gasparis A, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Natural history of deep vein thrombosis in children. Phlebology. 2015 Jul;30(6):412-7. doi: 10.1177/0268355514536154.
25. Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. Clin Chest Med. 2019 Sep;40(3):519-529. doi: 10.1016/j.ccm.2019.06.001.
26. Ahlehoff O, Wu JJ, Raunsø J, Kristensen SL, Khalid U, Kofoed K, Gislason G. Cutaneous lupus erythematosus and the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. Lupus. 2017 Nov;26(13): 1435-1439.
27. Torres-Salgado NA, Torres-Salgado A. Factores de riesgo para trombosis en pacientes hospitalizados. ¿Qué pacientes deben manejarse con profilaxis anticoagulante?. Rev Mex Angiol. 2012;40(1):14-25.
28. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018;2(22):3198-3225. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954.

▲*Continuación de adscripciones de los autores*
[4]Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina. Puebla, Puebla, México
[5]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Dirección de Educación e Investigación en Salud. Ciudad de México, México
[6]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en Enfermedades Hemato-oncológicas. Ciudad de México, México

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

Cognición en médicos residentes con y sin ansiedad en un hospital formador de especialistas

Cognition in medical residents with and without anxiety in a specialist training hospital

Janeth Ramírez-Mendoza[1a], Arturo García-Galicia[1b], Alejandra Aréchiga-Santamaría[2c], Álvaro José Montiel-Jarquín[2d], Ingrid Jiménez-Luna[1e], Sandra Maldonado-Castañeda[3f], Jorge Loría-Castellanos[4g]

Resumen

Introducción: el médico residente desempeña un papel importante en la atención a la salud de los pacientes.
Objetivo: comparar la cognición de médicos residentes con y sin ansiedad en un hospital formador de especialistas.
Material y métodos: estudio comparativo, prospectivo, transversal, en médicos residentes de cualquier grado y especialidad, que firmaron consentimiento informado. Se excluyeron aquellos con diagnóstico de alteración cognitiva y se eliminaron los que no completaron las pruebas realizadas. Se aplicaron *AMAS-A* para evaluar ansiedad y *NEUROPSI: Atención y memoria* para características cognitivas. Se utilizaron *U* de Mann-Whitney, y *rho* de Spearman. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$.
Resultados: se evaluaron 155 residentes, 55.5% hombres, edad media 32.4 años. Medicina Interna fue la especialidad predominante (25.2%). Se identificó ansiedad en el 94.19% de los residentes. Predominaron los dominios *Atención y memoria* en clasificación normal (38.7%), *Memoria* en normal-alto (34.2%) y *Atención y funciones ejecutivas* en alteración severa (32.3%). *Memoria* mostró diferencia significativa entre residentes con y sin ansiedad ($p = 0.015$). Las correlaciones de *Atención y funciones ejecutivas-Ansiedad fisiológica* ($r = -0.21$, $p = 0.009$) y *Atención y memoria-Preocupación social* ($r = -0.268$, $p = 0.001$) resultaron significativas.
Conclusiones: el porcentaje de ansiedad y alteraciones cognitivas en residentes es alto. La ansiedad afecta decisivamente la capacidad de memoria en estos médicos.

Abstract

Background: The resident doctor plays an important role in people›s health care.
Objective: To compare the cognition of medical residents with/without anxiety in a specialist training hospital.
Material and methods: Comparative, prospective, cross-sectional study. Medical residents of any grade and specialty were included, who signed informed consent. Those with a diagnosis of cognitive impairment were excluded, and who did not complete the tests were eliminated. *AMAS-A* test was applied to assess anxiety and *NEUROPSI: Attention and memory* test for cognitive characteristics. Mann-Whitney›s *U* and Spearman›s rho were used, $p \leq 0.05$ was considered significant.
Results: 155 residents were evaluated, 55.5% men, mean age 32.4 years. Internal Medicine was the predominant specialty (25.2%). AMAS-A identified 94.19% residents with anxiety. NEUROPSI reported *Attention and memory* domain (38.7%) in normal classification, *Memory* (34.2%) in high normal, and *Attention and executive functions* (32.3%) in severe alteration as predominant assessments. Only *Memory* showed a significant difference between residents *with and without anxiety* ($p = 0.015$). *Attention and executive functions-Physiological anxiety* ($r = -0.21$, p=0.009) and *Attention and memory-Social concern* ($r = -0.268$, $p = 0.001$) correlations were significant.
Conclusions: The percentage of anxiety and cognitive alterations in residents physicians is high. Anxiety decisively affects memory capacity in these medical doctors.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”, Hospital de Especialidades de Puebla, Dirección de Educación e Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México
[2]Centro de Atención Integral GARE, Servicio de Psicología Infantil. Puebla, Puebla, México
[3]Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Facultad de Medicina. Puebla, Puebla, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Coordinación de Proyectos Especiales en Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2964-3344[a], 0000-0003-2535-4967[b], 0000-0002-1201-4632[c], 0000-0003-0531-9611[d], 0000-0003-0357-7828[e], 0000-0002-6409-4224[f], 0000-0001-9269-0034[g]

Palabras clave
Trastornos Mentales
Ansiedad
Competencia Mental
Pruebas de Memoria y Aprendizaje
Disfunción Cognitiva

Keywords
Mental Disorders
Anxiety
Mental Competency
Memory and Learning Tests
Cognitive Dysfunction

Fecha de recibido: 16/06/2022

Fecha de aceptado: 30/08/2022

Comunicación con:
Arturo García Galicia
neurogarciagalicia@yahoo.com.mx
222 2424 520, extensión 61324

Cómo citar este artículo: Ramírez-Mendoza J, García-Galicia A, Aréchiga-Santamaría A, Montiel-Jarquín AJ, Jiménez-Luna I, Maldonado-Castañeda S *et al.* Cognición en médicos residentes con y sin ansiedad en un hospital formador de especialistas Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):147-54.

Introducción

Los cursos de especialización médica tienen una duración de 3 o 4 años dependiendo de la especialidad, y de 2 años más si es una subespecialización.[1] En cualquier caso, el residente cumple con labores asistenciales, educativas, administrativas y laborales en horarios superiores a las 8 horas, además de 2 o 3 horarios especiales a la semana para prácticas clínicas complementarias (coloquialmente llamadas *guardias*).[2] Estas actividades corresponden con un programa académico universitario y un programa operativo global en la institución asistencial sede del curso.[1,2]

Este periodo se fundamenta en la Ley General de Salud, la Norma Oficial Mexicana de Residencias Médicas y Cursos de Especialización, además de las normas y reglamentos de la universidad que avala el curso y la institución asistencial sede.[1]

Además de capacitarse integralmente como especialistas, los residentes cumplen un papel muy importante en la atención a la salud de los pacientes en las unidades médicas.[2,3]

Resulta indispensable que las condiciones de trabajo permitan a los médicos residentes un óptimo desempeño académico y asistencial conservando su estado de salud física y mental.[3]

El médico residente también debe aprender a gestionar el conocimiento científico para optimizar la atención a la salud de los individuos con actitud humanista. Debe adaptarse a un mundo ultratecnologizado y cambiante, desde una visión e identidad propias.[4]

Desde el primer año de la residencia se enfrenta a nuevas responsabilidades y sobrecarga de trabajo físico e intelectual.[3,4] También a situaciones como: cambio de domicilio, abandono del núcleo familiar, reducción drástica de la vida social y modificaciones radicales en sus relaciones afectivas.[4] Todo esto ocasiona crisis emocionales que pueden afectar el desarrollo cognitivo.[3,4]

Las funciones cognitivas comprenden la habilidad de aprender y recordar información, organizar actividades y conocimientos, así como planear y resolver problemas. Así mismo, incluyen la capacidad de concentración, de mantener y distribuir correctamente la atención, de entender y utilizar adecuadamente el lenguaje, además de adaptación y trabajo en equipo.[5]

La función cognitiva que más frecuentemente se afecta en situaciones de estrés es la memoria. Por el contrario, las habilidades cognitivas que menos se afectan son la inteligencia y la atención.[6]

La ansiedad es un estado displacentero caracterizado por una combinación de experiencias y cambios fisiológicos con sentimientos de intranquilidad, tensión y aprehensión. Es un reflejo de la conciencia a un peligro o anhelo real o ficticio contra el rendimiento y la salud, que puede llegar a constituir un trastorno que comprende la ansiedad social y el pánico.[7]

Las características cognitivas y la ansiedad que se presentan en médicos residentes se influyen mutuamente.[8] Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue comparar las características cognitivas de los médicos residentes con y sin ansiedad en un hospital formador de especialistas.

Material y métodos

El presente estudio se realizó en un hospital de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Puebla, México. Es un hospital de 325 camas censables, con cartera de servicios de: Reumatología, Neurología, Cardiología, Gastroenterología, Medicina Interna, Cirugía general, Cirugía Oncológica, entre otras. Atiende a pacientes referidos de segundo nivel de los estados de Puebla, Tlaxcala, Veracruz y Oaxaca. Desde su fundación en 1958 es una unidad formadora de médicos especialistas y actualmente es sede de 15 cursos de especialización médica, con 299 alumnos.

Se efectuó un estudio comparativo, prospectivo y transversal, en el que se incluyeron médicos residentes de cualquier grado y especialidad médica o quirúrgica con sede en el hospital, quienes firmaron consentimiento informado. Se excluyeron aquellos con diagnóstico conocido de alteración cognitiva y se eliminaron los que no completaron las pruebas realizadas.

Se registraron las siguientes variables: edad, género, grado y especialidad. Se aplicaron las siguientes escalas:

- La Escala de Ansiedad Manifiesta en Adultos (*AMAS-A*). Evalúa el nivel de ansiedad y se aplica individualmente. Validada en 2003 en su versión en inglés, se estandarizó en población mexicana en 2006. Registra una consistencia interna de 0.7 - 0.9 por alfa de Cronbach por dominio, y global de 0.7. Su validez concurrente puntuó con correlaciones entre 0.7 y 0.9. Considera los siguientes dominios:[7,9]

  a. *Preocupación social/estrés.* Evalúa las preocupaciones acerca de las opiniones de los demás, las actividades sociales y la vida cotidiana.

  b. *Inquietud/hipersensibilidad*. Valora la ansiedad inter-

nalizada con consumo excesivo emocional por ideas improductivas.

c. *Ansiedad fisiológica*. Refleja la respuesta física a la internalización de la ansiedad.

d. *Mentira*. Refleja la intención del individuo de dar información falsa para demostrar que es una persona ideal.

Se conforma por 31 ítems, 25 que califican conductas relacionadas directamente con ansiedad y 6 correspondientes a la subescala de sinceridad (*Mentira*). Cada subescala utiliza 4 valores para su clasificación (*Extrema, Clínicamente significativa, Elevación leve, Esperada* y *Baja*).[7,9]

- Test NEUROPSI: Atención y memoria (*NEUROPSI*). Valora un amplio espectro de funciones cognitivas para identificar y dar seguimiento a dificultades en las áreas de atención y memoria. Fue desarrollado y estandarizado en México. Registra una consistencia de 0.89-0.95, y una validez de discriminación entre 91.5% y 95%. Se puede aplicar a pacientes entre 6 y 85 años, y se utiliza en pacientes psiquiátricos, geriátricos, neurológicos, y/o sanos. Consta de 3 dominios cognitivos:[8,10,11]

a. *Atención y funciones ejecutivas*

b. *Memoria*

c. *Atención y memoria*

Se obtiene un perfil individual de las habilidades e inhabilidades del individuo en las áreas cognitivas evaluadas. Utiliza 4 valores: *Normal alto, Normal, Alteración leve, Alteración severa*.[8,10,11,12]

Los residentes fueron evaluados durante los meses de octubre de 2021 a febrero de 2022. Participaron dos médicos generales aplicadores de las escalas, previamente capacitados por una Neuropscóloga experta. Cada residente recibió la aplicación de las escalas por un solo aplicador, en dos sesiones disrtintas. Las aplicaciones se realizaron en un cubículo ex profeso del área de educación del hospital, con citas individuales preconcertadas, y supervisadas por la Neuropsicóloga.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para comparar las características cognitivas de los residentes con y sin ansiedad se utilizó *U* de Mann-Whitney, y *rho* de Spearman para correlacionar *Ansiedad* y los dominios de *NEUROPSI*. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$.

Consideraciones éticas

Toda la información personal se manejó con estricta confidencialidad. Cada residente participó de forma estrictamente voluntaria y fue informado oportunamente de sus resultados. En caso necesario y con la autorización correspondiente se notificó a las autoridades educativas y laborales de la unidad. En todo momento se conservó el anonimato de los participantes.

Este estudio no requirió financiamiento. Fue autorizado por el Comité Local de Investigación en Salud n° 2101 del Instituto Mexicano del Seguro Social. No se reportaron conflictos de intereses.

Resultados

La unidad médica cuenta con 299 residentes de 15 especialidades, en la que predominan los R3 con el 29.1%, seguidos de los R2 con el 23.1%. Los R5, R6 y R7 son aquellos residentes que están realizando cursos de subespecialización, es decir cursan las especialidades de: Urología, Gastroenterología, Nefrología, Cardiología, Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hematología, Cirugía Oncológica y Oncología Médica.

Se reclutaron 166 médicos en especialización, de los cuales se eliminaron 11 por no completar las evaluaciones (por inicio de restricciones anti-COVID-19). La muestra se estableció en 155 (51.83%) residentes de 14 especialidades clínicas y quirúrgicas. Las labores y el inicio de medidas anti-COVID-19 de los residentes de Cirugía Oncológica no permitieron que fueran evaluados. Los residentes entrevistados fueron: 86 (55.5%) hombres y 69 (44.5%) mujeres. La edad media fue de 32.4 años (± 2, mínima 28, máxima 37 años). El grado de residencia más evaluado fue R2 (29%) seguido de R3 (27.1%). Predominaron residentes de la especialidad de Medicina Interna (25.2%), seguida de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica (14.2%) (cuadro I).

Ansiedad

En el dominio *Inquietud/Hipersensibilidad* predominó la *Elevación leve*, con el 32.9%. Para *Preocupación Social* se reportó el 54.9% *Esperada* o *Baja*. Destaca *Ansiedad fisiológica* con los porcentajes muy próximos al 25%, con ligero predominio del valor *Clínicamente significativa*. En el dominio *Mentira*, el 36.1% reportó *Elevación leve*. En *Ansiedad total* el 56.8% reportó *Ansiedad extrema* (figura 1).

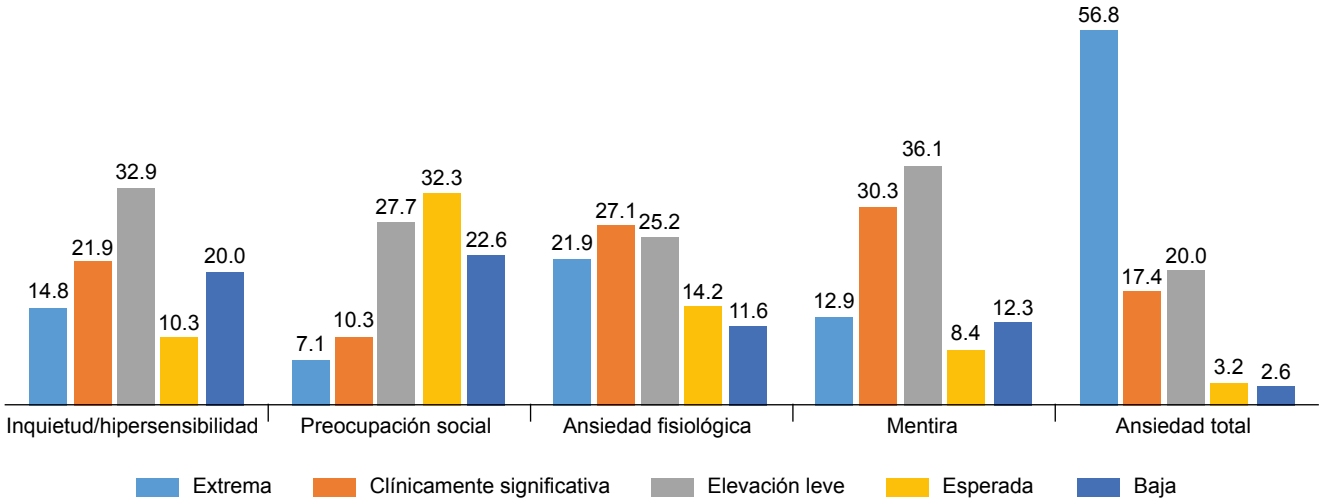
En cuanto a la ansiedad por grado de residencia, todos los residentes reportaron predominio de *Ansiedad Extrema*,

Cuadro I Distribución de residentes en la sede y encuestados por grado de residencia y especialidad

Total de residentes en la sede							
Total *n* = 299 (100%)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
	64	69	82	57	15	7	5
	(21.4)	(23.1)	(27.4)	(19.1)	(5)	(2.3)	(1.6)
Grado de los residentes encuestados							
Total *n* = 155 (100%)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
	31	45	39	29	3	5	3
	(20)	(29)	(25.1)	(18.7)	(1.9)	(3.2)	(1.9)
Especialidad de los residentes encuestados							
Total *n* = 155 (100%)	CAR	MI	CG	NEF	OFT	ANE	AP
	9	39	20	4	8	18	8
	(5.8)	(25.2)	(12.9)	(2.6)	(5.2)	(11.6)	(5.2)
	GAS	URO	MEC	HEM	IDT	ONM	ORL
	7	3	3	4	22	6	4
	(4.5)	(1.9)	(1.9)	(2.6)	(14.2)	(3.9)	(2.6)

n = Muestra; % = Porcentaje; ANE = Anestesiología; IDT = Imagenología diagnóstica y terapéutica; OFT = Oftalmología; ORL = Otorrinolaringología; CG = Cirugía general; MI = Medicinai nterna; CAR = Cardiología; GAS = Gastroenterología; URO = Urología; ONM = Oncología médica; HEM = Hematología; AP = Anatomía patológica; MEC = Medicina del enfermo en estado crítico; NEF = Nefrología

Figura 1 Ansiedad en residentes. Resultados en porcentajes de la aplicación de la escala *AMAS-A*



salvo los que cursan 5º año (R5). También por especialidad se repite el predominio, excepto en Urología. Las especialidades con mayor ansiedad fueron: Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Cardiología, Anestesiología e Imagenología Diagnóstica y Terapéutica (cuadro II).

Los residentes con *Ansiedad total* en niveles *Extrema, Clínicamente significativa* y *Elevación leve*, se ubicaron en el grupo *Con ansiedad*, conformado por 146 residentes (82 hombres, 64 mujeres). El resto de alumnos se ubicó en el grupo *Sin ansiedad*, de 9 residentes.

Características cognitivas

En el dominio *Atención* y *funciones ejecutivas* 50 residentes se reportaron con *Alteración severa*. En *Memoria* un total de 53 reportaron *Normal alto*. Y para *Atención* y *memoria* 60 se reportaron con clasificación *Normal* (figura 2).

Las comparaciones de las *Características cognitivas* de los residentes *Con* y *Sin ansiedad* registraron valores de *p* no significativos, con excepción de *Memoria* ($p = 0.015$) (figura 3).

Cuadro II Niveles de ansiedad por grado de residencia y especialidad

Ansiedad según el grado de residencia					
N = 155 (100%)	Extrema	Clínicamente significativa	Elevación leve	Esperada	Baja
R1 (N = 31)	42%	26%	29%	0%	3%
R2 (N = 45)	64%	11%	16%	4%	4%
R3 (N = 42)	62%	17%	17%	5%	0%
R4 (N = 29)	55%	17%	21%	3%	3%
R5 (N = 3)	33%	67%	0%	0%	0%
R6 (N = 5)	60%	0%	40%	0%	0%
Ansiedad según la especialidad					
N = 155 (100%)	Extrema	Clínicamente significativa	Elevación leve	Esperada	Baja
Anestesiología (N = 18)	72%	11%	17%	0%	0%
Imagenología DyT (N = 22)	55%	27%	14%	5%	0%
Oftalmología (N = 8)	62%	0%	13%	0%	25%
Otorrinolaringología (N = 4)	50%	0%	50%	0%	0%
Cirugía General (N = 20)	40%	25%	30%	0%	5%
Medicina Interna (N = 39)	56%	21%	13%	8%	3%
Cardiología (N = 9)	67%	22%	11%	0%	0%
Gastroenterología (N = 7)	43%	14%	43%	0%	0%
Urología (N = 3)	33%	33%	33%	0%	0%
Oncología Médica (N = 6)	50%	17%	33%	0%	0%
Hematología (N = 4)	75%	0%	0%	25%	0%
Anatomía Patológica (N = 8)	50%	13%	38%	0%	0%
Med. Enf. Edo. Crít. (N = 3)	100%	0%	0%	0%	0%
Nefrología (N = 4)	75%	0%	25%	0%	0%

Imagenología DyT: Imagenología Diagnóstica y Terapéutica; Med. Enf. Edo. Crít.: Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Figura 2 Características cognitivas de los residentes. Resultados en porcentajes de la aplicación de la escala NEUROPSI

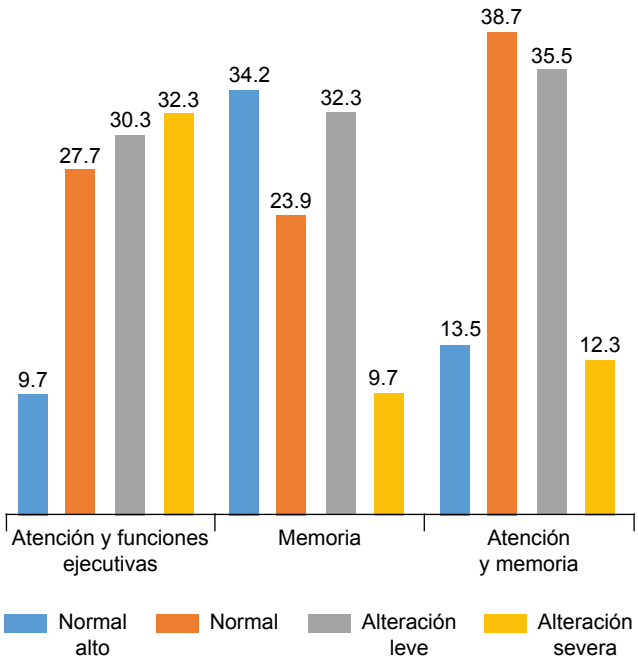
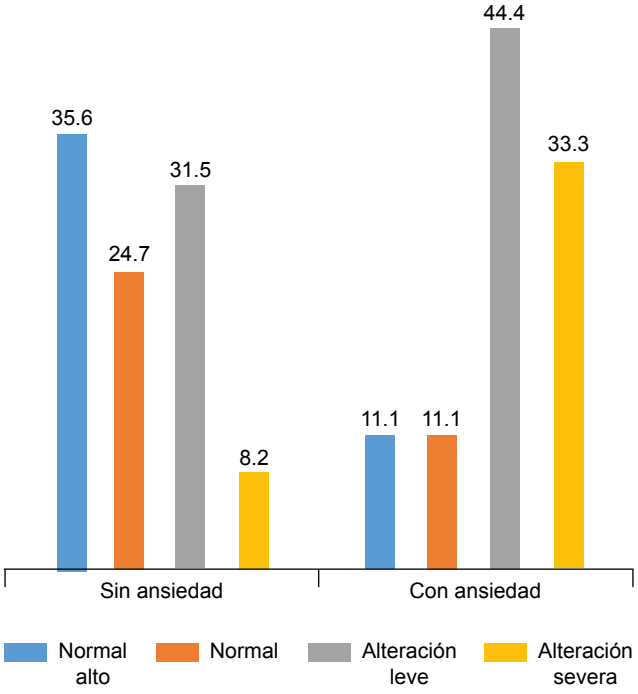


Figura 3 Evaluación de memoria en residentes con y sin ansiedad (porcentajes)



Se correlacionaron los niveles de *Ansiedad* de cada dominio de *AMAS-A* (incluyendo *Ansiedad total*) con las *Características cognitivas* de los residentes evaluados. Solo la correlación de *Atención* y *funciones ejecutivas* con *Ansiedad fisiológica* (r = -0.21, p = 0.009) y la de *Atención* y *memoria* con *Preocupación social* (r = -0.268, p = 0.001) resultaron significativas.

Discusión

La ansiedad en grados extremos puede afectar las formas a través de las cuales el individuo construye su conocimiento.[11] También afecta su rendimiento laboral físico e intelectual. Los cursos de especialización médica son periodos de entrenamiento y aprendizaje intensivos, donde se desarrollan altos niveles de estrés y de ansiedad.[12] En este estudio se describió la ansiedad presente en los médicos en especialización con sede en un hospital de tercer nivel de atención, y se relacionó con sus características cognitivas.

El trastorno de ansiedad se manifiesta en el ámbito hospitalario y afecta el desarrollo óptimo de las actividades del personal de la salud, repercute en la calidad de vida y genera errores en la práctica médica. Se estima que del 41 al 76% de los médicos en cursos de especialización presentan trastorno de ansiedad. También afecta los procesos de enseñanza-aprendizaje de los residentes.[12,13]

En este estudio los resultados de la prueba *AMAS-A* reportaron porcentajes altos de ansiedad en todos los dominios. La aplicación de las pruebas se realizó en un aula especial del área de educación del hospital, fuera de la presión de la atención a pacientes. Durante los meses de aplicación la tasa de contagio de COVID-19 permitió esta interacción, suspendiéndose a inicios de febrero de 2022, precisamente por el incremento en el número de contagios. De manera general, se observó mayor afectación relacionada con el año de residencia. Predominó la *Ansiedad extrema* en el segundo y tercer año, que es cuando algunos residentes llegan a la sede desde una subsede de segundo nivel de atención, ya que se incrementan sus responsabilidades académicas y asistenciales, y deben readaptarse a un hospital y vivienda nuevos. También destaca que en *Inquietud/Hipersensibilidad* el 14.8% de los residentes reportaron *Ansiedad extrema*. La internalización de la ansiedad consume más energía emocional. La *Ansiedad fisiológica* indica la alta propensión a la somatización de la ansiedad.[14]

La mayoría de los médicos residentes presentaron alto grado de ansiedad (94.19%). La carga asistencial y académica a la que están expuestos en un hospital público de tercer nivel es muy alta, como lo reportó Temple en 2014.[15] La evaluación de los residentes de Cirugía Oncológica quedó pendiente, en buena medida por las estrategias anti-COVID-19, pero serán evaluados más adelante. Sin embargo, las variaciones significativas en la ponderación de los resultados por esta ausencia es relativa: los 8 residentes de esa especialidad representan apenas el 2.7% del total de la sede. Por otra parte, la muestra de los evaluados es ampliamente variada entre especialidades clínicas y quirúrgicas (cuadro II).

Los porcentajes de mujeres y hombres *Con ansiedad* fueron prácticamente iguales (92 y 95%, respectivamente). La prevalencia en población abierta se reporta en 16% en hombres y 8.1% en mujeres,[16] lo que sugiere que el curso de especialización médica iguala la prevalencia de ansiedad en ambos sexos. Son varias las especialidades que reportaron porcentajes altos de residentes *Con ansiedad*, en algunas de las cuales el bajo número de residentes encuestados disminuye la fortaleza de los resultados. Sin embargo, de los más encuestados y con mayores porcentajes de ansiedad resultaron Anestesiología, Imagenología Diagnóstica y Terapéutica y Medicina interna. Ello amerita un análisis de la carga asistencial y educacional de los programas operativos respectivos.

Distintos autores reportan alteraciones de las funciones cognitivas en los médicos residentes, predominando específicamente en dominios de atención y memoria.[17] En este estudio se empleó la prueba *NEUROPSI* para evaluar los procesos cognitivos que permiten realizar una acción dirigida para alcanzar un objetivo, incluyendo la adaptación a situaciones novedosas y complejas.[18] Esta prueba explora los dominios de *Atención* y *funciones ejecutivas* y *Memoria*, propiamente dichas.[8] El dominio de *Atención* y *funciones ejecutivas* resultó ser el más afectado, con hasta 32.3% de residentes con *Afectación severa*.

El momento de la evaluación pudo haber influido, pues se privilegió la oportunidad de evaluarlos independientemente de si estaban de guardia o posguardia. Las jornadas laborales prolongadas y el número elevado de ellas también provocan ansiedad y deterioro neuroconductual.[19,20,21]

Al comparar los grupos *Con* y *Sin ansiedad*, solo la *Memoria* mostró una diferencia significativa. Asimismo, se encontró correlación significativa aunque leve-moderada entre *Atención* y *funciones ejecutivas* y *Ansiedad fisiológica*, y entre *Atención* y *memoria* y *Preocupación social*. La ansiedad anula entonces la neuroprotección por factores como la edad joven[22] y la actividad intelectual intensa,[23] propias de los residentes.

La ansiedad se conjunta con el estrés y la depresión como elemento emocional causante de la disminución tran-

sitoria de las capacidades de atención, memoria y ejecución cognitiva.[22,23]

La utilización de pruebas validadas en población mexicana (como *AMAS-A* y *NEUROPSI*) incrementa la robustez de los hallazgos del presente trabajo y demuestra el papel de la ansiedad en el deterioro cognitivo de los médicos en especialización. Las alteraciones cognitivas severas y la *Ansiedad extrema* son llamativos en este trabajo y requieren atención primordial.

Si el tratamiento de la ansiedad mejora la cognición de los médicos residentes, especialmente en cuanto a memoria y funciones ejecutivas, constituye una tarea pendiente en esta línea de investigación, así también el papel que factores como la alimentación, otros trastornos emocionales y la optimización de las jornadas laborales desempeñan en el desarrollo de ansiedad en los residentes.[24,25,26] Ello mejorará cualitativamente el perfil del médico especialista egresado.

Este trabajo llena un vacío en el estudio de los alumnos de las especialidades médicas y sus características cognitivas. El tamaño muestral grande y la variedad en los cursos de especialización encuestados incrementa su fortaleza. Un mayor tamaño muestral e incluir más sedes educativas son oportunidades pendientes.

Conclusiones

El porcentaje de ansiedad y alteraciones cognitivas en médicos residentes es alto. La ansiedad afecta decisivamente la capacidad de memoria del médico en especialización.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA3-2012, Educación en salud. Para la organización y funcionamiento de residencias médicas. En: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284147&fecha=04/01/2013&print=true.
2. Rodrigues H, Cobucci, R, Oliveira A, Cabral JV, Medeiros L, Gurgel K, et al. Síndrome de Burnout entre médicos residentes: una revisión sistemática y un metanálisis. Revista San Gregorio. 2018;13(11):1-17. https://revista.sangregorio.edu.ec/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/966/11-BURN.
3. Vargas-Terrez BE, Moheno-Klee V, Cortés-Sotres JF, Heinze-Martin G. Médicos residentes: rasgos de personalidad, salud mental e ideación suicida. Investigación en Educación Médica. 2015;4(16):229-35. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=349742753008.
4. Miraval-Rojas EJ, Rodríguez-Alarcón JF. The perception of resident physicians on the subject of mental health in the third year of the medical residency of a public university in lima-peru. Rev Fac Med Hum. 2020;20(3):366-373. DOI: 10.25176/RFMH.v20i3.2923
5. López-Sobaler AM, Lorenzo-Mora AM, Salas-González MD, Peral-Suárez Á, Aparicio A, Ortega RM. Importance of choline in cognitive function. Nutr Hosp. 2021;13(37):18-23. DOI:10.20960/nh.03351.
6. Rubio-Aguiar R, Hernández-Sánchez JE, Loret de Mola-López E, Roca-Morales F. Los niveles de asimilación y niveles de desempeño cognoscitivo.:Reflexiones. Humanidades Médicas. 2006;(1):6-11. En: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202006000100005&lng=es.
7. Sotelo L, Sotelo N, Dominguez S, Padilla O. Preliminary psychometric analyses of the adult manifest anxiety Scale (AMAS-A) in a sample of adults from Lima. Rev Psicol Trujillo. 2012;14(1):31-46. https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rev_psicologia_cv/v14_2012_1/pdf/a04v14n1.pdf.
8. Ostrosky-Solis F, Esther Gomez-Perez M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI Attention and Memory: a neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. Appl Neuropsychol. 2007;14(3):156-70. DOI:10.1080/09084280701508655.
9. Reynolds CR, Richmond BO, Lowe PA. AMAS. Escala de Ansiedad Manifiesta en Adultos. El Manual Moderno. México, 2007.
10. Langarita-Llorente R, Gracia-Garcia P. Neuropsychology of generalized anxiety disorders: a systematic review. Rev Neurol. 2019;69(2):59-67. DOI: 10.33588/rn.6902.2018371.
11. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2006/10. En: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_430_Ansiedad_Lain_Entr_compl.pdf.
12. Aguirre-Hernández R, López-Flores JF, Flores-Flores RC. Prevalencia de la ansiedad y depresión de médicos residentes de especialidades médicas. Revista Fuente Año. 2011;(3):28-32. En: http://fuente.uan.edu.mx/publicaciones/03-08/5.pdf.
13. Leonard K, Abramovitch A. Cognitive functions in young adults with generalized anxiety disorder. Europea Psychiatry. 2019;(56):1-7. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.10.008.
14. Reynolds-Cecil R, Richmond BO, Lowe PA, Olivares-Bari S. Escala de Ansiedad Manifiesta en Adultos. Manual Moderno. 2007; 76-2.
15. Temple J. Resident duty hours around the globe: where are we now? BMC Med Educ. 2014;14(1): S8. DOI: 10.1186/1472-6920-14-S1-S8.
16. Jiménez-López JL, Arenas-Osuna J, Angeles-Garay U. Depression, anxiety and suicide risk symptoms among medical residents over an academic year. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(1):20-8. En: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im151d.pdf.
17. Ibarra-Grajeda D, Hernández-López X, Leyva-Cardenas MGR, Arch-Tirado E. Hallazgos en la aplicación de la prue-

ba NEUROPSI atención y memoria en Médicos Residentes del Instituto Nacional de Rehabilitación. Tesis de Especialidad. México D.F. Universidad Nacional Autónoma de México. 2008;1-54. En: http://132.248.9.195/ptd2008/octubre/0633331/0633331_A1.pdf.

18. Bausela Herreras E. La atención selectiva modula el procesamiento de la información y la memoria implícita. Acción Psicológica. 2014; 11(1):21-34. DOI: 10.5944/ap.1.1.13788
19. Deschamps-Perdomo A, Rosa-Zabala KL, Campo-Bals MT, MahÍLLO-Fernández I, Otero-Borrego C. Estrés percibido por médicos residentes que realizan guardias de urgencia en dos hospitales de Madrid y determinación de biomarcadores de estrés. Rev. Asoc. Esp. Espec. Med. Trab. 2014;(45):1-18. En: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-119777.
20. Paredes O, Sanabria P. Prevalencia del síndrome de burnout en residentes de psicológico y con variables sociodemográficas y laborales. Rev Med. 2008;16 (1): 25-32. En: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91016105
21. Arnedt JT, Owens J, Crouch M, Stahl J, Carskadon MA. Neurobehavioral performance of residents after heavy night call vs after alcohol ingestion. JAMA. 2005;294(9):1025-33. DOI: 10.1001/jama.294.9.1025.
22. Anderson C, Sullivan JP, Flynn-Evans EE, Cade BE, Czeisler CA, Lockley SW. Deterioration of Neurobehavioral Performance in Resident Physicians During Repeated Exposure to Extended Duration Work Shifts. Journal List Sleep. 2012; 35 (8): 1137-46. DOI: 10.5665/sleep.2004.
23. Carrillo-Mora Paul, Ramírez-Peris Jimena, Magaña-Vázquez Katia. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. Revista de la Facultad de Medicina (México). 2013; 56(4): 5-15. En: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000400002&lng=es.
24. Showraki M, Showraki T, Brown K. Generalized Anxiety Disorder: Randomized double blind comparative clinical trial, Journal of Ayurveda and Integrative Medicine. 2020; 91(3): 905-914. DOI: 10.1007/s11126-020-09747-0
25. Newman MG, Shin KE, Zuellig AR. Developmental risk factors in generalized anxiety disorder and panic disorder. J Affect Disord. 2016; 206:94-102. DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.008
26. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am. 2001; 24(1):19-39. DOI: 10.1016/s0193-953x(05)70204-5

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

Panorama epidemiológico de las displasias cervicales en una unidad de primer nivel de atención

Epidemiological Panorama of Cervical Dysplasia in a First-Level Care Unit

Patricia Seefoó-Jarquín[1a], Francisca Sosa-Jurado[2b], Paola Maycotte-González[2c]

Resumen

Introducción: en México, el cáncer cervicouterino (CaCU) es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres. El diagnóstico temprano y el monitoreo mediante la citología cervicovaginal y la colposcopía son actualmente los métodos de tamizaje de elección para identificar y prevenir esta enfermedad.
Objetivo: describir el panorama epidemiológico de las displasias cervicales en un hospital de primer nivel de atención.
Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, transversal. Se analizaron los expedientes de 6207 mujeres atendidas en el HGSZ/UMF No. 8, en Tlaxcala, con citologías vaginales de primera vez, durante 2019-2021.
Resultados: se encontró displasia en el 2.6% de las pacientes. El tipo de displasia más frecuente fue NIC 1. Las características clínicas de las pacientes con displasia corresponden a las reportadas en población mexicana, pero se encontraron diferencias importantes (comorbilidades, IMC, NPS, gestas, positividad para cambios asociados al VPH y vacunación) entre dos tipos de población etaria (menores y mayores de 40 años).
Conclusiones: el único factor donde hubo una tendencia de asociación al desarrollo de displasia tipo 2 y 3 en la población de más de 40 años fue el inicio de la vida sexual activa antes de los 18 años, por lo que se recomienda buscar una asociación en una población de mayor tamaño y evaluar factores de riesgo en los grupos etarios de manera separada por sus diferencias clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo a los que están expuestas.

Abstract

Background: Cervical cancer is the second cancer-related cause of death for women in Mexico. Early diagnosis and monitoring of patients by cervical cytology and colposcopy are currently the preferred screening methods for identification and prevention of this disease.
Objective: To describe the epidemiological panorama of cervical dysplasia diagnosed in a first-level care hospital.
Material and methods: The study was observational, retrospective, unicentric, homodemic, transversal. Records from 6,207 women who attended the General Subzone Hospital with Familiar Medicine #8 (HGSZ/UMF 8), in Tlaxcala, Mexico were analyzed. First-time cervical cytologies were analyzed from 2019 to 2021.
Results: Cervical dysplasia was found in 2.6% of the patients being the most frequent type of dysplasia NIC 1. Most of the clinical characteristics of patients with dysplasia were in agreement with those of the Mexican population. Important differences were found (comorbilities, mass index, number of sexual partners, births, positivity to changes related to HPV and vaccination) between two population sets defined by age (younger and older than 40 years).
Conclusions: The only factor where a tendency to be associated to type 2 and 3 dysplasia in the population younger than 40 years was the sexually active onset of life younger than 18 years, so this possible association should be evaluated in a bigger population. Our data suggests that risks factors should be evaluated separately for these age groups due to important differences regarding their clinic and epidemiological characteristics as well as changes in risk factor exposure.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Subzona con Medicina Familiar No. 8. Tlaxcala, Tlaxcala, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Puebla, Centro de Investigación Biomédica de Oriente. Metepec, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-7558-2303[a], 0000-0001-9959-2162[b], 0000-0003-4059-0554[c]

Palabras clave
Neoplasias del Cuello Uterino
Displasia del Cuello del Útero
Neoplasia Intraepitelial Cervical

Keywords
Uterine Cervical Neoplasms
Uterine Cervical Dysplasia
Cervical Intraepithelial Neoplasia

Fecha de recibido: 08/07/2022

Fecha de aceptado: 29/08/2022

Comunicación con:
Patricia Seefoó Jarquín
patricia.seefoo@imss.gob.mx
246 156 7081

Cómo citar este artículo: Seefoó-Jarquín P, Sosa-Jurado F, Maycotte-González P. Panorama epidemiológico de las displasias cervicales en una unidad de primer nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):155-62.

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCU) ocupó el cuarto lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer a nivel mundial durante el 2020,[1] y fue la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en México durante 2021 en la población de 30 a 59 años.[2] Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres en desventaja económica, social y cultural, y es más común en países en vías de desarrollo.[3] El principal agente etiológico del CaCU es la infección persistente con el virus del papiloma humano (VPH) que infecta a las células del cérvix.[4,5] Sin embargo, también se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con el desarrollo del CaCU o que facilitan la infección persistente con el VPH, como el inicio de las relaciones sexuales antes de los 18 años, tener múltiples parejas sexuales, paridad (4 o más partos vaginales), embarazo antes de los 18 años, fumar, coinfecciones con clamidia, herpes genital o VIH, el uso prolongado de anticonceptivos y tener antecedentes de displasia cervical.[4,6,7,8] En el 2021 se reportaron en México 2950 casos de tumores malignos del cuello del útero, 26,044 casos de displasias cervicales leve y moderada y 3745 casos de displasia cervical severa y CaCU *in situ*.[9] En el estado de Tlaxcala se reportaron 201 casos de displasia cervical leve y moderada durante el 2021, en comparación con 76 en el 2020.[9]

El diagnóstico temprano y el monitoreo de las pacientes en riesgo de desarrollar CaCU mediante el papanicolaou, la colposcopía y la detección molecular del VPH, han disminuido la incidencia de este tipo de cáncer, y se espera disminuir aún más su incidencia con la aplicación de vacunas para prevenir la infección por VPH.[10,11] Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos por prevenir la enfermedad, el CaCU sigue representando un problema importante de salud pública en todo el mundo, pero sobre todo en los países en desarrollo, donde se encuentran el 90% de las mujeres que mueren anualmente por esta enfermedad.[11,12]

Se calcula que alrededor del 79% de las mujeres sexualmente activas adquieren una infección genital por VPH en algún momento de su vida. Esta infección puede ser transitoria y remitir espontáneamente, ya que una respuesta inmune adecuada es capaz de controlar la infección y, en pocos casos, esta puede progresar a una lesión precancerosa.[3,13] Es importante realizar la detección oportuna de estas lesiones precursoras para mejorar el pronóstico de las pacientes. Dentro de los estudios diagnósticos para las lesiones pre invasivas del cuello uterino se encuentran la citología cervicovaginal, la colposcopía y la prueba de ADN del VPH, siendo el estudio histopatológico mediante biopsia la prueba definitiva para la confirmación diagnóstica.[14]

La prueba de tamizaje de elección, que se ha utilizado por más de 40 años en México, es la citología cervicovaginal con tinción de Papanicolaou.[15] Esta prueba permite identificar lesiones preinvasivas del cérvix, caracterizadas microscópicamente por una serie de manifestaciones que van desde la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a carcinoma invasor.[13] Las alteraciones precancerosas se gradúan de la siguiente manera de acuerdo con los distintos métodos de clasificación: negativo a malignidad, cambios asociados a reparación, NIC I (displasia leve; ASCUS o células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASCH o células de significado indeterminado y no pueden excluir lesión epitelial de alto grado [LEIAG]; CGA o células glandulares atípicas); NIC II (displasia moderada LEIBG o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado), y NIC III (displasia grave y carcinoma *in situ*; LEIAG o lesión escamosa intraepitelial de alto grado).[13]

En este estudio se evaluó la incidencia de displasias cervicales en una unidad de primer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Tlaxcala durante un periodo de 2019 a 2021.

Material y métodos

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Subzona con Unidad de Medicina Familiar No. 8 (UMF No. 8), en Tlaxcala, y se trató de un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, transversal. Se analizaron los expedientes de 6207 mujeres atendidas en los módulos de medicina preventiva y sus reportes de citología cervicouterina, durante el periodo comprendido de enero de 2019 a diciembre del 2021. Las características clínicas, epidemiológicas y el análisis multivariado se calcularon a partir de una muestra de 112 pacientes (pacientes que contestaron la encuesta telefónica). Para variables cuantitativas se calcularon frecuencias, porcentajes, promedio, intervalo de confianza al 95% (IC95%), prueba *t* para muestras independientes. Para variables cualitativas, se utilizó la prueba exacta de Fisher, *Odds Ratio* (OR) con IC95%, y se utilizó un valor de $p < 0.05$ para considerar diferencia estadística significativa entre las variables. Se realizó un cálculo de la muestra utilizando una proporción para poblaciones finitas. Utilizando la población de 6207 mujeres atendidas, una proporción esperada del 5% y una seguridad del 90%, la muestra calculada fue de 52 pacientes, por lo que se incluyeron las 112 pacientes con datos completos para nuestro análisis.

Este protocolo se registró ante el Comité Local de Investigación en Salud No. 2909 con número de registro R-2021-2909-026. Este proyecto es producto del programa de Fomento de la Investigación/Asignación de Investigadores de Tiempo Completo para el Desarrollo de Proyectos de

Investigación en Unidades de Atención Médica de 1º y 2º Nivel.

Resultados

Las características de las pacientes con displasia se muestran en el cuadro I. El promedio de edad de las pacientes con displasia fue de 39.4 años; de las 112 pacientes que contestaron la encuesta telefónica (67.5%), el promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de 27, ubicándolas con sobrepeso. El 35.1% tuvo peso normal (IMC < 25), el 44.1% mostró sobrepeso (IMC ≥ 25 ≤ 30) y el 20.8% presentó obesidad (IMC > 30). En cuanto a las características ginecológicas, el promedio de edad de menarca fue 12.7 años, con inicio de vida sexual activa a los 18 años en promedio, 2.56 parejas sexuales y un promedio de gestas de 2.8. El 51.7% de las pacientes tuvo un número de gestas mayor o igual a 3.

Cuadro I Características demográficas y cínicas de las 112 pacientes que presentaron algún tipo de displasia cervical

Características	Valores
Rango de edad	16-64 años
Edad promedio $\bar{X}$ (IC95%)	39.4 (36.9-41.9) años
≤ 39 años *n* (%)	58 (51.8)
Con comorbilidad *n* (%)	29 (25.8)
IMC $\bar{X}$ (IC95%)	27.06 (26.23-27.88)
IMC < 25 *n* (%)	39 (35.1)
IMC ≥ 25 ≤ 30 *n* (%)	49 (44.1)
IMC > 30 *n* (%)	23 (20.8)
Menarca $\bar{X}$ (IC95%)	12.7 (12.4-13.0)
Menarca < 12 años	18 (16.1)
IVSA $\bar{X}$ (IC95%)	18.2 (17.5-18.8)
IVSA < 18 años *n* (%)	47(41.9)
NPS $\bar{X}$ (IC95%)	2.56 (2.29-2.8)
NPS > 3 *n* (%)	21 (18.7)
Gestas	89 (79.4)
Gestas $\bar{X}$ (IC95%)	2.8 (2.5-3.2)
Gestas ≥ 3 *n* (%)	46 (51.7)
Antecedentes de cáncer *n* (%)	15 (13.4)
Positivo para cambios asociados al VPH *n* (%)	39 (34.8)
Vacunadas *n* (%)	11 (9.8)
Displasia tipo 1 *n* (%)	101 (90.2)
Displasia tipo 2 *n* (%)	2 (1.8)
Displasia tipo 3 *n* (%)	9 (8.0)
Con seguimiento médico *n* (%)	92 (82.1)

IMC = Índice de masa corporal; IVSA = Inicio de vida sexual activa; NPS = Número de parejas sexuales; VPH = Virus del papiloma humano

Se encontró una incidencia de casos de displasia cervical de algún grado del 2.7% (166 casos) (figura 1), siendo el tipo de displasia más frecuente NIC I (figura 2).

Figura 1 Incidencia de casos de displasia en reportes de citologías cervicouterinas

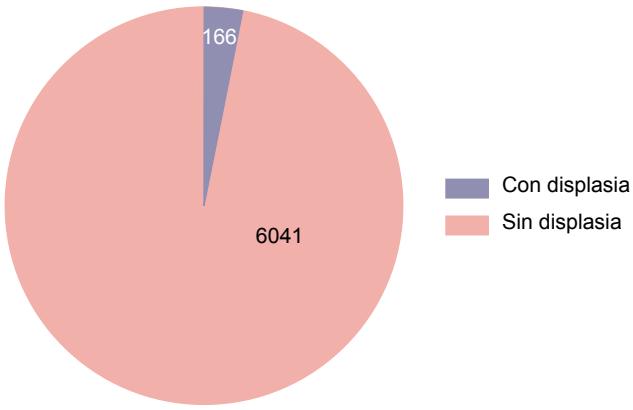
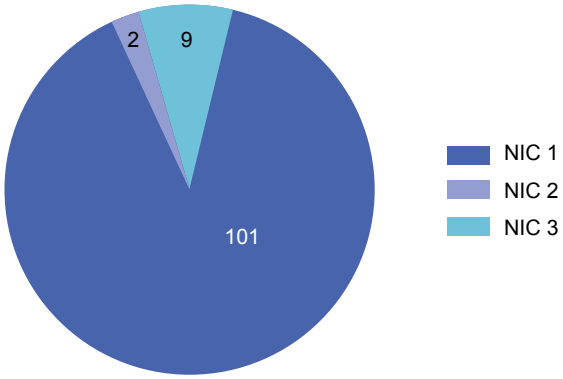


Figura 2 Grado de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). De los casos de NIC, 101 correspondieron a NIC 1 (90.2%), 2 a NIC 2 (1.8%) y 9 a NIC 3 (8.0%).



De las pacientes que presentaron algún grado de displasia se encontraron cambios asociados a la infección con el virus de papiloma humano (VPH) en el 34.8% de las muestras y únicamente el 9.8% de las mujeres que presentaron algún grado de displasia tuvieron antecedente vacunal contra VPH. Solo en el 13.4% de las pacientes se encontró antecedente de cáncer cervicouterino en familiares directas (madre, abuela, hermanas). El 25.8% de las pacientes cursó con alguna comorbilidad (diabetes, hipertensión, hipotiroidismo, entre otras). Al 82.1% de las pacientes se les dio seguimiento en hospitales de segundo y tercer nivel de atención. A la fecha, el 5% de las pacientes ya fue dada de alta. No se encontró ninguna asociación de los factores que favorecen la displasia uterina tipos 2 y 3 (cuadro II), solo la tendencia (p = 0.082) de una posible asociación con la menarca temprana (< 12 años).

Cuadro II Análisis univariado de factores que favorecen los tipos de displasia cervicouterina tipo 2 y 3 (*n* = 112)

Factores	Pacientes con displasia (*n*)	Pacientes con displasia tipo 2 y 3 *n* (%)	OR (IC95%)	*p*
Menores de 40 años				
Sí	58	7 (12.0)	1.7 (0.47-6.2)	0.530
No	54	4 (7.4)		
Con comorbilidades				
Sí	29	4 (13.8)	1.73 (0.46-6.4)	0.471
No	83	7 (8.4)		
Índice de masa corporal ≥ 25				
Sí	72	6 (8.0)	0.6 (0.17-2.1)	0.512
No	39	5 (12.8)		
Menarca < 12 años				
Sí	**18**	**4 (22.2)**	**3.4 (0.88-13.2)**	**0.082**
No	**91**	**7 (7.6)**		
Inicio de vida sexual activa < 18 años				
Sí	47	5 (10.6)	1.3 (0.3-3.9)	1.0
No	63	6 (9.5)		
Número de parejas sexuales > 3				
Sí	21	4 (19)	2.7 (0.72-10.4)	0.216
No	89	7 (7.8)		
Gestas				
Sí	89	10 (11.2)	2.7 (0.33-22)	0.445
No	23	1 (4.34)		
Gestas ≥ 3				
Sí	46	6 (13.0)	1.46 (0.38-5.6)	0.740
No	43	4 (9.3)		
Antecedentes de cáncer				
Sí	15	3 (20)	2.3 (0.7-7.9)	0.172
No	95	8 (8.4)		
Virus de papiloma humano				
Sí	39	2 (5.10)	0.37 (0.07-1.8)	0.322
No	72	9 (12.5)		

En negritas se señala una tendencia de posible asociación entre la menarca menor a los 12 años y la posibilidad de desarrollar displasias
Debido al bajo número de pacientes con displasia tipo 2 y 3, estos se analizaron en un mismo grupo

Como se puede observar en el cuadro III, se encontraron diferencias importantes entre dos tipos de población etaria entre los grupos de edad de las pacientes que presentaron displasia. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a comorbilidades, IMC < 25, IMC ≥ 25 ≤ 30, NPS, NPS > 3, gestas promedio, gestas ≥ 2, gestas ≥ 3, positividad para cambios asociados al VPH y vacunación, analizando a las pacientes en las poblaciones menores de 40 años y mayores de 40 años. Sin embargo, al hacer un análisis univariado no se encontró que ninguno de estos factores estuviera asociado al desarrollo de displasias de tipo 2 y 3 en las pacientes ≥ 40 años (datos no mostrados) y solo se encontró una tendencia (p = 0.092) entre el inicio de la vida sexual activa (IVSA) y el desarrollo de displasia tipo 2 y 3 en pacientes < 40 años, con una razón de probabilidad de 5.0 (cuadro IV).

Discusión

El desarrollo del CaCU viene precedido por una serie de lesiones preinvasoras denominadas NIC, las cuales se

Cuadro III Comparación de características demográficas y clínicas por grupo de edad de pacientes con algún tipo de displasia cervicouterina

Características	< 40 años	≥ 40 años	*p*
Frecuencia (*n*)	58	54	
Rango de edad	16-38 años	40-65 años	
Edad promedio $\bar{X}$ (IC95%)	28.6 (27-30)	51.1 (48.9-53.4)	
Con comorbilidad *n* (%)	**7 (12)**	**20 (37)**	**0.003**
IMC < 25 *n* (%)	**32 (55.1)**	**7 (12.9)**	**0.0001**
IMC ≥ 25 ≤ 30 *n* (%)	**18 (31)**	**31 (57.4)**	**0.0038**
IMC > 30 *n* (%)	9 (15.6)	17 (31.5)	0.072
Menarca $\bar{X}$ (IC95%)	12.5 (12.1-12.9)	12.9 (12.5-13.2)	0.177
Menarca < 12 años	12 (20.8)	6 (11.1)	0.203
IVSA $\bar{X}$ (IC95%)	18.2 (17.4-18.9)	18.1 (17.2-19.1)	0.215
IVSA < 18 años *n* (%)	22 (38)	22 (40. 7)	0.847
NPS $\bar{X}$ (IC95%)	**3 (2.6-3.4)**	**2 (1.7-2.3)**	**0.0002**
NPS > 3 *n* (%)	**18 (31)**	**3 (5.5)**	**0.0003**
Con gestas *n* (%)	**39 (67.2)**	**50 (92.5)**	**0.0009**
Gestas $\bar{X}$ (IC95%)	**2.0 (1.6-2.3)**	**3.4 (3.0-4.0)**	**0.0000**
Gestas ≥ 2	**24 (61.5)**	**NA**	**0.498**
Gestas ≥ 3	**NA**	**35 (70)**	
Antecedentes de cáncer *n* (%)	10 (17.2)	5 (9.2)	0.272
Positivo para cambios asociados al VPH *n* (%)	**26 (44.8)**	**13 (24)**	**0.028**
Vacunadas *n* (%)	**10 (20.8)**	**0 (0)**	**0.0000**
Displasia tipo 1 *n* (%)	50 (86)	49 (90)	1.0
Displasia tipo 2 *n* (%)	1 (1.7)	1 (1.8)	1.0
Displasia tipo 3 *n* (%)	6 (10.3)	3 (5.55)	0.492

IMC = Índice de masa corporal; IVSA = Inicio de vida sexual activa; NPS = Número de parejas sexuales; VPH = Virus del papiloma humano
En negritas se señalan las diferencias entre las poblaciones de pacientes con displasia entre los dos grupos etarios

clasifican en grados según la proporción del epitelio que presenta pérdida de estructura con alteraciones en la morfología de sus componentes celulares. La gran mayoría de estas lesiones, principalmente las de bajo grado, vuelven a la normalidad en plazos cortos y tienen poca posibilidad de progresar a alto grado. Sin embargo, se sugiere que este tipo de lesiones sean tratadas ya sea con crioterapia, electrocirugía, conización en frío o cilindrización láser, para disminuir la carga viral y la diseminación del VPH en prácticas sexuales de riesgo.[16] Las lesiones NIC III, por su parte, tienen una alta probabilidad de convertirse en cáncer invasor. Por lo tanto, es importante identificar estas lesiones a tiempo para poder dar un seguimiento adecuado a las pacientes. En este trabajo se analizaron las características demográficas y clínicas de 112 pacientes, de las cuales se recabaron datos completos, atendidas en el Hospital General de Subzona con Unidad de Medicina Familiar No. 8 (UMF No. 8), en Tlaxcala. De acuerdo con los 201 casos de displasia cervical leve y moderada reportados durante el 2021 en el estado de Tlaxcala,[9] consideramos que el número de pacientes analizadas en este estudio representa una buena proporción de la población.

Los factores de riesgo que se han asociado para el desarrollo de displasia cervical incluyen: tener múltiples parejas sexuales, más de tres partos, menarca temprana e inicio temprano de la vida sexual.[17] En este trabajo, los datos encontrados en cuanto a edad promedio de las pacientes, inicio de vida sexual y número de parejas sexuales fue similar a otro estudio realizado en población mexicana atendida en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Tlatelolco del IMSS en 2009.[16] Mientras que la edad promedio de nuestra población (39.4 años) fue menor que en otro trabajo realizado en el Hospital Juárez de México en 2017, quienes reportaron una edad promedio de 47 años,[18] probablemente reflejando diferencias en la población atendida en cada uno de los sistemas de salud. De acuerdo con lo esperado, el mayor número de lesiones se clasificó como NIC I (90.2%). Estudios previos en población mexicana han reportado presencia de VPH (cambios asociados a la presencia de VPH) en el 30.99% de los casos, cifra similar a nuestros resultados (34.8%).[19]

Tener más de tres partos se reconoce como un factor de riesgo para el desarrollo de displasia cervical.[17] En la pobla-

Cuadro IV Análisis univariado de factores que favorecen los tipos de displasia cervicouterina tipo 2 y 3. Análisis de 58 pacientes de 16 < 40 años

Factores	Pacientes con displasia ≤ 40 años (*n*)	Pacientes con displasia tipo 2 y 3 *n* (%)	OR (IC95%)	*p*
Con comorbilidad				
Sí	7	1 (14.2)	1.2 (0.12-12.8)	1.0
No	51	6 (11.7)		
IMC ≥ 25				
Sí	27	3 (11.1)	0.84 (0.17-4.1)	1.0
No	31	4 (12.9)		
Menarca < 12 años				
Sí	12	3 (25)	3.3 (0.6-17)	0.165
No	46	4 (8.7)		
IVSA < 18 años				
Sí	**22**	**5 (22.7)**	**5.0 (0.9-28)**	**0.092**
No	**36**	**2 (5.6)**		
NPS > 3				
Sí	18	3 (16.6)	1.6 (0.37-9.0)	0.665
No	40	4 (10)		
Gestas				
Sí	39	6 (15.3)	3.2 (0.36-29)	0.407
No	19	1 (5.2)		
Gestas ≥ 2				
Sí	24	6 (25)	4.6 (0.5-43)	0.215
No	15	1 (6.6)		
Antecedentes de cáncer				
Sí	10	2 (25)	2.1 (0.35-13)	0.591
No	48	5 (8.6)		
VPH				
Sí	26	1 (3.8)	0.16 (0.018-1.48	0.111
No	32	6 (18.7)		

IMC = Índice de masa corporal; IVSA = Inicio de vida sexual activa; NPS = Número de parejas sexuales; VPH = Virus de papiloma humano
En negritas se señala una tendencia de posible asociación entre IVSA y el desarrollo de displasia tipo 2 y 3. Debido al bajo número de pacientes con displasia tipo 2 y 3, estos se analizaron en un mismo grupo

ción estudiada encontramos un promedio de 2.8 gestas con intervalo de confianza del 95% de 2.5 - 3.2 (cuadro I). Estos datos son acordes con los datos de la población mexicana, ya que según datos del INEGI (2020), el promedio de hijos nacidos vivos es de 1.2 en mujeres de 25 a 29 años, hasta 2.6 en mujeres de 45 a 49 años. Para el estado de Tlaxcala se reportó un promedio de hijos nacidos vivos de mujeres de 12 años y más de 2.26 a 2.44 durante el 2010.[20] Debido a que el promedio de gestas de la población con displasia cervical estudiada no se encuentra por arriba del promedio de la población mexicana, nuestros datos no sugieren que este sea un factor de riesgo en la población estudiada. Además, el número de gestas no se identificó como un factor que favorezca las displasias cervicouterinas tipo 2 y 3 en ninguno de los grupos etarios estudiados (cuadro IV).

Con respecto a la población vacunada contra el VPH, encontramos un 9.8% de pacientes vacunadas (cuadro I), siendo la vacunación más frecuente en mujeres menores de 40 años (cuadro III). En México, a pesar de que la cobertura total para la vacunación contra el VPH en la población femenina es del 17% para la primera dosis y del 5% para ambas dosis, se calcula que de entre las niñas que cumplieron 15 años en 2020, 9 de cada 10 han recibido su dosis final de vacunación contra el VPH, teniendo un 99% de cobertura.[21,22] La vacunación se incluyó en el Programa

Nacional de Vacunación en México en 2012 y las diferencias observadas en cuanto a vacunación por grupos etarios se deben principalmente a que las pacientes mayores no han sido vacunadas en nuestro país. Debido a que esta intervención ha estado disponible en los últimos años en nuestro país únicamente para niñas y adolescentes, la edad de las pacientes analizadas no permite realizar un análisis adecuado de los efectos de la vacunación en la aparición de displasias cervicales. Se espera que, en el futuro, tanto la incidencia de CaCU así como de displasias cervicales siga disminuyendo conforme se incrementa la cobertura de vacunación.

En México, se ha reportado que la prevalencia de la obesidad y sobrepeso en mujeres mayores de 20 años durante el 2012 fue del 37.5% y del 35.5%, respectivamente.[23] Debido a que la obesidad y la dieta poco saludable se han ubicado entre los principales factores de riesgo para la mortalidad,[24] es importante determinar si existe alguna relación con el grado de displasia cervical. En este trabajo, encontramos un índice de sobrepeso y obesidad del 44.1 y 20.8%, respectivamente, en las pacientes con algún grado de displasia. Aunque estas cifras sugieren una mayor incidencia de sobrepeso en las pacientes con displasia estudiadas, no se encontró que el sobrepeso u obesidad fueran factores asociados al desarrollo de displasias de tipo 2 y 3 (cuadro IV). Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas entre los grupos etarios, encontrando una mayor incidencia de peso normal en la población < 40 años y un mayor índice de sobrepeso en la población ≥ 40 años (cuadro III). Esta última observación sugiere que los grupos etarios muestran características distintas en cuanto a IMC y será importante evaluar si el IMC es un factor de riesgo para el desarrollo de displasias graves en una población con mayor número de pacientes en ambos grupos etarios.

El inicio de la vida sexual activa (IVSA) determina la exposición a riesgos de embarazo o de contraer una enfermedad de transmisión sexual. De acuerdo con los datos del informe de Situación de la Salud Sexual y Reproductiva de la República Mexicana,[25] con respecto al IVSA, se estima que de las mujeres nacidas entre 1965 y 1979, el 50% experimentó su primera relación sexual a los 18.4 años, mientras que las nacidas entre 1980 y 1989 tuvieron su primer encuentro sexual a los 17.7 años; es decir, más jóvenes que el grupo de edad anterior, por lo que se puede decir que la generación más joven tendrá un periodo de exposición más amplio para riesgo de embarazo o de adquirir una enfermedad de transmisión sexual. Con respecto al CaCU, la edad de IVSA se considera un factor de riesgo para su desarrollo, con la edad del primer encuentro sexual a una edad más joven o su proximidad a la menarca, aumentando el riesgo. Se calcula que el IVSA menor a los 18 años incrementa al doble el riesgo de desarrollar CaCU.[6]

En este trabajo se encontró una edad de IVSA de 18.2 años, con un intervalo de confianza del 95% de 17.5-18.8 (cuadro I). El IVSA reportado en otros trabajos en los que se evaluó una población mexicana con displasia fue de 19.25 años, con un rango de 11 a 30 años,[16] y tanto ese valor como el encontrado en el presente estudio son similares a lo reportado para la población mexicana. Por otro lado, nuestros datos sugieren que el único factor en el que existe una tendencia de asociación al desarrollo de displasias tipo 2 y 3 en la población < 40 años fue el IVSA menor a los 18 años (cuadro IV), a pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre grupos etarios con respecto al IVSA (cuadro III). Si bien es muy probable que todas las pacientes con displasia hayan estado expuestas a factores de riesgo similares, particularmente a exposición al VPH, consideramos interesante la tendencia observada en las mujeres menores de 40 años. Esta tendencia sugiere una probable asociación del IVSA menor a los 18 años como un factor de riesgo particularmente para la población menor de 40 años, por lo que se recomienda buscar una posible asociación en una población de mayor tamaño y evaluar factores de riesgo para estos dos grupos etarios de manera separada, dadas las diferencias clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo a los que están expuestas.

Si bien el análisis de los datos nos permite sacar conclusiones sobre posibles tendencias y asociaciones, una limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio de una serie de casos. Se tendrá que evaluar en un futuro a un número similar de mujeres sin neoplasia intraepitelial cervical para evaluar de una manera más rigurosa las asociaciones entre los grupos con lesión y un grupo de controles sin ella.

Conclusiones

Las características de la población analizada corresponden con lo reportado anteriormente para la población mexicana. En nuestros datos, el único factor donde se observó una tendencia de asociación con el desarrollo de displasia tipo 2 y 3 en la población < 40 años fue el IVSA menor a los 18 años, por lo que se recomienda buscar esta asociación en una población de mayor tamaño. Además, se encontraron diferencias importantes entre los grupos etarios menores de 40 y mayores de 40 años, por lo que se recomienda evaluar factores de riesgo de manera separada por sus diferencias clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo a los que están expuestas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. Ciudad de México: INEGI; 2022.
3. Torres-Poveda KJ, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Epidemiología del cáncer cervicouterino. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13:4-17.
4. Sánchez-Román FR, de Jesús Carlos-Rivera F, Guzmán-Caniupan JA, Escudero-de los Ríos P, Juárez-Pérez CA, Aguilar-Madrid G. [Estimation of health-care costs for cervical uterine neoplasm]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012; 50(1):99-106.
5. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol. 2004;78(21):11451-6010.
6. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):166-174.
7. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. J Infect. 2013;66(3):207-17.
8. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. J Natl Med Assoc. 2020; 112(2):229-32.
9. Salud Sd. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información 2021. Ciudad de México: Gobierno de México; 2021.
10. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. J BUON. 2016;21(2):320-5.
11. Liontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;137:9-17.
12. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. Cells. 2019;8(6):622.
13. Medina-Villaseñor EA, Oliver-Parra PA, Neyra-Ortiz E, Pérez-Castro JA, Sánchez-Orozco JR, Contreras-González N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13:12-25.
14. Wuerthner BA, Avila-Wallace M. Cervical cancer: Screening, management, and prevention. Nurse Pract. 2016;41(9):18-23.
15. Espinosa-Romero R, Arreola-Rosales RL, Velázquez-Hernández N, Rodríguez-Reyes ER. Métodos de detección oportuna del cáncer cervicouterino. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(Supl 4):48-52.
16. Alanís-Sánchez A, Flores-Grimaldo J, Salazar-Alarcón CE. Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2009; 52(2):69-72.
17. Gallegos-Toribio R, Fuentes-Vargas MA, González-Menéndez MJM. Factores del estilo de vida predisponentes a displasia cervical en mujeres atendidas en el Hospital María Auxiliadora, 2013-2017. Revista de la Facultad de Medicina Humana URP. 2019;19(2):48-56.
18. Ledesma-López V, López-Casamichana M, Fragozo-Sandoval F, Sierra-Martínez M, Chavez-Ocaña S, Reyes-Hernández OD, et al. Perfil epidemiológico y algunas determinantes sociales de mujeres mexicanas con lesiones intraepiteliales cervicales en el Hospital Juárez de México y la Clínica Integral de la Mujer. Revista del Hospital Juárez de México. 2017; 84(2):70-6.
19. Salas-Urrutia I, Villalobos EA, Ramírez-Vega BL. Prevalencia de displasia y cáncer cervicouterino y factores asociados en el Hospital Central de Chihuahua, México. CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana. 2006; 11(1):12-5.
20. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Banco de Indicadores 2021. Ciudad de México: INEGI; 2021. Disponible en: https://inegi.org.mx/app/indicadores/
21. Organización Mundial de la Salud. Cáncer cervicouterino México 2021 perfil de país. Documento técnico. Disponible en: https://www.who.int/es/publications/m/item/cervical-cancer-mex-country-profile-2021
22. Luciani S, Bruni L, Agurto I, Ruiz-Matus C. HPV vaccine implementation and monitoring in Latin America. Salud Publica Mex. 2018;60(6):683-92.
23. Barquera S, Campos I, Rivera JA. Mexico attempts to tackle obesity: the process, results, push backs and future challenges. Obes Rev. 2013;14 Suppl 2:69-78.
24. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2013;309(1):71-82.
25. Consejo Nacional de Población. Situación de la Salud Sexual y Reproductiva. República Mexicana. México: CONAPO; 2016.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

El impacto de COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica

The impact of COVID-19 in a cohort of patients with systemic sclerosis

María del Pilar Cruz-Domínguez[1a], Susana Isabel Morales-Montalvo[2b], Olga Lidia Vera-Lastra[3c], Berenice López-Zamora[2d], Irvin Ordoñez-González[4e], Gabriela Medina-García[5f], Cinthya Paola López-Burgos[6g], Daniel Héctor Montes-Cortés[7h], Luis Javier Jara-Quezada[8i]

Resumen

Introducción: la COVID-19 trajo consigo incógnitas relacionadas con la esclerosis sistémica, enfermedad de baja prevalencia asociada a neumopatía intersticial difusa (NID).
Objetivo: conocer la evolución clínica y el pronóstico de la COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica (ES).
Material y métodos: se analizó una serie de 13 casos procedentes de una cohorte de 197 pacientes con ES en seguimiento vía digital. Cuando los pacientes cumplieron con la definición sospechosa de COVID-19 se solicitó prueba de reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2. Todos los pacientes recibieron seguimiento durante su atención ambulatoria u hospitalaria, sin interferir con su tratamiento cada 24 horas hasta quedar asintomáticos o fallecer.
Resultados: de 197 pacientes, trece (6.6%) enfermaron de COVID-19 de edad 57 años (RIC: 52-63), cutáneos difusa (ESD) y 4 limitada (ESL) en lapso de 9 meses. Once presentaron neumonía leve (84%), una neumonía grave con fallecimiento intrahospitalario (7.7%). La oximetría media al ambiente se mantuvo en SO2 90% (88-92%). Casi todos usaban inmunosupresores (84%) al momento de enfermar: micofenolato de mofetilo, metotrexato, prednisona en dosis bajas. Siete (53%) tenían enfermedad pulmonar intersticial (EPI) previa. Principalmente manifestaron disnea (67.5%), dolor torácico, tos, disgeusia y anosmia.
Conclusiones: es posible que al momento del contagio con el virus SARS-CoV-2 los inmunosupresores permitieran una menor respuesta inflamatoria sistémica, evitando un peor pronóstico, incluso en quienes tienen enfermedad intersticial previa.

Abstract

Background: COVID-19 brought with it unknowns related to systemic sclerosis.
Objective: To know the clinical evolution and prognosis of COVID-19 in a cohort of patients with systemic sclerosis.
Material and methods: During the pandemic, we had digital contact with a cohort of 197 patients with SSc. If they had any condition that met the suspected definition of COVID-19, they underwent polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2; they were treated on an outpatient or hospital basis without interfering with their treatment. They followed their evolution every 24 hours until they became asymptomatic or died.
Results: Thirteen patients (6.6%), nine diffuse cutaneous (dcSSc), and four limited cutaneous (lcSSc) developed COVID-19 during nine months of follow-up. The immunosuppressants used at the time of the disease were: mycophenolate mofetil, methotrexate, and prednisone, in low doses. Seven patients had interstitial lung disease (ILD). The main symptoms were chest pain, cough, dyspnea, dysgeusia, and anosmia, 1 with mild symptoms without pneumonia, 11 with mild pneumonia, and one with severe pneumonia that required hospital management. Only one (7.7%) presented severe pneumonia, was hospitalized, and died.
Conclusions: COVID-19 disease in patients with SSc can be overcome in most cases, even when they are ILD and were using immunosuppressants at the time of infection with the SARS-CoV-2 virus.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret, División de Investigación en Salud. Ciudad de México, México
[2]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Campus Casco de Santo Tomás, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Ciudad de México, México

De la adscripción 3 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0002-7118-9395[a], 0000-0002-4490-8614[b], 0000-0002-8729-9775[c], 0000-0003-1917-1240[d], 0000-0001-7293-7132[e], 0000-0002-5891-8653[f], 0000-0002-0308-2975[g], 0000-0001-8558-3943[h], 0000-0001-9831-593X[i]

Palabras clave	Keywords
Infecciones por Coronavirus	Coronavirus Infections
Esclerodermia Sistémica	Scleroderma, Systemic
Pronóstico	Prognosis
COVID-19	COVID-19

Fecha de recibido: 12/07/2022 **Fecha de aceptado**: 25/08/2022

Comunicación con:
María del Pilar Cruz Domínguez
drapilarcd@gmail.com
55 5724 5900, extensión 23015

Cómo citar este artículo: Cruz-Domínguez MP, Morales-Montalvo SI, Vera-Lastra OL, López-Zamora B, Ordoñez-González I, Medina-García G *et al*. El impacto de COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 (2):163-71.

Introducción

El curso acelerado de la pandemia por COVID-19 ha generado preocupación en todo el mundo, pero más aún en los pacientes reumatológicos, caracterizados por una mayor susceptibilidad a procesos infecciosos debido al perfil proinflamatorio, las comorbilidades subyacentes y la inmunosupresión por terapias como corticoides, terapia biológica u otras drogas.[1,2]

Los pacientes infectados por la COVID-19 presentan dos estadios de la enfermedad claramente diferenciados: 1. *Estadio de replicación viral.* Durante los primeros días de la infección, el virus SARS-CoV-2 ingresa a la orofaringe del paciente, inicia la replicación viral y desencadena una respuesta inmune innata, que en muchos pacientes provoca escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgia, artralgia y pérdida de olfato y gusto, y diarrea. 2. *Etapa de invasión y respuesta inmune adaptativa*. En esta etapa, el virus tiene un efecto citopático directo sobre los neumocitos y las células cardiacas a través de los receptores ACE2 y desencadena una hiperreactividad del sistema inmunitario adaptativo, lo que puede llevar al paciente a un *síndrome de tormenta de citoquinas* (STC), provocando principalmente el síndrome de distrés respiratorio agudo, con neumonía atípica y ocasionalmente miocarditis, con activación de la cascada de la coagulación, sepsis y síndrome hemofagocítico, poniendo en peligro la vida del paciente.[3,4]

Por lo tanto, la inmunidad innata es determinante en la forma en que la infección por SARS-CoV-2 evoluciona hacia una resolución rápida o una inflamación progresiva descontrolada, incluso en pacientes sin comorbilidades.[5] En la esclerosis sistémica (ES), la respuesta innata ya está alterada por la propia enfermedad, caracterizada por un entorno desequilibrado profibrótico y proinflamatorio, e influenciado por inmunosupresores o esteroides.[6] Un estudio reciente demuestra la participación de la respuesta inmune innata y adaptativa en la piel de pacientes con ES temprana. El ARN de la biopsia de piel de estos pacientes mostró una alta prevalencia de macrófagos, linfocitos T y B, en comparación con las biopsias de piel de los controles.[7] Por otro lado, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) son manifestaciones frecuentes de la ES (75%) y son la principal causa de mortalidad.[8] Después de la interacción *virus-huésped*, las citocinas liberadas por las células T CD4+ aceleran la activación de linfocitos B produciendo anticuerpos específicos neutralizantes del virus. Sin embargo, la respuesta inflamatoria excesiva se asocia a cuadros más severos, donde la inmunosupresión con corticosteroides o bloqueo de receptores de interleucinas utilizados en enfermedades reumáticas autoinmunes han contribuido a mejorar el pronóstico.[9,10] En el caso de la ES, el tratamiento actual incluye fármacos inmunosupresores, como ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, trasplante de médula ósea e, incluso, terapia biológica como rituximab, tocilizumab, entre otros.[11] Con este panorama clínico es claro que los pacientes con ES son un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar infección por la COVID-19 con síndrome de tormenta de citoquinas incluido, debido a su enfermedad pulmonar previa y al tratamiento con inmunosupresores y otros tratamientos.[4,12] Por lo tanto, nuestro objetivo es analizar el curso clínico y la evolución de un grupo de pacientes con ES que fueron infectados por COVID-19 y así saber si la infección por COVID-19 empeora el curso clínico de la ES.

Material y métodos

De una cohorte conocida de 197 pacientes con ES,[13] se identificaron 13 con COVID-19 durante el seguimiento vía digital. Los pacientes pertenecen a la asociación sin fines de lucro "*Vida y Esperanza La Raza*", que están conectados en un grupo con comunicación vía *WhatsApp*. Fueron reclutados en la consulta externa de una unidad pública de tercer nivel y se les dio seguimiento a través de medios digitales durante la pandemia en el periodo de marzo a diciembre de 2020 (antes de tener una vacuna específica). Todos los pacientes cumplieron con los criterios para ser clasificados con esclerosis sistémica (clasificación de ES del *American College of Rheumatology/European Union League Against Rheumatism* de 2013).[14] Si presentaban alguna condición que cumpliera con la definición sospechosa de enfermedad por COVID-19, se les realizaba la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2 en el sector público y se seguía su evolución por la consulta externa u hospitalización (en caso de haberlo requerido) cada 24 horas hasta quedar asintomáticos o fallecer. Cada paciente contestó un cuestionario preformulado en *Google Forms* y entrevistas por videollamada vía la plataforma *Zoom*, con el fin de obtener datos como la edad, sexo, comorbilidades, signos y síntomas de la COVID-19. De igual manera, el consentimiento informado fue explicado por llamada y enviado por correo electrónico, el cual fue devuelto por los pacientes de manera escaneada. El cuestionario en *Google Forms* fue requerido para adjuntar la última ecocardiografía y espirometría del año anterior a la pandemia. Los signos vitales, incluyendo presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y capacidad de saturación de oxígeno por oximetría, se obtuvieron en un informe diario. En cuanto a la saturación de oxígeno, se indicó su medición con oxímetro de pulso personal, antes de cada alimento o tres veces al día y se anotó en hoja de registro, al igual que la frecuencia cardiaca y la temperatura.

El punto de atención de primer contacto fue por videollamada y, en caso de ser necesario, se les pedía que acu-

dieran a la consulta externa. De la misma forma, tanto a los pacientes como a sus familiares, se les explicaron los datos de alarma (disnea, saturación de oxígeno < 90%, dolor torácico, fiebre > 38 °C) y se les instó a que en caso de presentarlos acudieran a la institución. Únicamente dos pacientes requirieron hospitalización, los cuales acudieron por sus propios medios.

Los pacientes con neumonía atípica grave fueron hospitalizados en aislamiento y tratados según el protocolo oficial de la institución, titulado *Algoritmos interinos para la atención del COVID-19*.[15] Se les dio seguimiento a través del expediente clínico electrónico, del cual obtuvimos la información de los estudios auxiliares de diagnóstico por laboratorio y de gabinete. A los pacientes que fueron atendidos por videollamada y que no requirieron hospitalización, se les dio seguimiento desde el día en que iniciaron los síntomas hasta la resolución de estos (15 días aproximadamente) y a los hospitalizados se les dio seguimiento hasta su egreso domiciliario o su fallecimiento.

Resultados

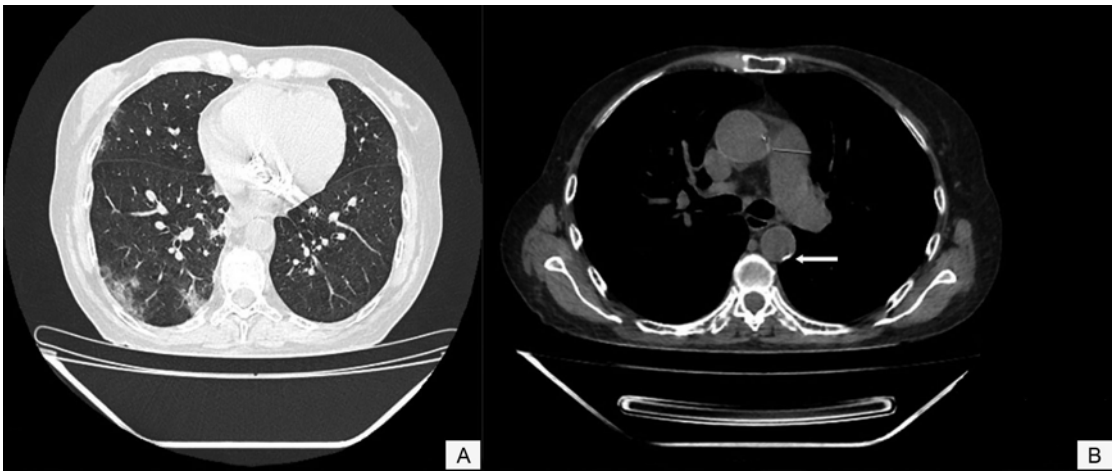
De los 197 pacientes con ES, se pudo contactar a 116 (58.8%) de ellos, de entre los cuales 13 (11.2%) pacientes (doce mujeres y un hombre) con ES han enfermado de COVID-19 durante los siete meses de seguimiento (marzo a diciembre de 2020). El primer caso se presentó hasta el cuarto mes de restricciones tomadas por la pandemia. Los pacientes que enfermaron de COVID-19 tenían 56 años en promedio. De ellos, nueve con ES cutánea difusa (ESD) y cuatro con ES cutánea limitada (ESL), ocho con EPI y cuatro pacientes con HAP (figura 1).

En el momento de la enfermedad, 6 pacientes tomaban micofenolato de mofetilo, 2 metotrexato, 1 azatioprina, 4 prednisona en dosis bajas, 8 también usaban amlodipino y 1 sildenafilo. Durante la etapa 1 de la replicación viral, los pacientes fueron tratados en casa con agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antihistamínicos (cuadro I).

Los pacientes con neumonía atípica leve por COVID-19, fueron tratados con esteroides, anticoagulantes y oxígeno suplementario en casa si era necesario. Doce de trece pacientes tuvieron neumonía: diez tuvieron dolor torácico; nueve, tos; diez, disnea; ocho, disgeusia, y ocho, anosmia. Un paciente presentó síntomas leves sin neumonía, diez presentaron neumonía leve y recibieron tratamiento ambulatorio, uno de los pacientes (paciente 1 del cuadro II) fue hospitalizado por cinco días con neumonía moderada y egresó a su domicilio para continuar tratamiento ambulatorio, y solo uno presentó neumonía grave que requirió manejo hospitalario.

Un paciente ya usaba oxígeno suplementario como parte de su tratamiento para la fibrosis pulmonar, pero además seis lo usaban durante su enfermedad. Solo dos pacientes suspendieron sus medicamentos inmunosupresores durante la pandemia debido a dificultades para obtener tratamiento (cuadro II). De estos, una fue la paciente que falleció a los 77 años con neumonía grave y requirió tratamiento hospitalario. Esta última paciente presentó a su llegada al hospital los siguientes parámetros: hemoglobina: 14.9 g/dL, leucocitos: 21.010/µL, neutrófilos: 19.970/µL, linfocitos: 600/µL, índice neutrófilo/linfocito: 33, plaquetas: 228.000/µL, glucosa: 102.2 mg/dL, creatinina: 0.62 mg/dL, albúmina: 3.18 g/dL, aspartato aminotransferasa: 14.6 UI/L, alanina aminotransferasa: 17.9 UI/L, gamma-glutamil transferasa: 60.7 UI/L, fosfatasa alcalina: 76.9 UI/L, lactato deshidro-

Figura 1 Tomografía axial computarizada del paciente número ocho



A. Pulmón en vidrio despulido en paciente con fibrosis pulmonar leve. B. Hipertensión arterial pulmonar (24 mm en imagen) y con presión sistólica de la arteria pulmonar de 38 mmHg por ecocardiograma. También se muestra una calcificación aórtica (flecha)

Cuadro I Características sociodemográficas de pacientes con esclerodermia infectados por SARS-CoV-2

Características	Datos	Características	Datos
Edad, mediana (RIC), años	57 (52, 63)	Mialgia	8 (61.5)
		Artralgia	9 (69.2)
SO_2% (FIO_2 21%), mediana (RIC)	90 (88, 92)	Constipación nasal	3 (23.1)
Duración ES, mediana (RIC), años	15 (9, 20)	Dolor torácico	10 (76.9)
Tipo de sangre	***n* (%)**	Disgeusia	8 (61.5)
A Rh+	3 (23.1)	Anosmia	8 (61.5)
B Rh+	3 (23.1)	Fiebre	9 (69.2)
O Rh+	3 (23.1)	Dolor ocular	5 (38.5)
O Rh-	2 (15.4)	Otalgia	5 (38.5)
Desconocido	2 (15.4)	Anorexia	6 (46.2)
IMC	***n* (%)**	Diarrea	5 (38.5)
IMC, mediana (RIC), Kg/m^2	25.9 (21.4, 29.8)		
Peso normal	6 (46.2)	Nausea	4 (30.8)
Sobrepeso	4 (30.8)	Vómito	2 (15.4)
Obesidad	3 (23.1)	Mareo	5 (38.5)
Comorbilidades	***n* (%)**	**Hospitalizados, *n* (%)**	2 (15.4)
Diabetes	2 (15.4)	**Medicamentos para COVID-19**	***n* (%)**
Hipertensión arterial	2 (15.4)	Esteroides	9 (69.2)
HAP	4 (30.8)	Anticoagulantes	8 (61.5)
Hipotiroidismo	3 (23.1)	Agentes antiplaquetarios	7 (53.8)
ES Subtipo	***n* (%)**	AINES	13 (100)
ESD	9 (69.2)	Macrólidos	9 (69.2)
ESL	4 (30.8)	Otros antibióticos	5 (38.5)
Tratamiento para ES	***n* (%)**	Broncodilatadores	2 (15.4)
Amlodipino	8 (61.5)	Antihistamínicos	1 (7.7)
Micofenolato	5 (38.5)	Antidiarreicos	1 (7.7)
Metotrexato	2 (15.4)	Vitaminas	5 (38.5)
Prednisona	4 (30.8)	Oxígeno	7 (53.8)
Citrato Sildenafil	1 (7.7)	Antiviral	1 (7.7)
Signos y síntomas	***n* (%)**	**Muertes, *n* (%)**	1 (7.7)
Astenia y adinamia	8 (61.5)	**Síntomas persistentes, *n* (%)**	7 (53.8)
Odinofagia	5 (38.5)		
Cefalea	5 (38.5)		
Tos	9 (69.2)		
Conjuntivitis	4 (30.8)		
Disnea	8 (61.5)		

ES: esclerosis sistémica; ESD: esclerosis sistémica cutánea difusa; ESL: esclerosis sistémica cutánea limitada; HAP: hipertensión pulmonar arterial, SO_2: saturación de oxígeno con oxímetro de pulso, FIO_2: fracción inspirada de oxígeno, IMC: índice de masa corporal, AINES: antinflamatorios no esteroideos

genasa: 303.8 UI/L, dímero D: 2230 ng/mL. Los estudios radiológicos de la paciente mostraron afectación pulmonar derecha > 75%, afectación pulmonar izquierda 50% y electrocardiograma normal. La paciente registró 35% de saturación de oxígeno como mínimo (no compatible con la vida). El dato obtenido fue derivado de la coexistencia de fenómeno de Raynaud con el que cursan estos pacientes y la hipoperfusión por el estado de gravedad.

Discusión

Hasta julio de 2022, el total de infectados sintomáticos por COVID-19 en México fue de 5,823,844 personas y el número de defunciones fue de 325,194.[16] Luego de casi dos años desde la aparición de la infección por COVID-19 en México, se describió el curso clínico de 13 pacientes con ES, que presentaron infección por COVID-19, confirmados por PCR. Al momento del diagnóstico de infección por COVID-19 todos los pacientes se encontraban en remisión y con indicación de terapia de mantenimiento, con dosis bajas de esteroides, inmunosupresores y otros medicamentos. Todos estos pacientes con neumonía mejoraron con esteroides y anticoagulantes, y solo una evolucionó a neumonía atípica grave y falleció en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital. El cociente de linfocitos neutrófilos en la paciente fallecida fue de 33.2, valor que predice mortalidad en la población general.[17] Es de interés haber identificado que la mayoría de los pacientes tienen EPID, tratamiento inmunosupresor y alta supervivencia. Nuestros resultados sugieren que a pesar de las características de no gravedad de los pacientes con ES e infección por COVID-19, 11 de 13 pacientes tuvieron neumonía atípica leve y solo una paciente fue hospitalizada por neumonía atípica grave y falleció. Al respecto, la inflamación excesiva que algunos pacientes desarrollan frente al virus se asocia a un perfil tromboinflamatorio que conduce a mal pronóstico. En este sentido, el uso de inmunosupresores dirigido al tratamiento de la enfermedad autoinmune puede atenuar la respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes con ES. Las observaciones de esta serie de casos no parecen apoyar la hipótesis de que los pacientes con EPID y tratamiento inmunosupresor son un subgrupo de pacientes con ES susceptible de presentar complicaciones graves por COVID-19.[18] Sin embargo, es importante señalar que casi todos los pacientes con neumonía atípica no necesitaron hospitalización y se recuperaron con tratamientos extrahospitalarios. Esta observación clínica sugiere la presencia de factores protectores que atenúan la gravedad de la neumonía atípica en pacientes con ES e infección por COVID-19. De acuerdo con la literatura, el interferón tipo I es una de las líneas de defensa más importantes contra las infecciones virales.[19] En pacientes sin ES con COVID-19 grave se ha observado una actividad significativamente baja de IFN tipo I, lo que se asocia con una carga viral persistente y una respuesta proinflamatoria mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6).[20] Por el contrario, la actividad de IFN tipo I está sobreexpresada, así como los receptores tipo Toll (TLR) en la piel y los pulmones de los pacientes con ES.[21,22] Estos hallazgos sugieren que la inmunidad innata podría tener un papel protector sobre la gravedad clínica de la COVID-19 en pacientes con ES.[23]

En otros estudios se ha propuesto que la información sobre la interacción entre la respuesta inmune adaptativa y la COVID-19 induce una respuesta TH1. Se ha encontrado una disminución significativa en los linfocitos T totales (linfocitos T CD8+, linfocitos CD4+ y linfocitos T reguladores) en casos graves de infección por la COVID-19.

Para tener una buena evolución de la COVID-19 se requiere una respuesta inmune innata moderada, un correcto equilibrio entre las células T CD4+, las células T CD8+ y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, en ES, las de células T y células B están desreguladas por lo que producen citocinas dirigidas a incrementar la supervivencia y diferenciación de las células estromales inductoras de fibrosis. Por otra parte, con el uso continuo de inmunosupresores modifica la respuesta inmune y la expresión clínica de la enfermedad hacia un perfil antifibrótico y antiinflamatorio.[24,25] Por lo tanto, se espera que la presentación clínica de la enfermedad y la respuesta inmune a la infección por COVID-19 sean diferentes al comprarla con la población sin esclerodermia.

Conclusiones

En conclusión, en esta serie de casos se observó que los pacientes con ES pueden desarrollar neumonía atípica por COVID-19 incluso sin EPI previa, pero la mayoría sobrevive sin hospitalización. La baja agresividad de la neumonía atípica en estos pacientes podría deberse a mecanismos protectores que participan en la patogenia de la ES y al uso de inmunosupresores. Después de las vacunas contra el SARS-CoV-2, los casos de COVID-19 han mostrado menor gravedad, no obstante, surgen nuevas variantes continuamente y el riesgo de el advenimiento futuro de infecciones por este y otros virus de alta letalidad requieren de más información. Serán necesarios nuevos estudios para conocer como los inmunosupresores y la infección por la COVID-19 impactan la evolución clínica de los pacientes con esclerodermia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cuadro II Detalles de los trece casos de Esclerosis Sistémica que presentaron signos y síntomas compatibles con infección por la COVID-19

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Edad (años)	55	51	56	52	57	62
Género	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Índice de masa corporal	25.9	21	31.1	34	21.5	28.1
ES (años)	15	2	19	18	12	8
ES Subtipo	ESD	ESD	ESL	ESL	ESD	ESD
ES Subtipo	B Rh+	O Rh+	O Rh-	B Rh+	Desconocido	Desconocido
EPI	Si	No	No	No	Si	Si
HAP	No	No	No	Si	Si	No
Enfermedad CV	No	No	No	No	No	No
Otras comorbilidades	Diabetes, hipertensión arterial	Ninguna	Hipotiroidismo, Sjögren	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tratamiento para ES	Micofenolato, Amlodipino	Micofenolato, Amlodipino	Micofenolato, Amlodipino	Metotrexato, Prednisona, ácido acetil-salicílico	Micofenolato, Amlodipino Prednisona, Citrato, Sildenafil	Ácido acetilsalicílico
Inmunosupresor	Suspendido	Continuó	Continuó	Continuó	Continuó	Ninguno
Prueba nasofaríngea para SARS-CoV-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospitalización	Sí	No	No	No	No	No
SO_2%, FIO_2 21%	81	92	89	88	90	93
Signos y síntomas	Astenia y adinamia, odinofagia, tos, disnea, mialgia, artralgia, constipación nasal, dolor torácico, disgeusia, fiebre, dolor ocular, otalgia, mareo Neumonía moderada	Astenia y adinamia, tos, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, anosmia, fiebre, anorexia, diarrea, náuseas, vómito Neumonía leve	Conjuntivitis, constipación nasal, dolor torácico, anosmia, fiebre, dolor ocular, náuseas Neumonía leve	Odinofagia, disnea, dolor torácico, dolor ocular, otalgia, diarrea Neumonía leve	Tos, disnea, dolor torácico, disgeusia, anosmia, anorexia Neumonía leve	Astenia y adinamia, odinofagia, tos, disnea, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, anosmia, diarrea Neumonía leve
Tratamiento para la COVID-19	Dexametasona, AINE, ivermectina, macrólidos, otros antibióticos, broncodilatadores, oxígeno domiciliario	Dexametasona, AINE, ivermectina	Dexametasona anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, AINES, ivermectina, macrólidos	AINE, antiparasitarios, macrólidos, broncodilatadores, vitaminas, oxígeno domiciliario	Dexametasona anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, AINES, antiparasitario con ivermectina, macrólidos, oxígeno domiciliario	Antiagregantes plaquetarios, AINE, otros antibióticos, oxígeno domiciliario
Resultado Final	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente

Continúa en la página: 169...

... Continúa de la página:168

Características	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12	Paciente 13
Edad (años)	77	65	62	36	50	63	61
Género	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
Índice de masa corporal	25.9	21.4	28.5	23.3	32.8	21.6	19.2
ES (años)	15	40	10	23	5	15	20
ES Subtipo	ESD	ESD	ESL	ESL	ESD	ESD	ESD
ES Subtipo	A Rh+	O Rh+	O Rh+	B Rh+	A Rh+	O Rh-	A Rh+
EPI	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
HAP	Si	Si	No	No	No	No	No
Enfermedad CV	No	No	No	No	No	No	No
Otras comorbilidades	Hipotiroidismo	Hipertensión arterial	Ninguna	Artritis reumatoide	Diabetes	Hipotiroidismo	SAF
Tratamiento para ES	Azatioprina, Amlodipino	Amlodipino	Micofenolato broncodilatador	Rituximab	Micofenolato Amlodipino, Prednisona, Ácido acetilsalicílico	Metotrexato, Amlodipino, Prednisona, Ácido fólico	Acenocumarol
Inmunosupresor	Suspendido	Ninguno	Continuó	Usado recientemente	Continuó	Continuó	Ninguno
Prueba nasofaríngea para SARS-CoV-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Hospitalización	Sí	No	No	No	No	No	No
SO_2%, FIO_2 21%	35	90	94	88	88	92	92
Signos y síntomas	Astenia, rinorrea, conjuntivitis, disnea, tos, diarrea, artralgia, mialgia, constipación nasal, dolor torácico, disgeusia, anosmia, fiebre, dolor ocular, otalgia, mareo, náuseas, vómito, distención abdominal Neumonía grave	Astenia y adinamia, fiebre, disnea, mialgia, artralgia, anosmia, otalgia Neumonía leve	Astenia y adinamia, otalgia, odinofagia, tos, conjuntivitis, artralgia, disgeusia, anosmia, fiebre	Astenia y adinamia, otalgia, tos, disnea, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, anosmia, fiebre, Neumonía leve	Cefalea, odinofagia, rinorrea, tos, conjuntivitis, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, fiebre, otalgia, dolor ocular, anorexia, diarrea, náuseas, mareo, picazón en la piel, hemoptisis Neumonía leve	Cefalea, parestesias, tos, disnea, mialgias, calambres musculares, anorexia, mareos, artralgias, astenia, adinamia Neumonía leve	Cefalea, dolor torácico, fiebre, anorexia, mareos Neumonía leve
Tratamiento para la COVID-19	Dexametasona, anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE, ivermectina macrólidos, otros antibióticos, broncodilatadores, antihistamínicos, antidiarreicos, vitaminas, oxígeno domiciliario	Ivermectina, macrólidos, AINE, antiviral	Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE, macrólidos, vitaminas, oxígeno domiciliario	Dexametasona, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, AINE, ivermectina, macrólidos, vitaminas	Dexametasona anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, AINE, macrólidos, vitaminas, antivirales	Dexametasona AINE, vitaminas, anticoagulantes, oxígeno domiciliario.	Dexametasona anticoagulantes, AINE, otros antibióticos,
Resultado Final	Fallecido	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente

Referencias

1. Jara LJ, López-Zamora B, Ordoñez-González I, Galaviz-Sánchez MF, Gutierrez-Melgarejo CI, Saavedra MÁ, et al. The immune-neuroendocrine system in COVID-19, advanced age and rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2021;20(11): 102946. doi:10.1016/j.autrev.2021.102946
2. Favalli EG, Ingegoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! Autoimmun Rev. 2020; 19(5): 1-7. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
4. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
5. Schön MP, Berking C, Biedermann T, Buhl T, Erpenbeck L, Eyerich K, et.al. COVID-19 and immunological regulations - from basic and translational aspects to clinical implications. J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(8):795-807. doi:10.1111/ddg.14169
6. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(7):753-764. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
7. Skaug B, Khanna D, Swindell WR, Hinchcliff ME, Frech TM, Steen VD. Global skin gene expression analysis of early diffuse cutaneous systemic sclerosis shows a prominent innate and adaptive inflammatory profile. Ann Rheum Dis. 2020;79 (3):379-386. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215894.
8. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med. 2020;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
9. Gasparyan AY, Misra DP, Yessirkepov M, Zimba O. Perspectives of Immune Therapy in Coronavirus Disease. J Korean Med Sci. 2020;35(18):e176.
10. Anand U, Jakhmola S, Indari O, Jha HC, Chen ZS, Tripathi V, et al. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update. Front Immunol. 2021;12:658519. doi: 10.3389/fimmu.2021.658519.
11. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. Curr Opin Rheumatol. 2020;32(3):228-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000711.
12. Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Pignataro F, Caporali R. Novel COronaVirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic: What are the risks for systemic sclerosis patients? Autoimmun Rev. 2020;19(7):102558. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102558.
13. Cruz-Domínguez MP, García-Collinot G, Saavedra MA, Montes-Cortes DH, Morales-Aguilar R, Carranza-Muleiro RA, et al. Malnutrition is an independent risk factor for mortality in Mexican patients with systemic sclerosis: a cohort study. Rheumatol Int. 2017;37(7):1101-1109. doi: 10.1007/s00296-017-3753-y.
14. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013; 65(11):2737–2747. doi: 10.1002/art.38098.
15. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Dirección de prestaciones médicas.http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
16. Portal de la Coordinación de Educación en Salud [Internet]. Casos acumulados de COVID-19 en México. 2021. [Citado 01 Julio 2022]. Disponible en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/coronavirus
17. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. Cells. 2020;9(6):1383. doi: 10.3390/cells9061383.
18. Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allanore Y, Clementi M, Dagna L, Damjanov NS, et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):724-726. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217407.
19. Ströher U, DiCaro A, Li Y, Strong JE, Aoki F, Plummer F, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon- alpha. J Infect Dis. 2004;189(7):1164-7. doi: 10.1086/382597.
20. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et.al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. 2020;369 (6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027.
21. Wu M, Assassi S. The role of type 1 interferon in systemic sclerosis. Front Immunol. 2013;4:266. doi: 10.3389/fimmu.2013.00266.
22. O'Reilly S. Toll Like Receptors in systemic sclerosis: An emerging target. Immunol Lett. 2018;195:2-8. doi: 10.1016/j.imlet.2017.09.001.
23. Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Maglione W, Pignataro F, Caminati A, et al. Impact of COVID-19 outbreak in an Italian cohort of patients with systemic sclerosis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020;12:1759720X20953356. doi: 10.1177/1759720X20953356.
24. Worrell JC, O'Reilly S. Bi-directional communication: Conversations between fibroblasts and immune cells in systemic sclerosis. J Autoimmun. 2020;113:102526. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102526.
25. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.

▲*Continuación de adscripciones de los autores*
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México
[4]Universidad Veracruzana, Campus Veracruz, Facultad de Medicina. Veracruz, Veracruz, México
[5]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en Enfermedades Hemato-oncológicas. Ciudad de México, México
[6]Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco. Villahermosa, Tabasco, México
[7]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México
[8]Instituto Nacional de Rehabilitación, "Luis Guillermo Ibarra Ibarra". Ciudad de México, México

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México

Cost-effectiveness of treatment of type 2 diabetes mellitus in México

Diana Leticia Pérez-Lozano[1a], Víctor Manuel Camarillo-Nava[2b], Tarsila Elizabeth Juárez-Zepeda[3c], José Elpidio Andrade-Pineda[4d], Zuley Margarita Lucho-Gutiérrez[5e], Jorge Armando Reyes-Pacheco[6f], Danae Pérez-López[7g], Liliana Carmona-Aparicio[8h]

Resumen

Introducción: la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública y socioeconómico, tanto por su alta incidencia como por la generación de los costos médicos directos para su tratamiento.
Objetivo: analizar el costo-efectividad de los tratamientos en monoterapia y biterapia en pacientes con DM2.
Material y métodos: análisis costo-efectividad, observacional, ambispectivo, transversal y analítico. Análisis de expedientes en una unidad médica de primer nivel. Se ejecutaron los datos en la matriz de costos con el programa Office Excel 2010; se identificó el fármaco más prescrito, se comparó con monoterapia y biterapia
Resultados: los costos médicos directos anuales del total de la población fueron: costo del medicamento $118,561.70MN, costo por hospitalización $243,756.00MN, costo por consultas $ 327,414.00MN y costo por estudios clínicos $2416.79MN, obteniendo un total anual de $692,148.58MN. La metformina fue la más indicada en monoterapia (88.4%) y como terapéutica estándar tiene mayor costo-efectividad comparada con la glibenclamida. En biterapia fue metformina/glibenclamida (35.7%) versus las terapéuticas de metformina/insulina NPH, metformina/insulina glargina y metformina/dapagliflozina, las cuales tuvieron un resultando más costo-efectivo, con un costo efectividad incremental de -$1,128,428.50MN, -$34,365.00MN, -$119,848.97MN respectivamente.
Conclusiones: la metformina presento mejor relación costo efectividad en monoterapia, mientras que en biterapia fue la asociación metformina/Insulina NPH.

Abstract

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a public health and socioeconomic problem, generating direct medical costs for its treatment.
Objective: To analyze the cost-effectiveness of monotherapy and bitherapy treatments in patients with DM2.
Material and methods: Cost-effectiveness, observational, ambispective, cross-sectional and analytical analysis of files in a first level medical unit. The data in the cost matrix was executed with the Office Excel 2010 program; the most prescribed drug was identified and compared with monotherapy and bitherapy.
Results: The annual direct medical costs of the total population were drug cost $118,561.70MN, hospitalization cost $243,756.00MN, consultation cost $327,414.00MN and clinical trial cost $2416.79MN, obtaining an annual total of $692,148.58MN. metformin was the most indicated in monotherapy (88.4%) and as standard therapy it has higher cost-effectiveness compared to glibenclamide. In bitherapy it was metformin/glibenclamide (35.7%) versus the therapeutics of metformin/NPH insulin, metformin/insulin glargine and metformin/dapagliflozin, which had a better cost-effective result, with an incremental cost effectiveness of -$1,128,428.50MN, -$34,365.00 MN, -$119,848.97MN respectively.
Conclusions: Metformin presented a better cost-effectiveness ratio in monotherapy, while in bitherapy it was the metformin/NPH insulin association.

[1]Universidad Autónoma de México, Unidad de Posgrado, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas y Odontológicas y de la Salud. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Norte, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

De la adscripción 3 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0001-6400-0016[a], 0000-0002-4088-2568[b], 0000-0003-3501-9505[c], 0000-0001-9676-1522[d], 0000-0001-5273-8208[e], 0000-0003-2869-7455[f], 0000-0001-5756-5078[g], 0000-0001-8721-9387[h]

Palabras clave	Keywords
Costo de Atención Médica	Health Care Cost
Costo Efectividad	Diabetes Mellitus
Diabetes Mellitus	Pharmacological Treatment
Tratamiento Farmacológico	Cost Effectiveness

Fecha de recibido: 15/07/2022 **Fecha de aceptado**: 23/08/2022

Comunicación con:
Diana Leticia Pérez Lozano
dianalozano3777@gmail.com
(55) 25177679

Cómo citar este artículo: Pérez-Lozano DL, Camarillo-Nava VM, Juárez-Zepeda TE, Andrade-Pineda JE, Lucho-Gutiérrez ZM, Reyes-Pacheco JA *et al.* Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):172-80.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública y socioeconómico. El objetivo principal del tratamiento según las diferentes guías de atención y control consiste en el control de la glucemia, el cual se puede alcanzar a través de estrategias terapéuticas, sean o no farmacológicas. Ambas medidas generan costos; sin embargo, las medidas farmacológicas producen mayor costo medico directo.[1,2] El control glucémico del paciente corresponde al primer nivel de atención, las complicaciones crónicas disminuyen la calidad de vida y aumentan los costos del tratamiento.[3] El incremento en la demanda de atención médica influye en la distribución del presupuesto del sector salud, que repercute en un mayor número de insumos médicos.[4] Por ello, se requiere analizar los patrones de prescripción de antidiabéticos disponibles en el cuadro básico de medicamentos del sector salud mexicano.[5] En 2020 se analizaron en México los costos medios acumulados por paciente a los 10 años y estos fueron de $47,545.08 MN (2189 USD) para un modelo de atención multidisciplinaria y de $49,999.44 MN (2302 USD) para el modelo convencional de atención a la salud.[2]

Material y métodos

Estudio farmacoeconómico, observacional, ambispectivo, transversal y analítico. El objetivo fue analizar el costo-efectividad de los tratamientos en monoterapia y biterapia en pacientes con DM2. Se analizaron los expedientes de pacientes de una unidad de medicina familiar que cuenta con 12 consultorios, donde se atiende a un promedio de 1053 pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 al año, ubicada en la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de DM2, atendidos en uno de los 12 consultorios que comprenden la unidad médica de estudio, durante el periodo de enero del 2019 a julio del 2021, con prescripción de tratamiento farmacológico antidiabético durante al menos 6 meses. Los criterios de exclusión fueron: pacientes sin apego al tratamiento, con inmunodeficiencia (cáncer, VIH, LES) y pacientes con expedientes incompletos para el análisis farmacoeconómico. Los criterios de eliminación fueron: no acudir a revaloraciones, pérdida de prestación social durante el periodo de estudio. La población de estudio corresponde al 100% de los pacientes atendidos en el consultorio donde se autorizó la realización de este análisis, por lo que no se realizó cálculo de la muestra. Durante el periodo de estudio el total de pacientes atendidos que cumplieron los criterios de inclusión fueron 103. Para conocer el tipo de distribución se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff.[8] Las diferencias entre costos y control glucémico se obtuvieron con la prueba *U* de Mann Whitney ($p \leq 0.05$, estadísticamente significativo). El procesamiento de datos se realizó con el programa informático *Office Excel 2010*. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, lugar de residencia, peso, talla, antecedentes familiares, diagnóstico actual, comorbilidades, nivel de control glucémico, tiempo de evolución desde el diagnóstico, número de hospitalizaciones, número de consultas, número y tipo de estudios de laboratorios. La variable principal del estudio fue la relación costo-efectividad de los tratamientos en monoterapia y biterapia para la DM2, se realizó la matriz de costos de las terapéuticas, y el cálculo del costo promedio paciente (PM/PT) se realizó dividiendo la suma total de costos del fármaco entre el número de pacientes tratados con el mismo, la razón costo-efectividad incremental (CEI) se calculó: CEI=costo 1 - costo 0 /efectividad 1- efectividad 0.[9] Se identificó el fármaco y la combinación más prescrita como terapéutica estándar (o), para el comparativo en el plano costo-efectividad, donde el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés y las alternativas estudiadas; el eje vertical representa la diferencia en costo. Los resultados se interpretan por cuadrantes; donde la terapia tradicional (0) se encuentra en el origen: cuadrante I) más efectiva, más costosa; cuadrante II) más efectiva, menos costosa; cuadrante III) menos efectiva, menos costosa y cuadrante IV) menos efectiva, más costosa.[9] Los costos de los fármacos se obtuvieron del cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los costos por tipo de servicio se basaron en los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica (Diario Oficial de la Federación, 2021)[10] y de Servicios Integrales del IMSS.[11] Los costos médicos directos se calcularon en forma anual y se consideraron: costo del medicamento, costo por hospitalización y/o ingreso a urgencias, costos de las consultas y costos por estudios clínicos. La medición de la efectividad en el control de DM2 se determinó mediante los niveles de glucosa en sangre en ayunas, se consideraron los parámetros de control según la ADA 2020.[12,13,14] El estudio se apegó a la Declaración de Helsinki, con autorización por el Comité Local de Investigación y el Comité de Bioética de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad del Valle de México.

Resultados

De un total de 103 pacientes con diagnóstico de DM2, 22 presentaron criterios de eliminación, por lo que el análisis económico de las terapias farmacológicas se realizó en 81 pacientes; donde el 72% (n = 58) eran del sexo femenino, con una edad en el rango de los 61 y 70 años (DE = 1.7). El 28% (n = 23) eran hombres de entre los 51 a 60 años (DE = 2.4). El 100% (n = 81) de la población eran mexicanos residentes en la Ciudad de México (cuadro I).

Cuadro I Características demográficas y clínicas de los pacientes con Diabetes Mellitus de una unidad de primer nivel de atención

Edad	Media	65 +/- (1.9)
Sexo	Femenino	72%
	Masculino	28%
Nivel socioeconómico	Bajo	2%
	Medio	98%
Factores de riesgo	Hipertensión	49%
	Colesterol ↑	36%
	Obesidad/sobrepeso	63%
	Antecedentes familiares	49%
Comorbilidades asociadas a diabetes	Nefropatía diabética	3.70%
	Pie diabético	6.17%
	Insuficiencia cardiaca	2.46%
	Lesiones nerviosas o vasculares	1.23%
	Retinopatía diabética	3.70%
Hospitalizaciones	Amputaciones por pie diabético	1.94%
	COVID-19	1.94%
	Descompensación metabólica	0.90%

*Porcentaje de la variable calculado sobre la población final (*n* = 81), edad media y desviación estándar

Los tratamientos se dividieron en: monoterapia 32% (*n* = 26), biterapia 52% (*n* = 42) y esquema de politerapia 16% (*n* = 13), los cuales fueron descartados ya que la población no fue suficiente para realizar el análisis costo-efectividad. De los 26 pacientes en monoterapia, la metformina fue la más indicada en 88.4% (*n* = 23) seguida de la glibenclamida 11.5% (*n* = 3) (cuadro II).

En biterapia los 42 pacientes utilizaron las siguientes 9 combinaciones: metformina/glibenclamida: 35.7% (*n* = 15), metformina/insulina NPH de acción intermedia: 26.1% (*n* = 11), metformina/pioglitazona: 14.2% (*n* = 6), insulina glargina/metformina: 7.1% (*n* = 3), sitagliptina/metformina: 7.1% (*n* = 3), insulina lispro-protamina/pioglitazona: 2.3% (*n* = 1), metformina/dapagliflozina: 2.3% (*n* = 1), acarbosa/metformina: 2.3% (*n* = 1) e insulina NPH de acción intermedia/pioglitazona: 2.3% (*n* = 1) (cuadro III).

El tratamiento con politerapia se prescribió en 13 pacientes y presentó 9 combinaciones distintas, las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: metformina/glibenclamida/insulina NPH de acción intermedia: 31% (*n* = 4) y la sitagliptina/metformina/insulina glargina: 15% (*n* = 2); insulina NPH de acción intermedia/metformina/pioglitazona: 8% (*n* = 1), glibenclamida/metformina/pioglitazona: 8% (*n* = 1), sitagliptina/metformina/dapagliflozina: 8% (*n* = 1), sitagliptina/metformina/insulina NPH de acción intermedia: 8% (*n* = 1), sitagliptina/metformina/glibenclamida: 8% (*n* = 1), insulina glargina/pioglitazona/metformina: 8% (*n* = 1) e insulina lispro-protamina/pioglitazona/metformina: 8% (*n* = 1). El costo generado por la politerapia fue de $274,075.54 MN; sin embargo, debido al reducido número de pacientes en cada alternativa farmacológica, el análisis no fue significativo para la evaluación costo-efectividad.

Monoterapia

De la población con monoterapia (*n* = 26), el 77% (*n* = 20) pertenecía al sexo femenino, con un promedio de edad de 66 años (DE = 2.1). Respecto a los años de evolución con el diagnostico de DM2, el 42% (*n* = 11) tenía 3 años de evolución de la enfermedad. El fármaco más prescrito fue la metformina con un 88% (*n* = 23), donde el 78% (*n* = 18) pertenecía al sexo femenino, la segunda terapia fue glibenclamida con 12% (*n* = 3), donde el 67% (*n* = 2), eran mujeres. Dentro del análisis de los costos médicos directos, la metformina obtuvo un costo anual del medicamento de $3600.00 MN, mientras que el costo por consultas fue de $150,411.00 MN, y el costo promedio por paciente fue de $6729.95 MN, sin costos referidos a hospitalizaciones, ni a ingresos a urgencias. En seguimiento al análisis, la glibenclamida obtuvo un costo anual del medicamento de $128.78 MN, sin embargo, el costo promedio por paciente fue de $3402.93 MN, dado el bajo número de pacientes (*n* = 3), su costo por consultas fue de $4986.00 MN y el costo promedio anual fue de $10,208.80 MN, que representa un costo mayor al de la metformina.

Al determinar la efectividad de la monoterapia en pacientes tratados con metformina (*n* = 23), el 65.2% (*n* = 15) alcanzó el control glucémico, sin comorbilidades asocia-

Cuadro II Costos médicos directos de las monoterapias y biterapias en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, de una unidad de primer nivel de atención

	Medicamento	Gramaje	Presentación	N° de pacientes	Costo del medicamento anual	Costo por hospitalización y/o ingreso urgencias	Costo por consultas	Costos de estudios clínicos	Costo total
Monoterapia	Metformina	850 mg	30 tabletas	23	$3,600.00	$0.00	$150,411.00	$777.93	$154,788.93
	Glibenclamida	5 mg	50 tabletas	3	$128.76	$0.00	$4,986.00	$72.04	$5,186.80
	Total monoterapia			**26**	**$3,728.76**	**$0.00**	**$155,397.00**	**$849.97**	**$159,975.73**
Biterapia	Metformina/Glibeclamida	850 mg + 5 mg	30 tabletas + 50 tabletas	15	$3,452.88	$671.00	$91,410.00	$658.17	$96,192.05
	Metformina/Insulina NPH	100 Ui + 850 mg	10 ml + 30 tabletas	11	$7,277.30	$241,743.00	$68,973.00	$801.86	$318,795.16
	Metformina/Pioglitazona	850 mg + 15 mg	30 tabletas + 7 tabletas	6	$5,483.52	$0.00	$49,026.00	$396.33	$54,905.85
	Metformina/Insulina Glargina	100 Ui + 850 mg	10 ml + 30 tabletas	3	$4680.78	$1342.00	$27,423.00	$225.92	$33,671.70
	Sitagliptina/Metformina	50/850 mg	28 tabletas	3	$47,190.00	$0.00	$49,860.00	$150.01	$97,200.01
	Pioglitazona/Insulina Lispro Protamina	100 Ui + 15mg	10 ml + 7 tabletas	1	$13,385.98	$0.00	$13,296.00	$62.86	$26,744.84
	Metformina/Dapagliflozina	850 mg + 10 mg	30 tabletas + 28 tabletas	1	$34,884.00	$0.00	$15,789.00	$83.92	$50,756.92
	Acarbosa/Metformina	50 mg + 850 mg	30 tabletas + 30 tabletas	1	$976.80	$0.00	$3,324.00	$9.43	$4,310.23
	Pioglitazona/ Insulina NPH	100 Ui + 15 mg	10 ml + 7 tabletas	1	$1,230.53	$0.00	$8,310.00	$28.29	$9,568.82
	Total biterapia			**42**	**$118,561.79**	**$243,756.00**	**$327,411.00**	**$2,416.79**	**$692,145.58**

*UI: unidades internacionales; mg: miligramos, $ pesos en moneda nacional mexicana

Cuadro III Efectividad en monoterapia y biterapias en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de una unidad de primer nivel de atención

	Medicamentos	En control			Sin control			
		No. pacientes (%)	Comorbilidad	Hospitalización	No. pacientes (%)	Comorbilidad	Hospitalización	Efectividad %
Monoterapia	Glibenclamida 5 mg	2	0	0	1	0	0	67%
	Metformina 850 mg	15	0	0	8	0	0	65%
	Total	**17 (65)**	**0**	**0**	**9 (35)**	**0**	**0**	**-**
Biterapia	Metformina 850 mg + Glibenclamida 5 mg	7	0	0	8	0	3	47%
	Metformina 850 mg + Insulina Humana de Acción Intermedia NPH 100 Ui	5	1 (Nefropatía diabética)	1	6	0	2	45%
	Metformina 850 mg + Pioglitazona 15 mg	3	0	0	3	1 (Insuficiencia cardiaca)	0	50%
	Metformina 850 mg + Insulina Glargina 100 Ui	1	0	0	2	0	1	33%
	Sitagliptina 50 mg/Metformina 850 mg	2	0	0	1	0	0	67%
	Pioglitazona 15 mg + Insulina Humana de Acción Intermedia NPH 100 Ui	1	0	0	0	0	0	100%
	Pioglitazona 15 mg + Insulina Lispro Protamina 100 Ui +	1	0	0	0	0	0	100%
	Metformina 850 mg + Acarbosa 50 mg	0	0	0	1	0	1	-
	Metformina 850 mg + Dapagliflozina 10 mg	0	0	0	1	0	0	-
	Total	**20 (47.6)**	**1**	**1**	**22 (52.3)**	1	7	-

*UI: unidades internacionales; mg: miligramos

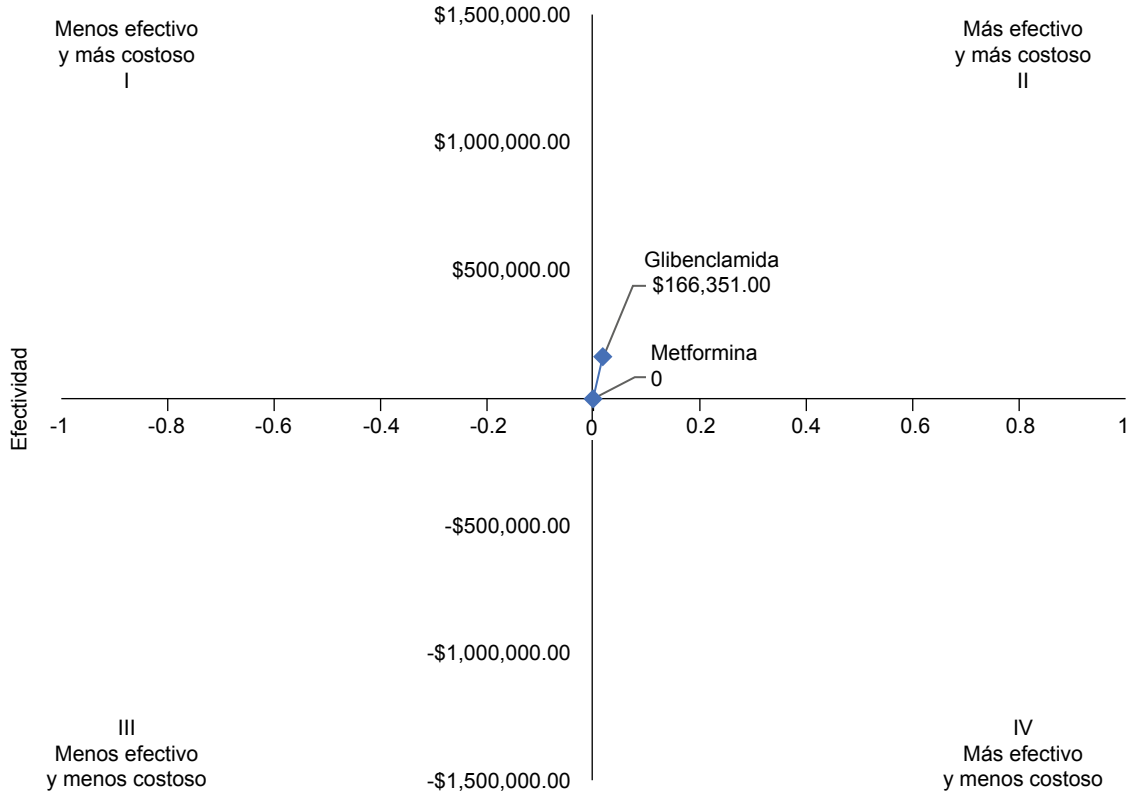
das, ni hospitalización. En la evaluación costo-efectividad de la metformina como fármaco estándar se observó un mayor costo-efectividad que la glibenclamida, por lo que se ubicó en el cuadrante I, siendo más costosa con un CEI de $166,351.00 MN, con 0.02 de efectividad (figura 1).

Biterapia

El análisis descriptivo de la población con biterapia (*n* = 42), indicó que el 67% (*n* = 28) pertenecía al sexo femenino, con un promedio de edad de 65 años (DE = 2.1), y el 33% (*n* = 14) restante al sexo masculino, con un promedio de edad de 60 años (DE = 1.7). Respecto a los años con el diagnostico, el 48% (*n* = 20) de esta población tenía 3 años de evolución de la enfermedad. En el estudio de las terapéuticas con biterapia se reportaron un total de 9 combinaciones, en todas ellas la población predominante fue del sexo femenino: metformina/glibenclamida: 36% (*n* = 15), metformina/insulina NPH: 26% (*n* = 11), metformina/pioglitazona: 14 % (*n* = 6), insulina glargina/metformina: 7% (*n* = 3), sitagliptina/metformina: 7% (*n* = 3), insulina lispro-protamina/pioglitazona: 3% (*n* = 1), metformina/dapagliflozina: 3% (*n* = 1), acarbosa/metformina: 2% (*n* = 1) e insulina NPH/pioglitazona: 2% (*n* = 1). La combinación más prescrita fue metformina/glibenclamida, que representó un costo promedio anual de $96,192.05 MN y un costo promedio paciente de $6412.80, seguida de metformina/insulina NPH con un costo promedio anual de $318,795.16 MN y un costo promedio paciente de $28,981.31 MN. Los costos médicos directos producidos por todas las biterapias estudiadas fueron de: costos de consultas: $327,414.79 MN, estudios clínicos: $2,416.79 MN, costos por ingreso a urgencias y hospitalización: $243,756.00 MN, y su costo de forma anual

Figura 1 Plano costo-efectividad y la matriz de datos en monoterapia en pacientes con DM2, de una unidad de primer nivel

A



B

Fármaco	Pacientes	Eficacia	Costo/año	Costo promedio por paciente	Diferencia de eficacia	Diferencia de costo	Diferencia costo PM/PT	Inflación 3.15%	CEI
Metformina	23	0.67	$154,788.93	$6,729.95	-	-	-	$21,199.34	-
Glibenclamida	3	0.65	$10,208.80	$3,402.93	0.02	$144,580.13	$3,327.02	$10,719.23	$166,351.00

A. Diferencia en efectividad entre metformina frente a glibenclamida, el eje x representa la diferencia en efectividad mientras el eje y, muestra el costo en moneda nacional. B. Tabla resumen de costos por fármaco
Costo PM/PT: Costo Promedio Paciente; CEI: costo efectividad incremental; Inflación anual del 3.15%, 2020

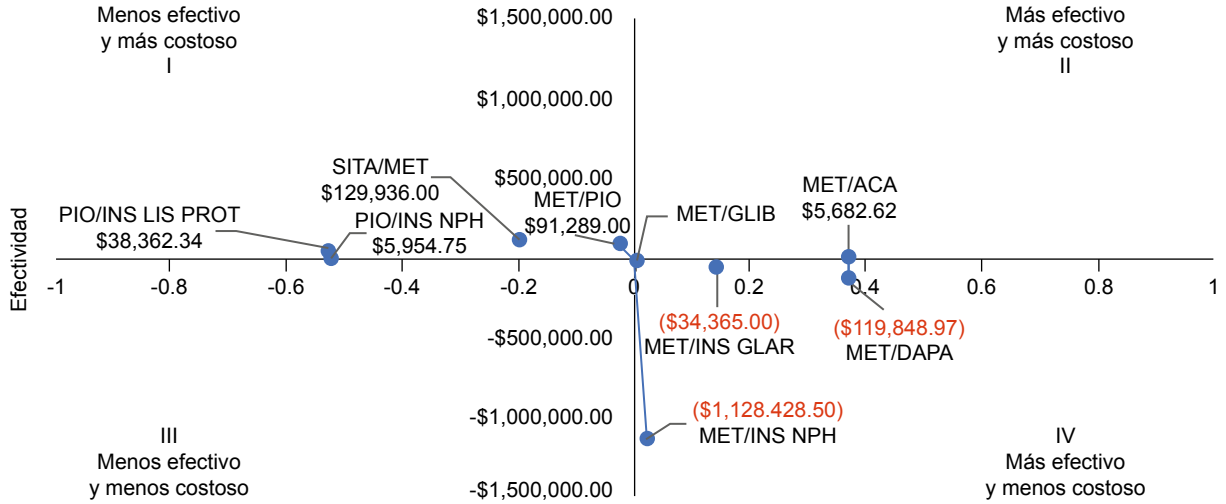
fue de: $118,561.79 MN. Al analizar la efectividad, la combinación de metformina/glibenclamida (*n* = 15) presentó 46.6% (*n* = 7) de control glucémico, seguida de metformina/insulina NPH con 11 pacientes, de los cuales el 45.4% (*n* = 5) tuvieron control glucémico. El resto de los resultados de efectividad se presentan en el cuadro II. En biterapia la terapéutica estándar fue metformina-glibenclamida frente a las terapéuticas alternativas estudiadas. Las combinaciones metformina/insulina glargina, metformina/dapaglitazona y metformina/insulina NPH se ubicaron en el cuadrante II, resultando ser las terapéuticas más efectivas y menos costosas con un CEI de -$34,365.00 MN, -$119,848.97 MN y -$1,128,428.50 MN, respectivamente (figura 2).

Discusión

Las características sociodemográficas de la muestra estudiada fueron similares a lo reportado en otros estudios comparables.[21,22] El 63% de la muestra presentó obesidad/sobrepeso, cifras similares con lo reportado por la OCDE.[23] El análisis de los costos de la DM2 se guio en la tendencia mundial actual, la cual valora costos médicos directos. Si bien, en este estudio, el costo del medicamento es nulo para el paciente dado que se brinda de manera gratuita como parte de sus servicios de seguridad social, para la institución sí genera costos. Observamos que el costo anual por medicamento en monoterapia fue de $3720.76 MN, de los

Figura 2 Plano costo efectividad y matriz de datos de biterapia en pacientes con DM2, de una unidad médica de primer nivel

A



B

Biterapia	Pacientes	Eficacia	Costo/año	Costo promedio por paciente	Diferencia de eficacia	Diferencia de costo	Diferencia costo PM/PT	Inflación 3.15%	CEI
Metformina/ Glibenclamida	15	0.47	$96,192.05	$6,412.80				$20,200.32	
Metformina/ Insulina NPH	11	0.45	$318,795.16	$28,981.37	0.02	**$222,603.11**	**-$22,568.57**	$91,291.32	**$1,128,428.50**
Metformina/ Pioglitazona	6	0.5	$54,908.85	$9,151.47	-0.03	$41,283.20	**-$2,738.67**	$28,827.13	$91,289.00
Metformina/ Insulina	3	0.33	$33,671.70	$11,223.90	0.14	$62,520.35	**-$4,811.10**	$35,355.29	**-$34,365.00**
Glargina									
Sitagliptina/ Metformina	3	0.67	$97,200.01	$32,400.00	-0.2	**-$1,007.96**	**-$25,987.20**	$102,060.00	$129,936.00
Metformina/ Dapagliflozina	1	0.1	$50,756.92	$50,756.92	0.37	$45,435.13	**-$44,344.12**	$159,884.30	**-$119,848.97**
Metformina/ Acarbosa	1	0.1	$4,310.23	$4,310.23	0.37	$91,881.82	$2,102.57	$13,577.22	$5,682.62
Pioglitazona/ Insulina Lispro	1	1	$26,744.84	$26,744.84	-0.53	$69,447.21	**-$20,332.04**	$84,246.25	$38,362.34
Protamina									
Pioglitazona/ Insuina NPH	1	1	$9,568.82	$9,568.82	-0.53	$86,623.23	**-$3,156.02**	$30,141.78	$5,954.75

*A. Diferencia en efectividad entre Metformina-Glibenclamida *vs* las alternativas relevantes, el eje x representa la diferencia en efectividad mientras el eje y, esta referido al costo en moneda nacional B. Tabla resumen de costos por fármaco. *n* = 42 (Costo PM/PT: Costo promedio paciente, CEI: costo efectividad incremental, inflación anual del 3.15%, 2020).

cuales, la metformina generó un costo promedio paciente de $6729.95 MN, mientras que la glibenclamida tuvo un costo de $3402.93 MN, es decir 190% más económica que la primera. Ambas alternativas no generaron costo por hospitalización ni ingreso a urgencias;[18] mientras que en el plano costo-efectividad se observó cómo la glibenclamida presentó un CEI de $166,351.00, lo que la sitúa como un fármaco más costoso y menos efectivo. Por otra parte, existe una diferencia de precio entre los medicamentos de administración oral (metformina, glibenclamida, pioglitazona) y las terapias con insulinas, diferencia que implica que pueden llegar a ser hasta 7.5 veces más costosas que los primeros, reflejado en las frecuencias y los costos reportados en este estudio. Se observó como la biterapia de metformina/insulina NPH obtuvo una mayor frecuencia (26.1%) de uso, datos que sugieren el cambio en la tendencia de las prescripciones, por el uso de nuevos hipoglucemiantes, con menos efectos adversos y colaterales, así como mejor disponibilidad y eficacia en los últimos años.[20] En la biterapia el costo anual del medicamento asciende a $118,561.79 MN, mientras que el gasto generado por consultas para la atención médica fue el mayor ($327,414.00 MN) seguido del costo por hospitalización ($243,756.00 MN) para esta patología. En promedio, un paciente sin subsidio de parte de la institución tendría que pagar al año por la terapia con metformina/dapagliflozina $50,756.92 MN, en el caso de la metformina/sitagliptina $97,200.01 MN, con metformina/insulina NPH $318,795.16MN y $26,744.84MN por la pioglitazona/insulina lispro-protamina. Estos tratamientos representaron las terapias con los costos paciente promedio más elevados, el costo anual por paciente es similar a los costos reportados por Rodríguez *et al.*[18] quienes reportan un gasto promedio anual por paciente de $40,790.57 MN (US$3,193.75) para pacientes sin complicaciones y $45,342.77MN (US$ 3,550.17) para pacientes con complicaciones. Otros estudios refieren gastos de hasta $244,851 MN ($14,349 EUR) por paciente-año.[19] Al igual que estos estudios coincidimos en que dichos costos son elevados en la atención médica y representan una carga económica que las instituciones de salud deben considerar en su presupuesto, a fin de poder brindar un servicio de calidad, adecuado y oportuno. Los datos reportados de las combinaciones en el plano costo-efectividad indicaron que la metformina/insulina NPH es una terapia económica, con un control glucémico de 65%, cifra superior a la media nacional,[16] lo cual la coloca como una opción más costo-efectiva con un CEI de -$1,128,428.50 MN, demostrando que existe un ahorro considerable si se decide tratar con esta combinación. En México, aproximadamente, el 43.9% de la población se encuentra en situación de pobreza y el 34.5% tienen salario mínimo, el cual es de aproximadamente $141.70 MXN diarios.[23,24,25] Al comparar el salario mínimo con el reporte del análisis farmacoeconómico, el paciente gastaría el 53.7% de su sueldo anual en la compra del tratamiento de metformina/glibenclamida y no podría costear la terapia de metformina ni de insulina NPH/metformina, lo que podría producir un apego deficiente al tratamiento y, por lo tanto, un descontrol de la enfermedad, aumentando las probabilidades de desarrollar complicaciones y otras comorbilidades.[25] Por ello, las políticas en salud deben crear estrategias rentables que beneficien a los enfermos y a los servicios de salud. El análisis de costo-efectividad permite establecer las mejores alternativas para la buena toma de decisiones en tratamientos médicos, de manera que exista beneficio para el paciente y la sostenibilidad de los servicios de salud en el futuro.[26]

Limitantes del estudio

Una de las limitaciones fue no haber incorporado los 11 consultorios restantes de la unidad médica, así como la falta de consideración de la tasa de abandono derivada de las reacciones adversas a los medicamentos, las cuales se consideraron en las variables de estudio, sin embargo, su reporte fue nulo, por lo que se desconoce la repercusión en el control de las glucemias y en la calidad de vida de los pacientes. Además, se debe considerar el sesgo por la falta de reportes de hemoglobina glicosilada que fue solo del 15.5% (n = 16). Como limitación general, la muestra estudiada es de pacientes cautivos en una unidad médica familiar de primer nivel.

Aportaciones al área de estudio

La DM2 es considerada un problema de salud pública en México; el análisis del costo-efectividad de la terapéutica utilizada en su tratamiento se vuelve relevante para entender la problemática de su manejo. Los resultados obtenidos y reportados en este estudio corresponden al primer análisis de evaluación económica completa en una unidad de primer nivel en México y demuestran la necesidad de continuar con las evaluaciones del impacto económico de los medicamentos antidiabéticos. Finalmente, este estudio contempla los ítems de la lista *CHEERS* ("*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*"), haciendo que el reporte de estas evaluaciones económicas sea consistente y transparente.

Conclusiones

Esta investigación describe las características farmacológicas de una muestra en una unidad de primer nivel de atención con diagnóstico de DM2, la cual tiene características similares a las de una población abierta. Se documentó el análisis de los costos médicos directos en sus principales terapias farmacológicas (monoterapia y biterapia). Los resultados del modelo costo-efectividad mostraron que la

terapéutica de metformina en monoterapia e insulina NPH/metformina en biterapia son las opciones más recomendables, al obtener en este análisis valores de costo-efectividad sobre el control de glucemias más favorables que los correspondientes a las otras terapias farmacológicas analizadas y que estos resultados son robustos a los análisis de sensibilidad realizados en el escenario en el que solo se tienen en cuenta los costos de los medicamentos.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Lizeth Veronica Gadea Merino y al Dr. Christian Aníbal Quiñones Capistrán por brindar asistencia técnica y apoyo en la realización de este estudio. Así como a la Beca No. 706968 (CONACyT, México), que apoyó estudios de Diana L. Pérez-Lozano del Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Clínica Investigación Experimental en Salud, Farmacología Clínica, UNAM, México.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, et al. Atlas de diabetes de la FID: Estimaciones de prevalencia de diabetes a nivel mundial, regional y nacional para 2021 y proyecciones para 2045. Investigación y práctica clínica sobre diabetes. Novena. Federación Internacional de Diabetes; 2019. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/ 20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
2. Sosa-Rubí SG, Contreras-Loya D, Pedraza-Arizmendi D, Chivardi-Moreno C, Alarid-Escudero F, López-Ridaura R, et al. Análisis de costo-efectividad de un modelo de atención de salud multidisciplinario para pacientes con diabetes tipo 2 implementado en el sector público en México: una evaluación retrospectiva cuasiexperimental. Investigación y práctica clínica en diabetes, Diabetes Res Clin Pract. 2020;167(108336):108336. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres. 2020.108336
3. Castro-Ríos A, Nevárez-Sida A, Tiro-Sánchez MT, Wacher-Rodarte N. Triggering factors of primary care costs in the years following type 2 diabetes diagnosis in Mexico. Arch Med Res. 2014;45(5):400-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.05.002
4. ADA, Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guía ALAD para el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. Edición 2019. 2019.
5. Ramzan S, Timmins P, Hasan SS, Babar Z-U-D. Análisis de costos del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en países económicamente desarrollados. Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res. 2019;19(1):5-14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2018.1513790
6. Asociación Americana de Diabetes. 2. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: Estándares de Atención Médica en diabetes-2018. Cuidado de la diabetes [Internet]. 2018;41(Suplemento 1): S13-27. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S002
7. Shamah-Levy TE, Vielma-Orozco O, Heredia-Hernández M, Romero-Martínez J, Mojica-Cuevas L, Cuevas-Nassu JA, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2018-resultados nacionales [Internet]. 2021 [citado 2022 5]. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
8. Aslam M. Introducing Kolmogorov-Smirnov tests under uncertainty: An application to radioactive data. ACS Omega. 2020;5(1):914-7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.9b03940
9. Espinoza, M. A. Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? Revista chilena de cardiología, 2017; 36 (2), 144-153.
10. Aprobación de Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2021. Diario Oficial de la Federación. 2020 [citado 2022 mayo 5]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5608945&fecha= 28/12/2020
11. IMSS. Portal de compras del IMSS. [citado el 13 de agosto de 2021]. Disponible en: http://compras.imss.gob.mx
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2018. Un informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la diabetes (EASD). Cuidado de la diabetes. 2018;41(12):2669-701. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033
13. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. Actualización de 2019 a: Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2018. Un informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la diabetes (EASD). Cuidado de la diabetes [Internet]. 2020;43(2):487–93. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066
Disponible en: ¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.14. Asociación Americana de Diabetes. Estándares de atención médica en diabetes-2020 abreviados para proveedores de atención primaria. Clin Diabetes [Internet]. 2020;38(1):10–38. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/cd20-as01
15. Torres-Arreola, Laura del Pilar, & Gil-Velázquez, Luisa Estela, & Domínguez-Sánchez, Elia R., & Medina-Chávez, Juan Humberto, & Sil-Acosta, María Juana (2013). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 51(1),1-16. [fecha de Consulta 13 de junio de 2022]. ISSN: 0443-5117. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745487015

16. Estudios de la OCDE sobre los sistemas de salud: México 2016. Resumen ejecutivo y diagnóstico y recomendaciones [Internet]. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. 2016 [citado el 17 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.oecd.org/health/health-systems/OECD-Reviews-of-Health-Systems-Mexico-2016-Assessment-and-recommendations-Spanish.pdf
17. Salas-Zapata L, Palacio-Mejía LS, Aracena-Genao B, Hernández-Ávila JE, Nieto-López ES. Costos directos de las hospitalizaciones por diabetes mellitus en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Gac Sanit [Internet]. 2018;32(3):209–15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.06.015
18. Ayala, A. E. G. (2008). Terapia insulínica: revisión y actualización. Offarm: farmacia y sociedad, 27(10), 72-80.
19. Rodríguez Bolaños R, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquezy SA, Hernández Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de micro costeo. Rev. Panam Salud Publica [Internet]. 2010;28(6):412–20. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1590/s1020-49892010001200002
20. Sortsø C, Green A, Jensen PB, Emneus M. Costos sociales de la diabetes mellitus en Dinamarca. Diabetes Med [Internet]. 2016;33(7):877–85. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/dme.12965
21. Villalobos A, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, Rojas-Martínez R. Perfiles poblacionales asociados con la asistencia a servicios preventivos para tamizaje de diabetes e hipertensión. Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex [Internet]. 2020;62(6):75423. Disponible en: http://dx.doi.org/10.21149/11556
22. Tabla de Salarios Mínimos Generales y Profesionales por Áreas Geográficas [Internet]. CONASAMI. 2021 [citado 2022 May 5]. Disponible en: https://www.gob.mx/ conasami/documentos/tabla-de-salarios-minimos-generales-y-profesionales-por-areas-geograficas
23. Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (ENOE); Encuesta Telefónica de Ocupación y Empleo (ETOE); Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (Nueva edición) (ENOE-N) [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). [citado 2022 Feb 22]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/temas/empleo/# Información general
24. Resultados de pobreza en México 2020 a nivel nacional y por entidades federativas [Internet]. Consejo Nacional de Evaluación de la política del Desarrollo Social CONEVAL. 2020 [citado 2022 May 5]. Disponible en: https://www.coneval.org.mx/ medición/MP/Paginas/Pobreza_2020.aspx
25. Cookson R, Mirelman AJ, Griffin S, Asaria M, Dawkins B, Norheim OF, et al. Usar el análisis de costo-efectividad para abordar las preocupaciones sobre la equidad en salud. Valor Salud [Internet]. 2017;20(2):206–12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.027

▲*Continuación de adscripciones de los autores*
[3]Universidad del Valle de México, Escuela de Ciencias de la Salud, Dirección de Medicina. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Norte, Unidad de Medicina Familiar No. 16. Ciudad de México, México
[5]Universidad del Valle de México, Escuela de Medicina, Campus Coyoacán. Ciudad de México, México
[6]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 13. Ciudad de México, México
[7]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 20. Ciudad de México, México
[8]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Neurociencias. Ciudad de México, México

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

Prueba de caminata de 6 minutos en residentes nativos de gran altitud

Six minute walk test in young native high altitude residents

Carla Ximena Murillo-Jáuregui[1a], Luis Efren Santos-Martínez[2b], Juan José López-Mamani[3c], María Catherine Romero-Pozo[1d], Ivonee Clorinda Contreras-Tapia[1e], Martha Teresa Aguilar-Valerio[1f]

Resumen

Introducción: la prueba de caminata de 6 minutos es de amplio uso y evalúa la capacidad funcional para realizar ejercicio submáximo, se desconoce su comportamiento en residentes jovenes sanos nativos de gran altitud.
Objetivo: describir el comportamiento de la prueba de caminata de 6 minutos en residentes jovenes sanos nativos de gran altitud.
Material y métodos: estudio de diseño transversal analítico. Se estudiaron sujetos consecutivos nacidos y residentes de las ciudades de La Paz y El Alto (Bolivia), de ambos géneros, sin enfermedad cardiopulmonar o limitación fisica. Se acotaron variables de altitud, hematológicas, demográficas y espirometría simple. Las diferencias fueron calculadas con la prueba *t* para grupos independientes o dependientes según la comparación. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa.
Resultados: se estudiaron 110 sujetos, a una altitud de 3673 ± 250 metros sobre el nivel del mar, edad 24 ± 5 años, 67 (60.90%) fueron mujeres. La hemoglobina fue de 15.20 ± 2.46 g/dL, previo a la prueba, en 37 (33.63%) sujetos, la saturación parcial de oxigeno fue < 92% (90.92 ± 0.92%), su correlación con metros caminados $r = -0.244$, $p < 0.010$. Metros caminados totales: 581 ± 35 (627.3 ± 52.88 nivel del mar); con las fórmulas de referencia de Enright PL: 542 ± 75, y de Osses AR: 459 ± 104, ambas obtenidas a < 1000 msnm. Los signos vitales estuvieron dentro de limites normales.
Conclusión: la capacidad de realizar ejercicio submáximo estimada con la prueba de caminata de 6 minutos en la gran altitud es menor que la referida a nivel del mar. Las formulas de referencia infraestimaron los metros caminados en la gran altitud.

Abstract

Background: The 6-minute walk test is widely used and evaluates the functional capacity to perform sub-maximal exercise, its behavior in healthy young native hight-altitude resident is unknown.
Objective: To describe the behavior of the 6-minute walk test in healthy young native hight-altitude resident.
Material and methods: Analytical cross-sectional design. Consecutive subjects born and residents of the cities of La Paz and El Alto (Bolivia), both genders, without cardiopulmonary disease or physical limitation were studied. Their altitude, hematological, demographic and simple spirometry variables were informed. The differences were calculated with the *t*-test for independent or dependent groups according to the type of comparison. A $p < 0.05$ was considered significant.
Results: 110 subjects were studied, at an altitude of 3673 ± 250 meters above sea level, age 24 ± 5 years old, 67 (60.90%) were women. The hemoglobin was 15.20 ± 2.46 g/dL. Prior to the test in 37 (33.63%) subjects the partial oxygen saturation was < 92% (90.92 ± 0.92%), its correlation whit meters walked, $r = -0.244$, $p < 0.010$. Total meters walked: 581 ± 35 (627.3 ± 52.88 sea level); with the reference equations from Enright PL: 542 ± 75 and Osses AR: 459 ± 104, both obtained at < 1000 meters above sea level. Vital signs were whitin normal limits.
Conclusion: Sub-maximal exercise capacity estimated with the six-minute walk test at high altitude is lower than that reported at sea level.Reference equations underestimated the meters walked at high altitude.

[1]Instituto Boliviano de Biología de Altura, Unidad de Fisiología y Fisiopatología Respiratoria. La Paz, Bolivia
[2]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos Cardiovasculares. Ciudad de México, México
[3]Servicio Departamental de Salud (SEDES), Centro de Salud de Referencia Ambulatoria. La Paz, Bolivia

ORCID: 0000-0003-2303-2139[a], 0000-0002-2866-3047[b], 0000-0001-7549-4891[c], 0000-0003-4428-014X[d], 0000-0001-7884-9790[e], 0000-0002-0950-0357[f]

Palabras clave	Keywords
Altitud	Altitude
Ejercicio Físico	Exercise
Circulación Pulmonar	Pulmonary Circulation
Caminata	Walking
Adaptación	Adaptation

Fecha de recibido: 18/07/2022 **Fecha de aceptado**: 28/07/2022

Comunicación con:
Luis Efren Santos Martínez
luis.santos@cardiologia.org.mx
55 4881 5135

Cómo citar este artículo: Murillo-Jáuregui CX, Santos-Martínez LE, López-Mamani JJ, Romero-Pozo MC, Contreras-Tapia IC, Aguilar-Valerio MT. Prueba de caminata de 6 minutos en residentes nativos de gran altitud. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):181-8.

Introducción

Usualmente, el ser humano no vive en reposo, sus actividades de la vida diaria las realiza a niveles submáximos de ejercicio, como es el caminar. Para estimar de forma objetiva la capacidad para realizar ejercicio se cuentan con pruebas que van desde subir escaleras hasta realizar la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP).[1,2,3] Entre estos métodos se encuentra la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M).

La PC6M evalua, a través de la distancia caminada, la capacidad funcional para realizar ejercicio submáximo y la coordinación de los sistemas corporales durante el ejercicio.[3,4,5] A diferencia de una PECP, la PC6M puede estimar la capacidad funcional de forma fácil, segura y a bajo costo.[5] Debido a que se realiza al propio ritmo del sujeto, no requiere equipo específico o entrenamiento previo.[3,4,5,6,7]

La PC6M ha incrementado su utilidad dada su buena correlación con la PECP,[6,7] además ha demostrado ser buen predictor de la clase funcional,[8] morbilidad, mortalidad y calidad de vida.[7,9,10] Su uso se ha extendido para medir la respuesta a intervenciones médico-quirúrgicas en sujetos con enfermedades cardiopulmonares.[10,11,12,13]

En la gran altitud no hay información del comportamiento de la PC6M. La gran altitud está categorizada entre 2500 y 3500 metros sobre el nivel del mar (msnm),[14] donde los sujetos no aclimatados sienten los efectos al hacer ejercicio, como disnea y fatiga, y cursan con alteraciones del intercambio gaseoso, aun aclimatados y en situación de reposo.[15,16]

En el mejor de nuestro conocimiento, en referencia a la altitud, solo hemos encontrado en la literatura dos trabajos de PC6M a 2240 msnm y presión barométrica (PBar) de 587 mmHg;[17,18] esta altura está clasificada como de moderada altitud: 1500 - 2500 msnm, en la que los efectos del ejercicio no son percibidos y las alteraciones del intercambio gaseoso pueden documentarse desde la posición de reposo, aunque de menor magnitud que la observada en la gran altitud.[19]

En este trabajo describiremos el comportamiento hemodinámico de la PC6M en residentes jovenes sanos nativos de la gran altitud, así como su comparación con las distancias caminadas (ejercicio submáximo) obtenidas de acuerdo con dos ecuaciones de referencia: la de Enright *et al.*[20] y de Osses *et al,*[21] que son poblaciones establecidas a menos de 1000 msnm.

Material y métodos

El estudio se realizó en la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Respiratoria del Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), de la ciudad de La Paz, Bolivia. La ciudad de La Paz se encuentra a una gran altitud de 3600 metros sobre el nivel del mar (msnm), con una presión barométrica de 495 - 500 mmHg.[19,20]

Diseño

Transversal analítico. Se estudiaron pacientes consecutivos que acudieron a la Unidad de Fisiologia y Fisiopatología Respiratoria para participar en el estudio.

Sujetos

Se admitieron sujetos consecutivos de ambos sexos, de 18 a 50 años de edad, nacidos y residentes de las ciudades de La Paz y de El Alto, Bolivia, cuya altitud es de 4100 msnm y PBar de 485 a 490 mmHg, sin antecedentes previos de haber realizado una PC6M o estar en alguna actividad de acondicionamiento físico, ni antecedentes de hábito tabaquico, obesidad o hipertensión arterial sistémica; sin evidencia clínica de enfermedad pulmonar, cardiaca o limitación neuro-músculo-esquelética.

Saturación parcial de oxígeno y presión arterial sistémica

Las mediciones de la saturación parcial de oxígeno (SpO_2) y de la frecuencia cardiaca (FC) se obtuvieron mediante el oxímetro de pulso *ChoiceMMed*, modelo MD300C11. Mientras que la presión arterial sistémica a través de un baumanómetro anaeroide convencional y brazalete estándar (14 x 48 cm) con estetoscopio *3M Littmann Classic III.*

Pista de prueba de caminata de 6 minutos

Todas las pruebas fueron realizadas de acuerdo con las recomendaciones de las guías de actuación de la Sociedad Americana del Tórax (ATS, por sus siglas en inglés).[3] El área de prueba se encuentra en interiores del IBBA, y cuenta con 30 metros de largo, libres, rectos, planos y de superficie dura, con marcas de colores para señalar el inicio y final de la pista.

Ecuaciones de referencia de Enright et al.[20]

Mujer: DC6M = (2.11 x talla, cm) - (2.29 x peso, kg) - (5.78 x edad) + 667 m.

Donde DC6M: Distancia caminada en 6 minutos.

Hombre: DC6M = (7.57 x talla, cm) - (5.02 x peso, kg) - (1.76 x edad) + 309 m.
Donde DC6M: Distancia caminada en 6 minutos.

Ecuaciones de referencia de Osses et al.[21]

Mujer: DR6, metros = 457 - 3.46 x edad (años) + 2.61 x talla (cm) - 1.57 x peso (kg) ± 53 (EE).
Donde DR6: Distancia recorrida en la PC6M; EE: Error estándar de la estimación.

Hombre: DR6, metros = 530 – 3.31 x edad (años) + 2.36 x talla (cm) – 1.49 x peso (kg) ± 58 (EE).
Donde DR6: Distancia recorrida en la PC6M; EE: Error estándar de la estimación.

Espirometría forzada curva flujo/volumen

Las pruebas de espirometría se realizaron en el equipo espirómetro de turbina portátil Carefusion MicroLoop - Viasys, para medir volúmenes y capacidades pulmonares. El equipo es calibrado diariamente, previo a la jornada de trabajo. El patrón espirométrico sugestivo de normalidad, restricción u obstrucción pulmonar fue estimado de acuerdo con la fuerza de tarea de la Sociedad Americana del Tórax/ Sociedad Europea Respiratoria[22,23] (ATS/ERS, por sus siglas en inglés) para la estandarización de la espirometría.

Hemograma

La determinación de hemoglobina (HB) se realizó con el método de la cianmetahemoglobina por espectrofotometría y el hematocrito (HTO) con el método de microcentrifugación.

Intervención

Se seleccionó al sujeto y se le pidió se presentara a la prueba con ropa apropiada para realizar ejercicio y zapatos confortables. Se permitó un alimento ligero por la mañana, se recomendó no realizar algún ejercicio hasta dos horas antes de la prueba y se le realizó la espirometría simple.

El día de la prueba se midió, pesó, calculó su índice de masa corporal (IMC, Kg/m^2), se obtuvo su consentimiento informado y se le explicó la técnica de la PC6M. Se le mantuvo en posición sedente 20 minutos antes de la prueba y se registraron sus valores basales de la SpO_2, frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica (PAS). Se procedió a explicar en qué consiste la escala de disnea de Borg y se registró el valor basal.

Se le leyó textualmente lo siguiente: *"El objetivo de esta prueba es caminar tanto como le sea posible durante 6 minutos. Usted va a caminar de ida y de regreso en este pasillo de una marca (se señaló la marca puesta en el suelo de la pista) a la siguiente, sin detenerse, debe dar la vuelta rápidamente para continuar con su caminata tantas veces como le sea posible durante seis minutos, yo le avisaré cada minuto que pase y después, al minuto 6, le pediré que se detenga donde se encuentre, y yo iré por usted. Le está permitido caminar más lento, detenerse y descansar si es necesario, pero por favor vuelva a caminar tan pronto como le sea posible. Yo le voy a mostrar cómo lo debe hacer, por favor observe cómo doy la vuelta sin detenerme y sin dudar."*

Una vez se le mostró cómo darle la vuelta a las marcas desde la línea de inicio, se continuó leyendo la explicación: *"Recuerde que el objetivo es caminar tanto como le sea posible durante 6 minutos, pero no corra o trote. Cuando el tiempo haya transcurrido le pediré que se detenga y yo iré por usted. ¿Tiene alguna duda?"*

Al final se capturaron las variables post-PC6M y se interrogaron posibles efectos secundarios por los mismos observadores.[3,4,5]

Análisis estadístico

Las variables nominales y ordinales se informaron con frecuencias y porcentajes, las numéricas con promedios y desviaciones estándar. La normalidad de los datos se establecieron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia entre sexos de las variables de altitud, demográficas y hematológicas se calcularon mediante la prueba *t* para grupos independientes. La diferencia entre las variables basales y finales de la PC6M se realizó mediante la prueba *t* para grupos dependientes. Se calculó la correlación de Pearson entre las variables de la PC6M. Se aceptó una $p < 0.05$ como significativa.

Tamaño muestral

Para determinar el tamaño muestral se utilizó el trabajo de Casanova *et al.*[4] y la fórmula para la estimación descriptiva de una sola media, el número de sujetos estimada fue de 93.

Aspectos éticos

Se adquirió la autorización del estudio por el Comité de Investigación y de Ética del Instituto Boliviano de Biología

de Altura (IBBA). Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante.

Resultados

Se estudiaron 110 sujetos, con predominio de 67 (60.9%) mujeres. Del lugar de residencia, 89 (80.9%) sujetos residieron, en promedio, a 3572 ± 154 msnm en la ciudad de La Paz y 21 (19.1%) a 4100 msnm en la ciudad de El Alto. La ciudad de La Paz no es uniforme en su altitud. Se incluyeron sujetos de los 7 macrodistritos, los cuales están situados: 1. Centro: 3640; 2. San Antonio: 3270; 3. Sur: 3486; 4. Max Paredes: 3477; 5. Cotahuma: 3776; 6. Periférica: 3474, y 7. Mallasa: 3021 msnm, respectivamente, además de la ciudad de El Alto: 4100 msnm.

Sus variables demográficas se muestran en el cuadro I, donde se puede observar que la altitud, la PBar y la temperatura del medio ambiente el dia de la caminata fueron similares para ambos géneros, así como la edad; sin embargo, hubo incremento significativo del peso y talla en el caso de los hombres ($p < 0.05$). Los valores en los sexos se igualaron al ajustarse estas diferencias en el índice de masa corporal. Así, los valores de HB también fueron similares por sexo, sin embargo, el HTO fue menor en las mujeres.

Se observaron correlaciones significativas de moderadas a leves entre IMC, Kg/m^2 con edad ($r = 0.359$, $p = 0.0001$), y del HTO con edad ($r = 0.245$, $p = 0.010$), peso ($r = 0.328$, $p = 0.0001$) y talla ($r = 0.527$, $p = 0.0001$).

El comportamiento de las variables basales y finales de la PC6M se acotaron en el cuadro II. Las variables hemodinamicas muestran el efecto del esfuerzo del ejercicio submáximo del sujeto en la PC6M con incremento de la FC y de la PAS, $p < 0.05$; repercusión mínima en la sensación de disnea de acuerdo a la escala de Borg, y disminución de la SpO_2, $p < 0.05$ al final de la prueba; además se muestran los valores de la distancia recorrida en 6 minutos en este grupo de sujetos de la gran altitud.

La SpO_2 medida en condiciones basales en 37 (33.63%) sujetos estuvo en < 92% (90.92 ± 0.92%) y en 72 (66.37%) estuvo > 93% (94.82 ± 1.50%). Al final de la prueba, el comportamiento de la SpO_2 fue: en 8 (7.27%) no hubo cambio; en 73 (66.36%) disminuyó en 5.04 ± 4.23%; y en 29 (26.36%) aumentó 2.76 ± 1.64%. La SpO_2 tuvo correlación leve con los metros caminados, $r = - 0.244$, $p < 0.010$ y con la PBar, $r = 0.194$, $p = 0.043$. Ninguno de los sujetos se detuvo durante la prueba o refirió algún signo o síntoma.

La distancia recorrida (metros caminados) informados en este trabajo por Murillo-Jauregui CX, *et al.*, total (mujeres *vs.* hombres) respectivamente fueron: 581 ± 35 (573 ± 34 *vs.* 593 ± 32, $p = 0.004$); los obtenidos con la fórmula de referencia de Enright *et al.*,[20] fueron: 542 ± 75 (530 ± 52 *vs.* 549 ± 87, $p = 0.189$) metros y con la de Osses *et al.*[21], 459 ± 104

Cuadro II Comportamiento de las variables basales y finales de la prueba de caminata de 6 minutos en la gran altitud

	Basal (n = 110)	Final (n = 110)	p*
FC, lat/min	77 ± 13	124 ± 23	0.0001
PAS-s, mmHg	107 ± 9	127 ± 10	0.0001
PAS-d, mmHg	77 ± 5	84 ± 7	0.0001
SpO_2, %	93.48 ± 2.27	90.86 ± 4.54	0.0001
Escala de Borg	0	1 ± 0.5	-
Metros caminados	-	581 ± 35	-

FC: Frecuencia cardiaca; lat/min: latidos/minuto; SpO_2: Saturación parcial de oxígeno; %: Porcentaje; Min: minutos; PAS: Presión arterial sistémica; s: sistólica; d: diastólica; mmHg: Milímetros de mercurio
*Prueba *t* para grupos dependientes (basal frente a final), $p < 0.05$

Cuadro I Parámetros de altitud, demográficos y hematológicos

	Total (n = 110)	Mujer (n = 67)	Hombre (n = 43)	p*
Altitud, msnm	3673 ± 250	3696 ± 243	3635 ± 259	0.216
PBar, mmHg	493 ± 1.18	493 ± 1.30	493 ± 1	0.542
Temperatura, ^{0}C	12.40 ± 2.03	12.55 ± 4.14	12.16 ± 3.89	0.623
Edad, años	24 ± 5	23 ± 5	25 ± 6	0.093
Peso, Kg	59.48 ± 15.40	54.69 ± 8.51	66.95 ± 20.20	0.0001
Talla, mts	1.62 ± 8.24	1.57 ± 5.30	1.69 ± 5.75	0.0001
IMC, Kg/m^2	22.53 ± 2.43	22.19 ± 2.39	23.05 ± 2.43	0.072
HB, g/dL	15.20 ± 2.46	14.96 ± 1.55	15.55 ± 3.42	0.221
HTO, %	47.14 ± 3.72	45.31 ± 2.56	49.98 ± 3.47	0.0001

IMC: Índice de masa corporal; msnm: Metros sobre el nivel del mar; PBar: Presión barométrica; HB: Hemoglobina; HTO: Hematocrito; Temperatura: Temperatura del medio ambiente el día de la prueba
*Prueba *t* para grupos independientes, $p < 0.05$

(398 ± 65 *vs*. 555 ± 77, p = 0.0001) metros. Las diferencias estadísticas entre los grupos totales de las comparaciones fueron: Murillo *vs*. Enright: p = 0.0001; Enright *vs*. Osses: p = 0.0001 y Murillo *vs*. Osses: p = 0.0001. Ambas fórmulas de referencia, Enright *et al.*[20] y Osses *et al.*[21] infraestimaron los valores obtenidos en este trabajo; a su vez y similar a lo obtenido en éste trabajo, con estas fórmulas también se documentó que las mujeres tuvieron menos distancia caminada que los hombres en la PC6M.

De acuerdo con la espirometría forzada curva flujo/volumen, el comportamiento de las variables en el grupo total fue: la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF) 99.77 ± 3.31 %; la relación VEF1 90 ± 7 %, y la CVF 85.16 ± 1.18 %. El grupo tuvo flujos espiratorios en limites normales. La correlación entre la relación VEF1/CVF fue: con IMC, Kg/m^2, r = 0.434, p > 0.0001; y con peso r = 0.309, p < 0.008.

Discusión

En el mejor de nuestro conocimiento este trabajo es la primera comunicación de la PC6M en jovenes sanos residentes de la gran altitud. Como en otras poblaciones[17,18,20,21,24,25] de diferentes altitudes, los de la alta altitud tambien realizan sus actividades diarias a través de ejercicio submáximo, como el caminar. Por lo que en este trabajo mostramos el comportamiento de la capacidad de realizar ejercicio submáximo (distancia caminada) y su repercusión hemodinámica, como un posible valor de la adaptación de los sujetos sanos jovenes de la gran altitud.

De acuerdo al efecto que la altitud puede tener en el ejercicio ésta se ha categorizado en: 1. Moderada altitud: 1500 - 2500 (no se sienten efectos en ejercicio); 2. Alta altitud (gran altitud): 2500 - 3500 (se sienten efectos en ejercicio); 3. Muy alta altitud: 3500 - 5800 (se sienten efectos aun en reposo); y 4. Extremadamente alta altitud: > 5800 (la vida permanente parecería imposible).[14,16]

El medio ambiente de la gran altitud se caracteriza por reducción progresiva de la PBar y de la presión inspirada de oxigeno (hipoxia hipobarica), además de otros, como la reducción progresiva de la densidad del aire, humedad y la disminución de la temperatura ambiental como las observadas en las ciudades de La Paz y El Alto, Bolivia.[26] La mayoría de los sujetos que son nativos y residentes de grandes altitudes se han adaptado a través de la evolución de miles de años.

Esta adaptación ha incluido cambios morfologicos y funcionales del corazón, circulación pulmonar, intercambio gaseoso, respuesta de elevación eritrocitaria y mayor capilaridad, con la finalidad de tener un mejor transporte de oxígeno y más tolerancia al ejercicio.[15,16,27,28]

Para mostrar el comportamiento del ejercicio submáximo (distancia caminada) a través de la PC6M a diferentes altitudes se muestran diversas poblaciones que van desde los 7 (nivel del mar) hasta los 3673 msnm (gran altitud). En el cuadro III, se muestra que solo 3 poblaciones fueron jóvenes de acuerdo a la edad, la de Zou H, *et al.*, de Wenzhou, China (7 msnm), edades de 18 a 30 años; Shrestha SK, *et al.*,[24] de Kathmandu, Nepal (1400 msnm) con edades de 28.93 ± 13.18 años; y la de Santos-Martinez LE, *et al.*,[17] de la Ciudad de México (2240 msnm) con edades de 36 ± 11 años. En el cuadro I se acota que la población aqui estudiada fueron jóvenes < 30 años de edad, con IMC, Kg/m^2 y función respiratoria en límites normales.

En estas 3 poblaciones la capacidad para realizar ejercicio submáximo (metros caminados totales) respectivamente fueron: a nivel del mar (7 msnm, Wenzhou, China)[25] 627.3 ± 52.88; Kathmandu, Nepal (1400 msnm)[24] 488.86 ± 86.03; y la Ciudad de México (2240 msnm)[17] 437.65 ± 48.84; los de La Paz y El Alto, Bolivia aqui presentados: 581 ± 35 metros. Además, similar a nuestro estudio, podemos observar en el mismo cuadro, que las mujeres caminan menos que los hombres consistentemente en todos estos trabajos.[17,18,20,21,24,25] Los metros caminados en la gran altitud parecen reflejar esta adaptación al caminar tanto como lo harían pobladores a menor altitud como los jóvenes chinos “Han”[25] a nivel del mar.

En las 3 poblaciones restantes[18,20,21] del cuadro III, rebasan la década de los 50 años y esto podría ser una limitante para efectos de comparación y resultados, sin embargo, fueron incluidas porque fueron utilizadas para crear sus fórmulas de referencia y porque a excepción de la edad y de la altitud, compartieron criterios de inclusión como en el presente trabajo y poder construir la figura 1.

Al relacionar la altura frente a metros caminados (figura 1), se puede observar, que de acuerdo a la altitud de residencia (msnm) la distancia recorrida en 6 minutos es menor conforme la altura es mayor. Sin embargo, los sujetos de la ciudad de La Paz Bolivia, la distancia caminada en 6 minutos es mayor que en las otras ciudades graficadas, excepto en los jovenes “Han” de Wenzhou, China situados a nivel del mar (7 msnm)[17,18,20,21,24,25], que podría ser indicativo que el proceso de adaptación no se ha completado aun, como podría ocurrir con otros sistemas del organismos: Corazón, circulación pulmonar, intercambio gaseoso y hematológicos[15,16,27,28].

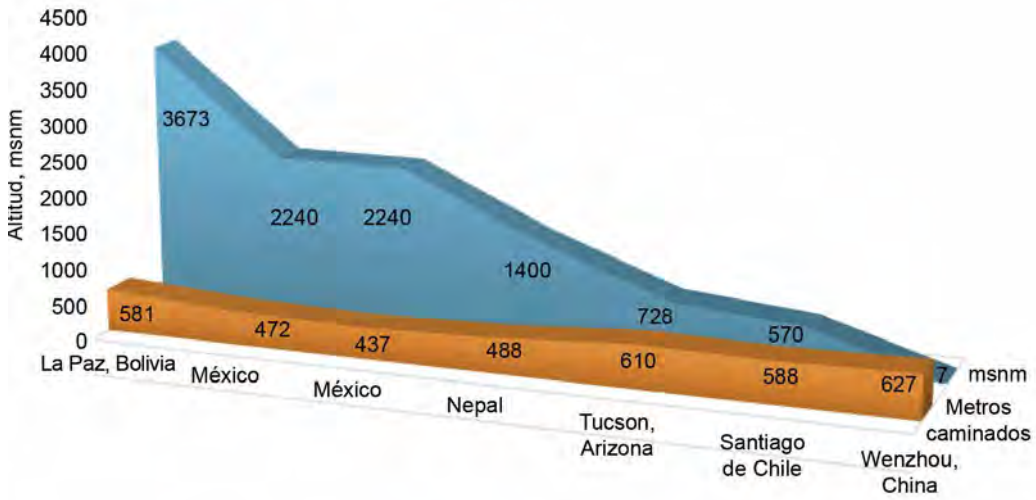
Se conoce que la principal limitación para el desarrollo de ejercicio en la altitud es la hipoxemia. Es resultado de

Cuadro III Comportamiento de las variables informadas en diferentes poblaciones y altitudes relacionadas a la prueba de caminata de 6 minutos

Altitud, msnm	Lugar	Edad, años	Metros caminados, total	Metros caminados, género	Referencia
7	Wenzhou, Provincia de Zhejiang, China	18-30	627.3 ± 52.88	M: 607.4 ± 51 H: 646.9 ± 47	Zou H *et al.* [25]
570	Santiago de Chile, Chile	M: 56 ± 16 H: 52 ± 17	588 ± 93	M: 576 ± 87 H: 644 ± 84	Osses AR *et al.* [21]
728	Tuczon, Arizona, EUA	M: 62 (45-79) H: 59.5(43.1-77)	-	M: 494 (310, 664) H: 576 (399, 778)	Enright PL *et al.* [20]
1,400	Kathmandu, Nepal	28.93 ± 13.18	488.86 ± 86.03	M: 445.13 ± 78.27 H: 508.88 ± 82.11	Shrestha SK *et al.*[24]
2240	Ciudad de México, México	36 ± 11	437.65 ± 48.84	M: 426 ± 48.55 H: 453 ± 45.35	Santos LE *et al.*[17]
2240	Ciudad de México, México	20-70	-	M: 463 ± 55 H: 481.51 ± 51	Luna Padrón E *et al.*[18]

Borg: Escala de Borg; EUA: Estados Unidos de America; H: Hombre; M: Mujer; Metros: Distancia caminada; msnm: Metros sobre el nivel del mar

Figura 1 Descripción gráfica de la distancias recorridas en poblaciones con diversas altitudes[17,18, 20,21, 24,25]



Representación gráfica de la altitud y de los metros caminados. Conforme se incrementa la altitud los metros caminados disminuyen, excepto para la ciudad de La Paz y El Alto, donde es mayor; msnm: metros sobre el nivel del mar
Fuente: Datos originales del presente trabajo y de datos de articulos de referencias[17,18, 20,21, 24,25]

la disminución de la presión inspirada de oxígeno, PBar y menor consumo máximo de oxígeno en aproximadamente 6 a 7% por 1000 metros de incremento en la altitud.[29] ¿Porqué esta población presentada pudo hacer mayor ejercicio submáximo que otras poblaciones a menor altitud? No parece relacionarse a factores externos o hábitos locales. Del conocimiento reciente, la explicación más plausible es la genética, aunque para esta población específica no hay aún referencias de estudios de genética. De lo extrapolado de otras poblaciones a mayor altitud (> 4500 msnm), como en los Sherpas del Himalaya (Tibet)[30] que están altamente adaptados a vivir en la hipoxia hipobárica de la altitud. Su enorme capacidad para realizar sus actividades a grandes alturas (a diferencia de la capacidad de un residente a nivel del mar que asciende a esas altitudes), está facilitada por la selección genética en el gen PPARA que le permite tener alta adaptación metabólica, mejoría en la energía muscular, protección contra el estrés oxidativo y mayor producción de ácido láctico que en poblaciones a nivel del mar. Se requieren estudios de genética en poblaciones de la gran altitud para comprender mejor este tópico.

La falta de adaptación a la altura conlleva a incrementos desmedidos de la hemoglobina y el hematocrito que se traduce en el "Mal de Montaña Crónico". Los niveles hematológicos aqui presentados (HB promedio de 15.20 ± 2.46 g/dL) concuerdan con otras referencias en condiciones de normalidad para esa altitud.[15,16,27,28]

A pesar de valores normales de hemoglobina (transporte de oxígeno), el comportamiento del intercambio gaseoso estimado a través de la saturación parcial de oxígeno en condición basal en 37 (33.63%) sujetos estuvo por debajo de 92% y al final del ejercicio submáximo en 73 (66.36%) la SpO_2 disminuyó en 5.04 ± 4.23%; que en condiciones de menor altitud o a nivel del mar la SpO_2 no debería disminuir o se aceptaría tener una disminución < 3%. Con esta respuesta podríamos considerar que aun en esta población estudiada a esta gran altitud, el grado de adaptación podría no ser del todo óptima, o que este comportamiento de la SpO_2 podría ser considerado como "normal" en la gran altitud. Estas consideraciones requieren ser evaluadas con estudios prospectivos.

La sensación de disnea se informó de nula (0)[18] hasta 2 (ligera)[21] para el esfuerzo submáximo de la PC6M realizado en todos estos trabajos a diferentes altitudes[17,18,20,21,24,25] incluido el nuestro.

El comportamiento de las variables hemodinámicas de la condición basal al final de la PC6M de acuerdo a la altitud de las poblaciones fue:

Frecuencia cardiaca (latidos/minuto) y presión arterial sistémica (mmHg): Wenzhou, China (7 msnm),[25] FC basal:74.9 ± 7.95, FC final:115.7 ± 23.43; PAS sistólica/diastólica: basal: 112.5 ± 7.86/71.7±7.60, final:129.5 ± 11.9/80.7 ± 8.06;

Kathmandu, Nepal (1400 msnm)[24] FC basal: 94.89 ± 16.49, FC final: 110.38 ± 22.22; PAS sistólica/diastólica: basal: 112.56 ± 11.05/76.78 ± 9.39, final: 120.31 ± 15.04/79.06 ± 8.52;

Ciudad de México (2240 msnm),17 FC basal: 73 ± 10, FC final: 86 ± 15; PAS sistólica/diastólica: basal: 110 ± 13/72 ± 9, final: 114 ± 17/82 ± 9;

La Paz y El Alto (3673 msnm) FC basal: 77 ± 13, FC final: 124 ± 23. PAS sistólica/diastólica: basal: 107 ± 9/77 ± 5, final: 127 ± 10/84 ± 7.

La respuesta de la FC al final de la prueba es mayor (que a menor altitud) en la gran altitud posiblemente debido a las condiciones de hipoxia hipobarica del medio ambiente, aunque aun no hay acuerdo en si la FC disminuye o aumenta en el ejercicio en la altitud.[29] Los valores observados en la PAS son altamente reproducibles con independencia de la altura.

- Limitaciones: Es un estudio realizado con sujetos de dos ciudades aledañas de la gran altitud, sus resultados son solo aplicables a la altitud mencionada, así como al grupo de edad que corresponde a jóvenes sanos de 20 a 30 años, función pulmonar e indice de masa corporal en límites normales.

Conclusiones

La prueba de caminata de 6 minutos es factible de realizar en la gran altitud.

Los sujetos jovenes sanos nativos de la gran altitud realizaron mayor ejercicio submáximo que los sujetos que habitan a menor altura excepto a nivel del mar.

La frecuencia cardiaca al final de la prueba de caminata fue mayor que en poblaciones a menor altitud; sin diferencias en la presión arterial sistémica.

La respuesta de la saturación parcial de oxígeno y la distancia caminada sugiere que el proceso de adaptación de los jovenes sanos nativos de la gran altitud no es aun del todo óptima.

Las fórmulas de referencia a menor altitud (< 1000 msnm) infraestimaron los valores de la distancia caminada para ambos géneros en la gran altitud.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Enright PL. The six-minute walk test. Respir Care. 2003;48(8): 783-5.
2. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med. 1994;15(2):421-45.
3. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7.
4. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. Eur Respir J. 2011;37: 150-56. doi: 10.1183/09031936.00194909.

5. Agarwala P, Salzman SH. Six-minute walk test. Chest. 2020; 157(3):603-11. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.014.
6. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest. 2001; 119(1):256-70. doi: 10.1378/chest.119.1.256.
7. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamiki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:487-92. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9906015.
8. Du H, Wonggom P, Tongpeth J, Clark RA. Six-minute walk test for assessing physical functional capacity in chronic heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2017;14:158-66. doi: 10.1007/s11897-017-0330-3.
9. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transplant. 2015; 34:362-68. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.020.
10. Ramírez-Cardona L, Valenzuela-Cazes A. Aplicación del test de 6 minutos en personas con obesidad, en un programa de actividad física. Rev Salud Pública. 2014;16(4):516-21.
11. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D›Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1192-201. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
12. Junquera-Bañares S, Ramírez-Real L, Camuñas-Segovia J, Martín García-Almenta M, Llanos-Egüez K, Álvarez-Hernández J. Evaluación de la calidad de vida, pérdida de peso y evolución de comorbilidades a los 6 años de la cirugía bariátrica. Endocrinol Diabetes Nutr. 2021;68:501-08. doi: 10.1016/j.endien.2021.11.010.
13. Maniscalco M, Zedda A, Giardiello C, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, et al. Effect of bariatric surgery on the six-minute walk test in severe uncomplicated obesity. Obes Surg. 2006;16:836-41. doi: 10.1381/096089206777822331.
14. Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatization to high-altitude hypoxia. Postgrad Med J. 2008;84(998):622-27. doi: 10.1136/pgmj.2008.068296
15. Murillo JC, Salinas SC, López MJJ, Villena CM. Función ventricular derecha en residentes nativos a gran altura. J Health Med Sci. 2020:6(2):113-22.
16. Santos-Martínez LE, Gómez-Tejeda RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim CV, Orozco-Levi M. Exposición crónica a la altitud. Características clínicas y diagnóstico. Arch Cardiol Mex. 2021;91(4): 500-7. doi: 10.24875/ACM.20000447.
17. Santos-Martínez LE, Flores-Morales MYD, Ordoñez-Reyna A, Arroyo-González JJ, Quevedo-Paredes J. Variabilidad intrasujeto de la prueba de caminata de 6 minutos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(1):26-32.
18. Luna Padrón E, Domínguez Flores ME, Rodríguez Pérez A, Gómez Hernández J. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2000:13(4):205-10.
19. Santos-Martínez LE, Arias-Jimenez A, Quevedo-Paredes J, Gómez-López L, Ordoñez-Reyna A, Moreno-Ruiz LA. Caracterizacion del intercambio gaseoso en la ciudad de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021;59(6):473-81.
20. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158:1384-87. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086
21. Osses AR, Yáñez VJ, Barria PP, Palacios MS, Dreyse DJ, Díaz PO, et al. Prueba de caminata en seis minutos en sujetos chilenos sanos de 20 a 80 años. Rev Med Chile. 2010; 138:1124-1130.
22. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019:200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
23. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, et al. Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. Arch Bronconeumol. 2006;42(7):317-25. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60540-5.
24. Shrestha SK, Srivastava B. Six minute walk distance and reference equations in normal healthy subjects of nepal. Kathmandu Univ Med J. 2015;50(2):97-101. doi: 10.3126/kumj.v13i2.16780.
25. Zou H, Zhang J, Chen X, Wang Y, Lin W, Lin J. Reference equations for the six-minute walk distance in the healthy Chinese Han population, aged 18–30 years. BMC Pulmonary Medicine. 2017;17:119-29. doi: 10.1186/s12890-017-0461-z.
26. Singh G, Mukherjee S, Trivedi S, Joshi A, Kaur A,Sahoo S. Observational study to compare the effect of altitude on cardiopulmonary reserves of different individuals staying more than 6 weeks at 10,000 ft and 15,000 ft. Med J Armed Forces India. 2021;77(4):419-25. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.07.002.
27. Stuber T, Scherrer U. Circulatory adaptation to long-term high altitude exposure in Aymaras and Caucasians. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52:534-39. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.009.
28. Penaloza D. Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2012;65(12):1075-78. doi: 10.1016/j.recesp.2012.06.027.
29. Mallet RT, Burtscher J, Richalet JP, Millet GP, Burtscher M. Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current Perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2021;17:317-35. doi: 10.2147/VHRM.S294121.
30. Horscroft JA, Kotwica AO, Lanerb V, West JA, Hennis PJ, Levett DZH, et al. Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. Proc Natl Acad Sci, USA. 2017;114(24):6382-87. doi: 10.1073/pnas.1700527114.

Artículo de revisión
Vol. 61
Núm. 2

Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias

Development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies.

Práxedes Chiunti-Andrade[1a], Carlos Arturo Gallardo-Hernández[1b], Sandra Luz González-Herrera[1c]

Resumen

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo de trastornos del sistema inmunológico en dónde este ataca a las células propias del organismo. Las causas pueden ser multifactoriales y no hay tratamientos específicos contra estas enfermedades. Por su parte, las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de alteraciones originadas por defectos genéticos que tienen como consecuencia la deficiencia en la función del sistema inmunológico. Actualmente, se han descrito algunos mecanismos celulares y moleculares por los cuales se desarrollan trastornos autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias, sin embargo, dichos mecanismos no se han descrito con exactitud. Lo anterior, representa uno de los principales retos de las personas que lo padecen. De manera interesante, diversos reportes indican que la autoinmunidad secundaria a la inmunodeficiencia sigue algunos mecanismos celulares y moleculares como: una deficiente maduración de células inmunológicas; deficiencia de proteínas importantes para la función de los linfocitos T y B y; fallas en la función de moléculas de señalización intracelular importantes para la regulación inmunológica. En conjunto, estos mecanismos se relacionan con el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con IDP. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de la evidencia disponible hasta la fecha respecto a los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con IDP.

Abstract

The autoimmune diseases include many in which the immune system is directed against the host, leading to life-threatening destruction of organs. The origin of autoimmune disorders can be multifactorial and, there are no specific therapy for these diseases. Primary immunodeficiencies are a group of immune disorders that affect different components of the innate and adaptive responses. Interestingly, patients with primary immunodeficiencies have an increased susceptibility to infectious diseases and non-infectious complications including allergies, malignancies, and autoimmune diseases. The molecular mechanism for development of autoimmunity in immunodeficiencies is unclear. The study of the complex immune regulatory and signaling mechanisms is revealing the relationships between primary immunodeficiency syndromes and autoimmune diseases. Newly, it has been demonstrated that a deficient maturation of immune cells; the deficiency of proteins important for T and B lymphocyte function and impaired signally pathways that include key molecules in regulation and activation of immune cells are associated with the development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies. The aim of the present work is to review the evidence available to date regarding the cellular and molecular mechanisms involved in the development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies.

[1]Universidad Veracruzana, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Facultad de Bioanálisis. Xalapa, Veracruz, México

ORCID: 0000-0003-2320-5124[a], 0000-0002-4077-9763[b], 0000-0001-5005-8209[c]

Palabras clave
Sistema Inmunológico
Autoinmunidad
Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria
Inmunomodulación
Tolerancia Inmunológica

Keywords
Immune System
Autoimmunity
Primary Immunodeficiency Diseases
Immunomodulation
Immune Tolerance

Fecha de recibido: 12/02/2022

Fecha de aceptado: 31/08/2022

Comunicación con:
Carlos Arturo Gallardo Hernández
argallardo@uv.mx
22 8858 1522

Cómo citar este artículo: Chiunti-Andrade P, Gallardo-Hernández CA, González-Herrera SL. Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):189-95.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo de trastornos del sistema inmunológico en donde este ataca a las propias células del organismo. Por su parte, las inmunodeficiencias son trastornos en los que hay una respuesta deficiente del sistema inmune, lo cual incrementa la probabilidad de sufrir infecciones recurrentes en los pacientes que las padecen.

De manera interesante, resulta paradójico que las personas con cierto tipo de inmunodeficiencias primarias (IDP) desarrollan trastornos autoinmunes, los cuales representan una de sus principales complicaciones. Actualmente, se han descrito algunos mecanismos celulares y moleculares que siguen el desarrollo de los trastornos autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias, sin embargo, dichos mecanismos no han sido descritos con exactitud.

En este sentido, el objetivo de la presente revisión es analizar los mecanismos celulares y moleculares que siguen el desarrollo de los trastornos autoinmunes en los pacientes que padecen IDP.

Metodología

La recopilación de datos se realizó por medio de la búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos electrónicas como son: *SciELO, ScienceDirect y PubMed*. Se utilizaron las siguientes palabras clave para la búsqueda de la información: *sistema inmune, autoinmunidad, enfermedades de inmunodeficiencia primaria, inmunomodulación y tolerancia inmunológica*. Se consultaron en total 32 fuentes de información.

Sistema inmunológico

El sistema inmune está constituido por un conjunto de células, moléculas y tejidos que tienen el objetivo de preservar la homeostasis frente a sustancias consideradas como *extrañas*. De esta forma, reconoce las diferencias existentes entre el hospedador y el huésped.[1,2] El sistema inmune integra dos líneas de defensa: la inmunidad innata y la respuesta inmunológica adaptativa. En conjunto, la respuesta innata y la adaptativa se integran con el objetivo de generar protección para el organismo.[3]

El sistema inmunológico trabaja bajo un equilibrio que incluye la diferenciación y control de los componentes propios del organismo en un conjunto de procesos conocido como *tolerancia inmunológica*. Cuando los mecanismos de tolerancia inmunológica se ven afectados, el sistema inmune pasa de ser nuestro defensor a ser nuestro enemigo.[4]

La tolerancia inmunológica tiene como función principal eliminar o inactivar linfocitos B o T, que reconocen componentes propios. De acuerdo con sus características, los procesos de tolerancia inmunológica se llevan a cabo durante la maduración de los linfocitos (tolerancia central) y también en linfocitos maduros a nivel periférico (tolerancia periférica). De manera interesante, uno de los componentes principales en los mecanismos de regulación inmunológica son las células T reguladoras. Estas células juegan un papel fundamental en la supresión de respuestas inmunológicas excesivas.[5]

La tolerancia central consiste en la eliminación los linfocitos T y B, que responden a componentes propios; esto sucede durante su maduración en los órganos linfoides centrales, como la médula ósea y el timo. Por su parte, los mecanismos de la tolerancia periférica buscan identificar a las células inmunológicas maduras que presenten una respuesta contra los componentes propios del organismo y, de este modo, eliminarlas. En este sentido, la falla en alguno de los puntos de los mecanismos antes mencionados predispone al organismo a desarrollar trastornos inmunológicos.[6]

Enfermedades autoinmunes

Los trastornos autoinmunes son un conjunto de enfermedades en los que existe una pérdida en la tolerancia inmunológica. En consecuencia, se genera una respuesta inmunitaria patológica dirigida a células propias.[7,8]

De esta manera, la respuesta inmunológica autoinmune genera daño en diversos tejidos y alteración del equilibrio de regulación inmunológica, lo que da lugar a la enfermedad.[9] Los trastornos autoinmunes se pueden clasificar de acuerdo con el sitio donde se genera el daño. De esta forma, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas dirigen el daño a un órgano en particular. Por su parte, las enfermedades autoinmunes sistémicas, producen un daño generalizado en el organismo. Los mecanismos fisiopatológicos de dichas enfermedades son complejos, entre estos se destacan: la pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica, los factores de susceptibilidad genética y los factores ambientales e inmunológicos.[10,11]

Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias engloban un grupo de alteraciones inmunológicas en las que se origina una pérdida funcional de la respuesta inmune efectora. De acuerdo con la patología en función, la alteración podrá encontrarse en

diferentes niveles, modificando el balance existente entre las células y moléculas funcionales del sistema inmune.[12]

Las inmunodeficiencias muestran una enorme diversidad de cuadros clínicos que pueden ir de trastornos leves hasta letales. Las infecciones recurrentes y la magnitud de estas son indicadores potenciales de IDP, las cuales presentan un origen hereditario o congénito. Las alteraciones implicadas en las distintas IDP pueden afectar diversos puntos en el desarrollo de las células del sistema inmunológico. Al mismo tiempo, la deficiencia de moléculas que se expresan en la membrana de las células o la capacidad efectora de las mismas puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos.[13]

De acuerdo con el Comité Científico de la *International Union of Immunology Society* (IUIS), se asignaron al catálogo para inmunólogos e investigadores, cinco categorías de inmunodeficiencias primarias basadas en la respuesta efectora de los componentes del sistema inmune: deficiencias de anticuerpos o células B, deficiencias de células T, deficiencia de células B y T/NK, deficiencias del complemento y disfunciones fagocíticas.[14] Estas afectaciones se caracterizan por un incremento en la susceptibilidad de sufrir infecciones recurrentes, así como al desarrollo de neoplasias y autoinmunidad, siendo esta última la primera manifestación secundaria de las IDP.[15,16,17]

Trastornos autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias primarias

A pesar de que la aparición simultánea de inmunodeficiencias y trastornos autoinmunes resulta paradójica, la alta prevalencia de estas condiciones incentiva la sospecha de la presencia de mecanismos en común entre ambas patologías. Diversos datos sugieren algunos mecanismos celulares, en dónde la afectación en los procesos de la tolerancia central y periférica, así como la presencia de células T y B autorreactivas, podría conducir al desarrollo de autoinmunidad en un contexto de inmunodeficiencia. Aunque las enfermedades autoinmunes pueden diferir fenotípicamente y pueden tener diferentes criterios de diagnóstico con respecto a las IDP, sus mecanismos fisiopatológicos suelen ser similares.[18]

Los trastornos de inmunodeficiencia y autoinmunidad constituyen dos polos opuestos en el espectro de la respuesta inmunitaria. En realidad, estos dos eventos están frecuentemente relacionados y muchos síndromes de inmunodeficiencias (fundamentalmente humorales) se asocian con manifestaciones autoinmunes. De manera interesante, las de tipo hematológico, como la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica idiopática, son las manifestaciones autoinmunes más comunes en un contexto de inmunodeficiencia (cuadro I).[19]

Cuadro I Principales trastornos autoinmunes en pacientes con IDP y el daño generado

Principales trastornos autoinmunes en pacientes con IDP	Daño en el organismo
Anemia hemolítica autoinmune	Destrucción eritrocitaria
Tiroiditis de Hashimoto	Inflamación tiroidea, hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroideomegalia indolora
Enfermedad de Addison	Daño en la corteza suprarrenal
Esclerosis múltiple	Manifestaciones cutáneas, articulares, gastrointestinales, cardiopulmonares y renales
Artritis reumatoide	Sistémico y articulares
Púrpura trombocitopénica idiopática	Destrucción plaquetaria

Algunos estudios sugieren que el desarrollo de autoinmunidad en las IDP puede ser consecuencia de la alteración en los mecanismos que regulan negativamente la respuesta inmune. En algunas IDP, la presencia de autoinmunidad se debe a un defecto en la inducción de tolerancia de linfocitos T periféricos, la cual se manifiesta con una disminución de los linfocitos T reguladores. Mientras que, en algunos casos, la autoinmunidad se debe un defecto en la tolerancia de células B ya sea central o periférica.[20]

Los pacientes con algún tipo de IDP sufren de infecciones recurrentes. Por lo anterior, la estimulación antigénica persistente, como consecuencia de la entrada de patógenos al organismo, y la consecuente respuesta inflamatoria crónica, son las principales causas de autoinmunidad en pacientes con IDP. De manera similar, las alteraciones en la eliminación de inmunocomplejos presentes en los defectos del complemento, la desregulación en la proliferación homeostática secundaria a linfopenia y los factores genéticos, como alelos de HLA comunes, predisponen tanto al desarrollo de autoinmunidad como de inmunodeficiencia.[19,20]

El diagnóstico de dichos trastornos debe realizarse de manera específica, utilizando técnicas como la citometría de flujo, la cual permite cuantificar el número de células inmunológicas así como su estado de maduración, permitiendo un diagnóstico específico y en menos tiempo, en comparación con los métodos convencionales. De igual forma, el diagnóstico molecular por medio de técnicas como la reacción de polimerasa en cadena, la hibridación fluorescente *in situ* y la secuenciación del ADN, permiten identifi-

car afectaciones a nivel genético que ayudan a establecer diagnósticos oportunos y específicos para el desarrollo de inmunodeficiencias y autoinmunidad. Al mismo tiempo, es importante considerar las inmunodeficiencias dentro del diagnóstico diferencial de las enfermedades autoinmunes, especialmente si hay historia de infecciones recurrentes.[20]

Mecanismos celulares y moleculares en el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias

A continuación, se describen algunos mecanismos celulares y moleculares relacionados con el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias:

Desarrollo y tolerancia de linfocitos B y T

El desarrollo de células B y T sigue un proceso que requiere de eventos moleculares en los que se genere un receptor que permitirá el reconocimiento específico ante una basta diversidad de antígenos. Para que el desarrollo de dichas células ocurra de manera adecuada, se requiere de la actividad de enzimas que se encargan de llevar a cabo los mecanismos de recombinación de genes de inmunoglobulina (RAG1 y RAG2). Para el desarrollo de los linfocitos, las enzimas RAG forman un complejo que inicia la división del ADN y su reparación durante los mecanismos de recombinación. Debido a esto, la deficiencia de las enzimas RAG conduce al desarrollo de una inmunodeficiencia combinada grave (SCID).[20]

La tolerancia central de los linfocitos B (LB) en la médula ósea está dirigida por factores intrínsecos de dichas células, los cuales son regulados por señales producidas por el receptor de antígenos o por los receptores tipo *toll* (TLR). Por su parte, en la tolerancia periférica de los linfocitos B intervienen factores extrínsecos, tales como las poblaciones de linfocitos T reguladores, las concentraciones séricas del factor de activación de los LB (BAFF, por sus siglas en inglés) y las interacciones CD40/CD40L.[21]

Diversos estudios establecen que la tolerancia de los LB está regulada por su receptor de antígenos. Si bien es cierto que el aumento en la señalización del receptor de antígenos conduce al desarrollo de trastornos autoinmunes, también lo es que, tanto en humanos como en ratones, una deficiente señal del receptor de antígenos interfiere en los procesos de tolerancia central y periférica en los LB inmaduros.[21,22,23,24]

De manera interesante, pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) presentan fallas en la maduración de los LB y una nula producción de anticuerpos. A su vez, estos pacientes presentan poblaciones celulares que atacan a tejidos propios. Lo anterior sugiere que, en humanos, los puntos de tolerancia central están afectados ante una respuesta débil por parte del receptor de antígenos.[21,22,23,24]

Por su parte, la tolerancia periférica de los linfocitos B involucra la señalización de receptores como el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), CD40/CD40L y Fas/FasL. Los pacientes con deficiencia de MHC-II y CD40L presentan una producción elevada de anticuerpos antinucleares (ANA), lo cual sugiere que las interacciones CD40-CD40L y la presentación de antígenos es importante en los puntos de tolerancia periférica. De igual forma, las poblaciones de linfocitos T reguladores disminuyen en los pacientes deficientes de CD40/CD40L y MHC-II, lo cual se podría relacionar con la pérdida de la tolerancia inmunológica.[21,22,23,24]

La deficiencia de CD40/CD40L y MHC-II produce un aumento en la concentración sérica de BAFF, asociándose con el desarrollo de trastornos autoinmunes similares al lupus eritematoso sistémico (LES) y al síndrome de Sjögren.[21,22,23,24]

Señalización de células T

La activación de las células T ocurre ante una doble señalización, la primera señal estimuladora llega ante el acoplamiento del antígeno con su receptor y la segunda se da a través de las moléculas coestimuladoras CD28 y el coestimulador inducible de células T (ICOS). Esta señal es ajustada por moléculas que regulan la respuesta inmunológica como: CTLA-4 y PD1. La unión de estos receptores a sus respectivos ligandos conduce a la regulación negativa de la activación de las células T.[25]

Uno de los inductores más importantes en la activación celular es el complejo enzimático con acción tirosinacinasa. Las cinasas pertenecientes a la familia SRC como FYN y LCK están directamente involucradas en un gran número de procesos en la activación y modulación de los linfocitos T, así como en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.[26]

Una variación en las proteínas de señalización en los linfocitos T puede provocar la pérdida del mecanismo efector, lo cual compromete la función de los linfocitos T y puede generar un trastorno inmunodeficiente. Estos cambios funcionales producen comportamientos diferentes en las células, lo cual puede generar una sobreexpresión de proteínas inductoras y un incremento en la activación celular.[26]

Diversos estudios muestran que pacientes con LES presentan alteraciones en los eventos tempranos de las vías de señalización de los linfocitos T, observando un aumento importante en la actividad de las señales mediadas por el calcio intracelular y en las vías de señalización por proteínas-cinasa. En concreto, las alteraciones en la señalización dada por modificaciones de proteínas citoplasmáticas se asocian en algunos casos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.[26]

Deficiencia de RASGRP1

La proteína liberadora de nucleótidos de guanilo 1 de RAS (RASGRP1) es una molécula implicada en el intercambio de nucleótidos de guanina, interviniendo en la activación de receptores de membrana celular. La deficiencia de RASGRP1 origina la inmunodeficiencia combinada recesiva con susceptibilidad a los linfomas asociados al virus de Epstein-Barr. De este modo, los defectos en RASGRP1 interfieren la remodelación citoesquelética, dando como resultado la proliferación defectuosa de células T y una función citotóxica deficiente por parte de los linfocitos T CD8 y células NK. De este modo, la defensa contra los virus y la eliminación de células malignas queda vulnerable.[27]

Diversos casos han presentado que la deficiencia de RASGRP1 promueve el desarrollo de linfadenopatía y autoinmunidad, en dónde se incluyen citopenias autoinmunes, uveítis y hepatitis. Lo anterior ocurre como consecuencia de la muerte celular inducida por la activación de células T, cont|ribuyendo a una mayor susceptibilidad a la linfoproliferación y la autoinmunidad.[27]

Se ha demostrado que la baja expresión de RASGRP1 produce una selección defectuosa de linfocitos T en ratones C57BL/6. En pacientes con autoinmunidad, se observó que la inflamación activa correlaciona con bajos niveles de expresión de RASGRP1 en linfocitos T CD4. En conjunto, se sugiere una relación directa entre el síndrome linfoproliferativo autoinmune con la pérdida de función de RASGRP1.[27,28]

De manera similar, la desregulación de los niveles de expresión de RASGRP1 se relaciona con el desarrollo de algunos tipos de leucemia y autoinmunidad. De manera interesante, existe una mayor expresión de RASGRP1 en modelos murinos y pacientes con leucemia de células T. Diversos estudios demostraron bajos niveles de expresión de RASGRP1 en pacientes con autoinmunidad.[27,28]

De manera similar, estudios realizados en ratones indican que la baja expresión de RASGRP1 resulta en la producción espontánea de anticuerpos antinucleares (ANA), los cuales se presentan en las enfermedades autoinmunes y se dirigen contra los núcleos celulares del organismo.[27,28]

Deficiencia de NFKB2

El factor nuclear kappa B (NF-kB), es un factor de transcripción compuesto por múltiples subunidades para la activación y regulación de la respuesta inmune. El complejo de NF-kB incluye a la subunidad p100, la cual es importante para llevar a cabo sus mecanismos de señalización celular. Existen variantes heterocigotas de pérdida de función que resultan en la haploinsuficiencia (situación en la que una sola copia de un gen se inactiva o se elimina y la copia funcional del gen no es suficiente para conservar el funcionamiento normal) de NF-kB. Esta anomalía se presenta en algunos pacientes con inmunodeficiencia común variable (ICV), un tipo de inmunodeficiencia primaria que se relaciona en mayor medida para el desarrollo de trastornos autoinmunes.[29]

Experimentos en ratones con mutaciones de NF-kB, presentan una insuficiencia de p52, lo cual provoca manifestaciones autoinmunes.[30]

Deficiencia de ITCH

Los pacientes con deficiencia de ubiquitina ligasa humana (ITCH E3) suelen presentar retraso en el crecimiento. La ITCH limita el desarrollo y activación de linfocitos B por medio de las vías metabólicas dependientes de mTORC-1, siendo necesarias para la proliferación y activación de los linfocitos B.[31,32]

La producción de anticuerpos ocurre cuando las células B se activan en condiciones que promueven su diferenciación en células plasmáticas, y la calidad de los anticuerpos producidos está determinada por señales micro ambientales como la cooperación con los linfocitos T dentro de centros germinales.[31,32]

Estudios realizados en ratones demostraron que la ausencia de la proteína ITCH induce a la producción autoanticuerpos. De la misma forma, se ha identificado una mutación de pérdida de función en el gen ITCH en humanos, los cuales presentan enfermedad autoinmune multifacética grave, acompañada de la producción de autoanticuerpos.[31,32]

Discusión

El sistema inmunológico tiene el objetivo de brindar protección al organismo ante sustancias propias y no propias. Para llevar a cabo la función de protección y defensa

del organismo, el sistema inmune trabaja en un equilibrio homeostático, y su ruptura, a consecuencia de factores ambientales, químicos, genéticos y microbiológicos, promueve el desarrollo de trastornos inmunológicos.[1,2] Existe evidencia que demuestra la relación existente entre las inmunodeficiencias primarias y el desarrollo de trastornos autoinmunes.[16,17,18,19,20] Los pacientes que padecen de algún tipo de inmunodeficiencia primaria presentan manifestaciones autoinmunes, convirtiéndose en la primera manifestación secundaria a la inmunodeficiencia.

A pesar de que la aparición de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias se presenta de manera frecuente, los mecanismos que siguen el desarrollo de estas complicaciones no son claros. El desarrollo de los linfocitos T y B resulta primordial para establecer una respuesta inmunológica efectiva. De esta manera, la falla en alguno de los puntos de maduración de los linfocitos T y B puede comprometer su función y promover la aparición de inmunodeficiencias.[22,23] Al mismo tiempo, la deficiente función de dichas células afecta de manera indirecta los mecanismos encargados de llevar a cabo la regulación del sistema inmunológico, en consecuencia, se generan células autoinmunes.

De igual forma, los eventos de señalización intracelular resultan relevantes para llevar a cabo la activación de las células del sistema inmunológico, por lo que la falla en alguno de los puntos de señalización puede comprometer la función de las células. Diversos estudios han demostrado que algunas moléculas de señalización intracelular presentan una acción dual, en donde su función se relaciona con procesos de activación celular y al mismo tiempo con mecanismos de regulación.[24,25,26] De esta manera, algunos trastornos de inmunodeficiencia tienen su origen en defectos de señalización intracelular, los cuales a su vez afectan los mecanismos de regulación inmunológica y propician el desarrollo de trastornos autoinmunes.

En conjunto, la generación de conocimiento que permita indagar en los mecanismos celulares y moleculares para el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con IDP, resulta importante para la comprensión de la fisiopatología de dichas enfermedades. De esta manera, se promueve el desarrollo de posibles alternativas terapéuticas que permitan controlar de forma específica el desarrollo de este tipo de trastornos inmunológicos.

Conclusiones

Resulta evidente que los pacientes que padecen de alguna inmunodeficiencia primaria presentan manifestaciones autoinmunes. Defectos en el desarrollo y mecanismos de tolerancia de linfocitos T y B, deficiencia de moléculas importantes para el funcionamiento celular como RASGRP1, eventos de señalización celular mal regulados y deficiencia de moléculas de transducción de señales como NF-κB, son algunos ejemplos de los mecanismos que siguen el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias.

El conocimiento de dichos mecanismos y la investigación en el área permiten realizar el diagnóstico de los trastornos inmunológicos antes descritos de manera específica y oportuna. De este modo, es importante continuar generando nuevo conocimiento que impacte en el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares en este tipo de patologías.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Kölliker Frers R. Inmunología, Inmunopatogenia y fundamentos clinico-terapéuticos. Buenos Aires, Argentina: Corpues; 2016.
2. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host›s Response to Pathogens. Cell Host Microbe. 2019 Ene; 25(1): 13-26. doi: 10.1016/j.chom.2018.12.006.
3. Rayner F, Isaacs JD. Therapeutic tolerance in autoimmune disease. Semin Arthritis Rheum. 2018 Dic; 48(3): 558-562. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.008.
4. Meffre E, O›Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. Immunol Rev. 2019 Nov; 292(1): 90-101. doi: 10.1111/imr.12821.
5. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. Annu Rev Immunol. 2020 Abr; 38: 541-566. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
6. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. Nat Rev Immunol. 2017 May; 17(5): 281-294. doi: 10.1038/nri.2017.19.
7. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. Ann Ist Super Sanita. 2016 Abr-Jun; 52(2): 205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12.
8. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. Autoimmun Rev. 2021 Abr; 20(4): 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
9. Di Florio DN, Sin J, Coronado MJ, Atwal PS, Fairweather D.

Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. Redox Biol. 2020 Abr; 31:101482. doi: 10.1016/j.redox.2020.101482.
10. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nat Immunol. 2017 Jun; 18(7): 716-724. doi: 10.1038/ni.3731.
11. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. Front Immunol. 2018 Oct; 4;9:2279. doi: 10.3389/fimmu.2018.02279.
12. Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. Curr Opin Pediatr. 2021 Dic; 33(6): 657-675. doi: 10.1097/MOP.0000000000001075.
13. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov; 40(6): 465-469. doi: 10.2500/aap.2019.40.4273.
14. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018 Ene; 38(1): 129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
15. Lewandowicz-Uszyńska A, Pasternak G, Świerkot J, Bogunia-Kubik K. Primary Immunodeficiencies: Diseases of Children and Adults - A Review. Adv Exp Med Biol. 2021; 1289: 37-54. doi: 10.1007/5584_2020_556.
16. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. J Autoimmun. 2019 May; 99: 52-72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011.
17. Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow AS. Déficit immunitaire primitif de l'adulte et auto-immunité [Primary immunodeficiency and autoimmunity]. Rev Med Interne. 2017 Jun; 38(6): 383-392. French. doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.388.
18. Allenspach E, Torgerson TR. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. J Clin Immunol. 2016 May; 36 Suppl 1:57-67. doi: 10.1007/s10875-016-0294-1.
19. Hoyos-Bachiloglu R, Chou J. Autoimmunity and immunodeficiency. Curr Opin Rheumatol. 2020 Mar; 32(2): 168-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000688.
20. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? Nat Rev Rheumatol. 2017 Dic; 14(1): 7-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.198.
21. Hervé M, Isnardi I, Ng YS, Bussel JB, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, Meffre E. CD40 ligand and MHC class II expression are essential for human peripheral B cell tolerance. J Exp Med. 2007 Jul; 204(7): 1583-93. doi: 10.1084/jem.20062287.
22. Meffre E, Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity. Curr Opin Immunol. 2008 Dic; 20 (6): 632-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.09.001.
23. Meffre E. The establishment of early B cell tolerance in humans: lessons from primary immunodeficiency diseases. Ann N Y Acad Sci. 2011 Dic; 1246:1-10. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06347.x.
24. Ng YS, Wardemann H, Chelnis J, Cunningham-Rundles C, Meffre E. Bruton›s tyrosine kinase is essential for human B cell tolerance. J Exp Med. 2004 Oct; 200(7): 927-34. doi: 10.1084/jem.20040920. P
25. Friedline RH, Brown DS, Nguyen H, Kornfeld H, Lee J, Zhang Y, et al. CD4+ regulatory T cells require CTLA-4 for the maintenance of systemic tolerance. J Exp Med. 2009 Feb; 206(2): 421-34. doi: 10.1084/jem.20081811
26. Chuang HC, Tan TH. MAP4K Family Kinases and DUSP Family Phosphatases in T-Cell Signaling and Systemic Lupus Erythematosus. Cells. 2019 Nov; 8(11): 1433. doi: 10.3390/cells8111433.
27. Salzer E, Cagdas D, Hons M, Mace EM, Garncarz W, Petronczki ÖY, et al. RASGRP1 deficiency causes immunodeficiency with impaired cytoskeletal dynamics. Nat Immunol. 2016 Dic;17(12): 1352-1360. doi: 10.1038/ni.3575.
28. Baars MJD, Douma T, Simeonov DR, Myers DR, Kulhanek K, Banerjee S, Zwakenberg S, et al. Dysregulated RASGRP1 expression through RUNX1 mediated transcription promotes autoimmunity. Eur J Immunol. 2021 Feb; 51(2):471-482. doi: 10.1002/eji.201948451.
29. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-κB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. Am J Hum Genet. 2013 Nov; 93(5): 812-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.009.
30. Wirasinha RC, Davies AR, Srivastava M, Sheridan JM, Sng XYX, Delmonte OM, et al. Nfkb2 variants reveal a p100-degradation threshold that defines autoimmune susceptibility. J Exp Med. 2021 Feb; 218(2): e20200476. doi: 10.1084/jem.20200476.
31. Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, Torres-Martinez W, Sherman EA, Squires RH, et al. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. Am J Hum Genet. 2010 Mar; 86(3): 447-53. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.028.
32. Moser EK, Roof J, Dybas JM, Spruce LA, Seeholzer SH, Cancro MP, et al. The E3 ubiquitin ligase Itch restricts antigen-driven B cell responses. J Exp Med. 2019 Sep; 216(9): 2170-2183. doi: 10.1084/jem.20181953.

Artículo de revisión
Vol. 61
Núm. 2

Oxitocina y vasopresina: diferencias sexuales y sus implicaciones clínicas

Oxytocin and vasopressin: sexual differences and clinical implications.

Ricardo Mondragón-Ceballos[1a], Jorgelina Barrios-De Tomasi[2b], Leonor Estela Hernández-López[1c]

Resumen

La oxitocina y la vasopresina son similares en estructura química, pero difieren en sus funciones. Ambas se producen en diversas áreas del cerebro, se transportan a través del sistema porta hipofisario a la hipófisis anterior y se distribuyen a sus órganos blanco actuando como hormonas. Estas fungen también como neurorreguladores, con receptores dispersos en el *septum* lateral, la amígdala central, el hipocampo, el hipotálamo y el tronco encefálico, estructuras asociadas a la conducta sociosexual en todos los vertebrados. Los sistemas vasopresinérgico y oxitocinérgico difieren entre los cerebros femenino y masculino. Aunado a esto, los esteroides sexuales intervienen en la expresión de los genes para oxitocina, la síntesis de sus receptores y su liberación. Además, promueven o inhiben la transcripción de los genes para vasopresina. Ambos neuropéptidos participan en el reconocimiento social, el vínculo de pareja, la cognición y la agresión. La disrupción de los sistemas de estos neuromoduladores se suma a las causas de algunos desórdenes psiquiátricos, como la depresión, la esquizofrenia, el autismo y la personalidad limítrofe. Esta revisión está enfocada a describir las diferencias entre géneros, tanto de la síntesis, como la distribución de los receptores y los efectos que generan la oxitocina y la vasopresina en la conducta para comprender la prevalencia, la sintomatología y la respuesta a los tratamientos a dichas patologías.

Abstract

Oxytocin and vasopressin share a similar chemical structure but have different functions. Both hormones are produced in different brain areas, are transported through the hypophyseal portal system, pass to the anterior hypophysis, and released to reach their target organs. These hormones also act as neuromodulators, where its receptors are found in the lateral septum, the middle amygdala, the hippocampus, the hypothalamus, and the brain stem. These brain structures regulate socio-sexual behaviors in vertebrates. Moreover, the oxytocinergic and the vasopressin systems are sexually different. The sexual steroids promote oxytocin release and the oxytocin receptor synthesis, as well as promoting or inhibiting vasopressin release and its receptor genetic transcription. Both neuropeptides are involved in social recognition, male-female pair bonding, aggression, and cognition. Furthermore, the disruption or malfunctioning of the oxytocin and vasopressin systems adds to the causes of some psychiatric disorders like depression, schizophrenia, autism, and borderline personality.

[1]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Dirección de Neurociencias, Departamento de Etología. Ciudad de México, México
[2]Universidad Autónoma de Quintana Roo, División de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Médicas. Chetumal, Quintana Roo, México

ORCID: 0000-0002-3252-8702[a], 0000-0002-4626-615X[b], 0000-0003-1742-4603[c]

Palabras clave
Hormonas Hipofisarias
Oxitocina
Factores Sexuales
Estradiol
Testosterona

Keywords
Pituitary Hormones
Oxytocin
Sex Factors
Estradiol
Testosterone

Fecha de recibido: 23/05/2022

Fecha de aceptado: 25/08/2022

Comunicación con:
Leonor Estela Hernández López
lehl090967@gmail.com
55 4160 5108

Cómo citar este artículo: Mondragón-Ceballos R, Barrios-De Tomasi J, Hernández-López LE. Oxitocina y vasopresina: diferencias sexuales y sus implicaciones clínicas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):196-203.

Breve historia de la oxitocina y la vasopresina

Los primeros estudios que se llevaron acerca de la acción que tenían los extractos de hipófisis sobre la presión sanguínea corrieron a cargo de Schäfer y Vincent en 1899.[1] Los investigadores describieron que, ante la inoculación de dichos extractos provenientes de borrego o buey, la presión sanguínea podía incrementar, pero también disminuir. Nueve años más tarde Herring, utilizando hipófisis de aves y peces teleósteos, describió exactamente el mismo efecto.[2]

Estos resultados desataron una polémica sobre si los efectos fisiológicos contrarios en la presión sanguínea se debían a un solo compuesto con efecto dual, o si la acción era independiente generada por dos o más substancias contenidas en la glándula. Esta pregunta la esclarecieron Lewis *et al.* en 1911. Ellos encontraron que eran dos compuestos con efectos contrarios sobre la presión sanguínea: uno la deprimía, el otro la incrementaba.[3]

Al mismo tiempo, otros grupos de investigadores se enfocaron a estudiar los efectos de esos mismos extractos, pero en distintas funciones fisiológicas. En 1909 el fisiólogo Dale descubrió que al inyectar extracto de pituitaria de buey vía endovenosa en gatas, perras, conejas, cuyos y ratas, se producían contracciones uterinas, pero no sabía qué substancia era la responsable de ese efecto.[4] En el mismo año, el ginecólogo Bell reportó que en mujeres también promovía el parto y evitaba hemorragias posparto, además, tanto en hombres como en mujeres, podía aliviar la constipación.[5] Casi simultáneamente otros grupos de médicos probaron, unos en animales[6] y otros en mujeres,[7] que también aumentaba el volumen de leche expulsado de las glándulas mamarias. Inclusive, en 1915, Gaines, aun sin saber todavía qué substancia del extracto pituitario lo generaba, describió que dicho incremento en el volumen lácteo se debía a un cambio de la presión intramamaria.[8] Finalmente, Kamm *et al.*[9] mencionaron por primera vez la presencia de dos hormonas, una que estimula la contracción del músculo uterino a la cual llamaron alfa-hipofamina, y la otra, la beta-hipofamina, que aparte de producir hipertensión, inhibía la micción. En 1941 Ely y Petersen[10] renombraron a estas hormonas como *oxitocina*, a partir del concepto griego *okitokini* que significa *"nacimiento rápido"*, y *vasopresina*, aludiendo a la presión sanguínea, pues su nombre deriva del latín *vasum* (recipiente) y *pressus* (presionado) junto con el sufijo *ina*, que nombra substancias.

Sin embargo, fue hasta 1954 que el bioquímico du Vigneaud y su grupo aislaron por primera vez estas hormonas y describieron sus diferencias químicas,[11] lo que le valió para recibir el premio Nobel de Química en 1955. En el trabajo describieron que, ambas, la oxitocina (OT) y la vasopresina (VP) son neuropéptidos de nueve aminoácidos, pero con dos diferencias en su secuencia. La primera es que la OT presenta isoleucina en la tercera posición, a diferencia de la VP que posee fenilalanina, mientras que la segunda ocurre en la octava posición en la que la OT muestra leucina y la VP arginina. Además, ambos péptidos poseen un puente disulfuro entre sus residuos de cisteína en las posiciones uno y seis[12,13] (figura 1). Cabe destacar que, aun cuando existe una gran similitud estructural entre estas hormonas, esas dos variaciones generan que las funciones fisiológicas de cada una sean distintas o inclusive opuestas.

Producción OT y VP y la distribución de sus receptores

El sistema límbico consiste en un grupo de estructuras tales como la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo, los cuales están involucrados en el proceso y regulación de las emociones, la memoria y la excitación sexual. El sistema límbico, a su vez, tiene un efecto relevante en la respuesta del organismo al estrés y está ampliamente conectado con el sistema endócrino y el sistema nervioso autónomo. Es una región particularmente rica en neuropéptidos, entre otros, los nonapéptidos OT y VP. Estos son producidos a partir de dos precursores protéicos sintetizados en las células neurosecretoras magnocelulares del núcleo supraóptico (NSO), paraventricular (NPV) y accesorio del hipotálamo.[14] Fuera del hipotálamo, la VP también se produce en la estría terminal y el núcleo medial de la amígdala.

Cada hormona se sintetiza como parte de un precursor o prohormona que se empaqueta y transporta en vesículas neurosecretoras. Durante el transporte axonal hacia la hipófisis posterior ocurren procesos postraduccionales enzimáticos, dando como resultado la producción de OT y VP, además de las neurofisinas I y II. La función que tienen estas últimas es favorecer el transporte axonal de las hormonas. Los axones de las neuronas magnocelulares, donde se producen la OT y la VP, no solo llegan a la hipófisis posterior, sino que también se distribuyen a otras zonas del encéfalo, en especial en las regiones límbicas donde funcionan como neuromoduladores.

En la neurohipófisis las vesículas se acumulan en las terminales axónicas y en los cuerpos de Herring, y son secretadas hacia la circulación a través del sistema porta hipofisario de la hipófisis posterior para llegar a sus respectivos órganos blanco mediante el sistema circulatorio.[15] Tanto la OT como la VP circulan en la sangre de forma libre. La vida media de ambas hormonas es corta, entre 5 y 10 minutos, y ambas son metabolizadas en el hígado y en sus órganos diana.

La VP estimula la liberación de la hormona adrenocorticótropa, la cual promueve la liberación de glucocorticoides

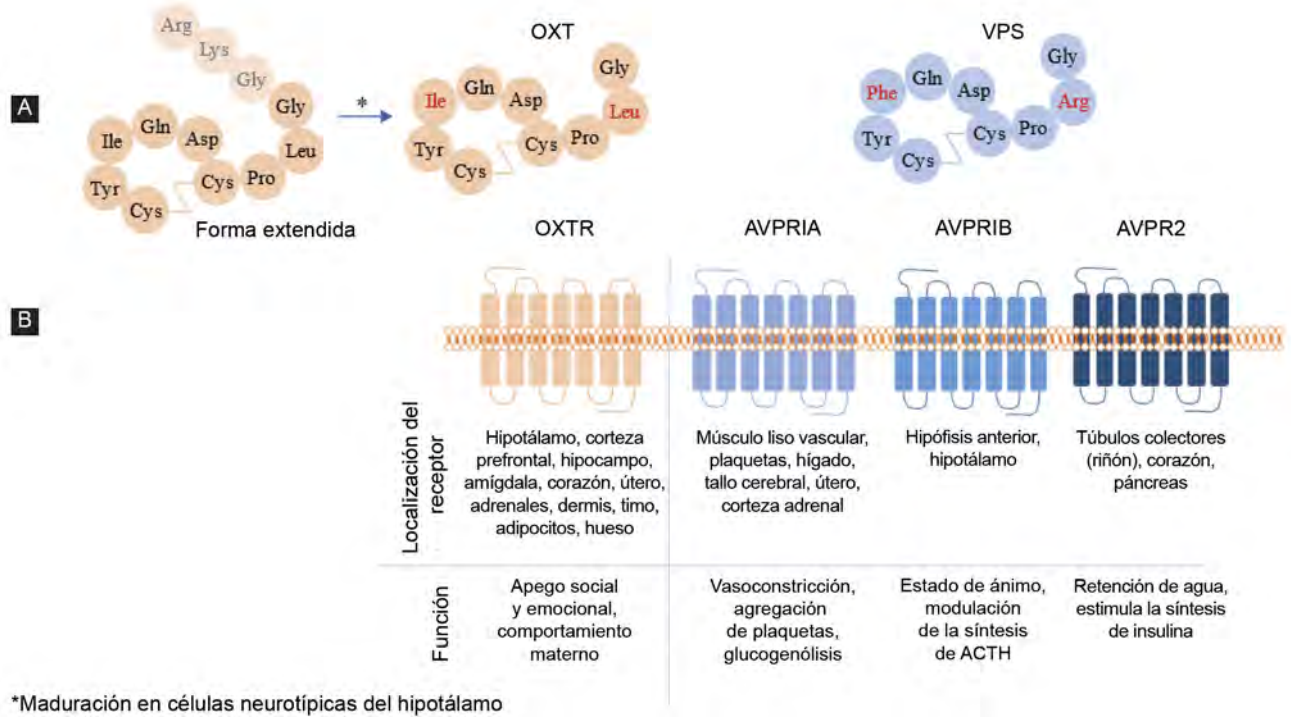


Figura 1 A) Representación esquemática y secuencia de aminoácidos de la oxitocina (OXT) y vasopresina (VPS) mostrando las diferencias entre sus aminoácidos marcados en color rojo. Ambas hormonas son secretadas como prohormonas. La oxitocina existe en una forma extendida con tres aminoácidos más en su secuencia, señalados con color más claro. La maduración de la oxitocina extendida en oxitocina de 9 aminoácidos sucede en las células neurotípicas del hipotálamo. B) En su forma canónica de 9 aminoácidos, tanto la oxitocina como la vasopresina, actúan como agonistas en sus receptores OXTR para la OXT y AVP1A, AVP1B y AVP2 para la vasopresina. También se señala la localización más frecuente de los receptores y sus funciones principales. Imagen modificada de Carter *et al.*[12] y Glavaš *et al.*[13]

de las glándulas suprarrenales. Es decir, que la VP, como parte del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, tiene una función neuroendócrina en la respuesta al estrés.[16]

Por otra parte, la OT es sintetizada en el NPV y en NSO de donde proyectan sus axones hacia la hipófisis posterior, donde la OT es liberada hacia la circulación general como hormona la cual está involucrada en diversas respuestas maternas, tales como la eyección de la leche en las glándulas mamarias y las contracciones uterinas.[17] En los machos, actúa regulando la eyaculación y la homeostasis cardiovascular, entre otras actividades periféricas.[18]

Receptores a VP y OT

En el cerebro, ambos neuropéptidos juegan el papel de neuromoduladores mediados por los receptores: para VP, los V1aR y V1bR, acoplados a proteínas Gq, al igual que el receptor a OT (OTR). Mientras que el segundo receptor a VP (V2R) se acopla a la proteína Gs.[17,19]

Los receptores, tanto a VP como a OT, se hallan principalmente en el septum lateral, la amígdala central, el hipocampo, el hipotálamo y el tronco encefálico.[13] En el resto del cuerpo se han descrito receptores para OT en el útero y la glándula mamaria,[20] el sistema gastrointestinal,[21] los testículos, los conductos deferentes y el cuerpo cavernoso.[22,23,24,25] Mientras que para la VP, en la médula renal, los túbulos distales y colectores del riñón,[26] el páncreas, los testículos, el hígado y, específicamente, en el endotelio[27] y el músculo liso de los vasos sanguíneos.[28]

En todas las estructuras cerebrales antes descritas, ambas hormonas regulan funciones básicas de la conducta sociosexual. Dado que la producción y distribución se ha mantenido estable a lo largo de la evolución de las diversas especies animales, el funcionamiento de estos neuropéptidos, en general, se comparte entre todos los vertebrados.[29,30,31]

Diferencias sexuales de la neuroanatomía de los sistemas vasopresinérgico y oxitocinérgico

Las estructuras inicialmente reconocidas como las productoras de VP y OT fueron el NPV y el NSO. Sin embargo,

fueron descritas otras áreas en las cuales también se producen estos neuropéptidos como neurotransmisores.[32] De Vries *et al.*[33] fueron los primeros en identificar algunas diferencias sexuales en la distribución de las sinapsis de VP, clasificándolas como proyecciones neuronales del NPV del hipotálamo al *septum* lateral del lóbulo frontal de la rata. El estudio demostró que entre los días 12 y 17 posparto los machos mostraban una densidad mayor de fibras que las hembras y esa población neuronal se mantiene hasta la adultez en esas mismas proporciones de acuerdo con el sexo. Por otra parte, Ishunina y Swaab[34] describieron que, en humanos, tanto el diámetro como el volumen de las neuronas productoras de VP en los núcleos paraventricular y supraóptico son mayores en los hombres que en las mujeres menores de 50 años.

Se conoce que las células liberadoras de VP son dependientes de andrógenos, probablemente debido a la aromatización de la testosterona y a complementos genómicos todavía no identificados del cromosoma Y.[35] Rood *et al.*[36] identificaron 35 sitios sexualmente dimórficos, de los cuales hay mayor número de fibras en estructuras tales como la amígdala media, el tálamo medio dorsal y el rafé de los machos; mientras que en las hembras hay mayor número de fibras interconectando el núcleo del lecho de la estría terminal, el hipotálamo y el núcleo parabraquial. Estos autores concluyen que la expresión intracerebral de la VP está mayormente sesgada a regular la conducta masculina, mientras que en las hembras el efecto de la VP está más involucrado en la regulación periférica del estrés.

En lo concerniente a la OT, durante el desarrollo, entre los días 10 y 20 posparto ocurre la mayor expresión de los receptores a OT en diversas regiones del cerebro anterior de la rata, disminuyendo posteriormente, excepto en el tálamo donde se mantienen hasta el estado adulto.[37] De Vries, en 1981, fue el primero en identificar algunas diferencias sexuales en la síntesis de OT en los cerebros de roedores. Por ejemplo, la expresión de los receptores a OT en el hipotálamo medio basal es mayor en las hembras, un área particularmente sensible a los esteroides gonadales;[38,39,40,41,42] por esta razón, específicamente la conducta sexual de las hembras está mediada a través del sistema OT en el hipotálamo. Por ejemplo, se ha demostrado que los ratones que carecen del gen que codifica para el receptor de OT muestran el mismo poco interés por investigar a las hembras que a los machos. A diferencia de los machos control, que prefieren acercarse más a las hembras.[43] Este efecto está mediado por las vías del órgano vomeronasal a la amígdala media posterior.

La red neuronal de receptores a OT es, en general, de mayor extensión en las hembras.[44] A diferencia de la VP, existe un mayor número de fibras inmunorreactivas a OT en el septum lateral y el núcleo del lecho de la estría terminal en las hembras de ratones CD-1[45] y en el hipotálamo lateral del ratones de campo.[46] Así también, en la unión a los receptores de OT en el área CA1 del hipocampo de los ratones ciervo y californianos.[47] Mientras que en las hembras de los ratones de pradera y de montaña las diferencias se encuentran en la corteza prefrontal media.[48]

Opuesto a lo anterior, es la expresión de la OT en el núcleo central de la amígdala, un área en la que no se observan diferencias entre hembras y machos,[49] por lo que las conductas mediadas por esta área, tales como detectar el peligro y generar las reacciones adecuadas para la autoprotección, son iguales en ambos sexos.

Durante el desarrollo, y posteriormente en la adultez, un aspecto que explica parcialmente las diferencias en el sistema OT y VP entre géneros es la participación de las hormonas sexuales. En las mujeres y en hembras de otras especies, los genes promotores de OT contienen elementos de respuesta al estradiol, por eso parte de la producción de la OT está regulada por este estrógeno.[50,51] El efecto conjunto del estradiol y la OT se observa, por ejemplo, en la estimulación de glándula mamaria durante la lactancia,[19] así como en el útero, específicamente en el último tercio de la gestación para promover las contracciones durante el parto.[52,53,54] Asimismo, el aumento del estradiol antes del parto también promueve la síntesis de receptores a OT en el cerebro,[55] que son responsables de la expresión de la conducta materna tanto de defensa como de apego emocional con las crías.[56,57]

Diferencias sexuales en las acciones de VP y OT y sus implicaciones clínicas

Existen algunas diferencias sexuales en la manera en la que ambas hormonas actúan debido a que, por un lado, los sistemas neurales de OT y VP difieren entre los cerebros femenino y masculino.[46,58,59,60] Por otro lado, las hormonas sexuales estradiol y testosterona, que varían en su concentración de acuerdo con el género, facilitan la expresión de los genes para OT y la síntesis de sus receptores,[61] y promueven o inhiben la transcripción de los genes para VP.[62]

La importancia de conocer las diferencias de los sistemas VP y OT entre géneros, es que estos neuropéptidos están involucrados, no solamente en regular algunas funciones fisiológicas autónomas, sino también en el reconocimiento social, el vínculo de pareja, la cognición y la agresión, entre otras.[63,64] Por esto, el funcionamiento adecuado de ambos sistemas (OT y VP) permite que los individuos se relacionen adecuadamente con su entorno. Tan es así, que diversos grupos de investigadores han propuesto

que en la disfunción de los sistemas de OT y VP subyacen las causas de algunos desórdenes psiquiátricos. Por ejemplo, en pacientes con depresión psicótica y depresión mayor no-psicótica, las mujeres presentan menores concentraciones de OT comparadas con mujeres saludables; mientras que en los hombres los pacientes deprimidos presentan mayores concentraciones de OT que los controles y las mujeres deprimidas.[65] En lo concerniente al espectro del autismo, que se presenta en hombres en una proporción cuatro veces mayor que en las mujeres, se han implicado diversos polimorfismos en un solo nucleótido tanto de los receptores a OT como a VP para el desarrollo de este padecimiento.[66,67,68] Por otro lado, el 75% de los pacientes con personalidad limítrofe son mujeres.[69] Bertsch *et al.*[70] encontraron que este desorden psiquiátrico está ligado a un decremento de las concentraciones plasmáticas de OT. Finalmente, los pacientes esquizofrénicos muestran menores concentraciones de OT y VP, que están ligadas a los síntomas negativos de la enfermedad, tales como: preocupación, aislamiento emocional y apatía social,[71] lo que los ha llevado a probar la eficacia de la OT y la VP como posibles tratamientos contra estos desórdenes psiquiátricos.

Hasta hoy, los resultados de los trabajos antes mencionados muestran que la prevalencia, la sintomatología y la respuesta a los tratamientos están ligados al sexo.[72] De hecho, se ha reportado que la conducta y la actividad cerebral después de la inhalación de OT y VP difiere entre hombres y mujeres expuestos ante los mismos paradigmas, dando resultados, en algunos casos similares y en otros, inclusive, opuestos.[73]

Conclusión

Los hallazgos de los efectos de la OT y la VP, tanto en animales como en seres humanos, sobre las conductas sociales y reproductoras han atraído la atención en cuanto a su participación y uso en condiciones clínicas, particularmente en procesos neurológicos y cognitivos. A continuación, se describen algunos ejemplos.

Se ha descrito que un incremento en la OT materna siete a nueve semanas antes del parto promueve en la madre durante la lactancia el reconocimiento de señales socioemocionales en los ojos del bebé (prueba de la lectura de la teoría de la mente a través de los ojos, RMET por sus siglas en inglés); lo cual, a su vez, influye en un adecuado comportamiento maternal durante los dos a tres primeros años de vida.[57] Contrario a ese efecto positivo de la OT, cuando los padres, pero especialmente las madres, sufren la pérdida de un hijo, el trastorno de duelo prolongado (TPD) que pueden experimentar, aumenta los niveles de OT, inclusive comparados con un grupo control de individuos con depresión.[74]

En lo que concierne a la conducta social, la administración intranasal de OT a hombres sanos les facilita la habilidad de inferir los estados afectivos de otros a partir meramente de pistas visuales.[75] Además, les aumenta la atención por rostros que se muestran felices, apoyando que esta hormona modula procesos de atención primarios a señales que promueven la sociabilidad.[76]

Por otra parte, la administración intranasal de OT o VP induce diferencias sexuales en juegos basados en la cooperación, tales como el juego del ultimátum. La exposición a estas hormonas en hombres incrementa la actividad de ciertas áreas del cerebro (como el cuerpo estriado, la porción basal del prosencéfalo, la ínsula, la amígdala y el hipocampo),[73] las cuales se encuentran involucradas en la recompensa, los vínculos sociales, la excitación y la memoria. En contraste, la administración exógena de OT y VP en mujeres no parece tener efecto alguno en las áreas cerebrales antes mencionadas, aunque la VP aumenta la conducta conciliatoria tras un engaño.

Recientemente se ha descrito que los pacientes que padecen desorden afectivo comórbido (conforme al ICD-10) muestran niveles sistémicos significativamente más bajos de OT y beta-endorfina que los sujetos sanos, pero los niveles más bajos de estas hormonas se encontraron en las mujeres y sólo en los hombres que, además, sufrían de aloholismo.[77] Además, los autores encontraron que en los pacientes alcoholicos, los niveles de OT, pero no de beta-endorfina previos a la rehabilitación, predicen la severidad del síndrome de abstinencia y el tiempo de recuperación.

Por otra parte, se ha descrito que los rasgos psicopáticos incrementan junto con la OT.[78] En un estudio llevado a cabo en un hospital forense con pacientes que padecieron desorden antisocial de la personalidad se reportaron mayores niveles de OT urinaria y salival, pero menores de VP, en comparación con los individuos que no padecieron la enfermedad.

Tanto en hombres como en mujeres, la OT parece jugar un papel relevante en el desarrollo intelectual de la autoconciencia por medio del aprendizaje y el reconocimiento de uno mismo como *"yo"* en tanto diferente a *"otro"* al activar estructuras subcorticales como el cuerpo estriado ventral, la amígdala y el hipocampo.[74]

A últimas fechas se ha estudiado también la participación de la OT y la VP en los procesos cognitivos y su uso en el tratamiento de los desórdenes mentales tanto en animales como en humanos. A raíz de los resultados obtenidos en estos trabajos se ha propuesto el uso de la administración intranasal de estas hormonas como coadyuvantes para tratar padecimientos como la adaptación al estrés,

la depresión, la esquizofrenia y el espectro del desorden autista.[79]

Todavía falta hacer más investigación sobre las diferencias que existen entre la OT y la VP sobre el comportamiento sociosexual y las patologías asociadas a los déficits de estas hormonas. Sin embargo, como se muestra en esta revisión, los trabajos que se han llevado a cabo hasta ahora ponen de manifiesto que existen diferencias sexuales en los efectos de estos neuropéotidos, por lo tanto, el uso clínico de la OT y la VP deberá estar acorde al género de los pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Schäfer E, Vincent S. The physiological effects of extracts of the pituitary body. J Physiol. 1899;25(1):87.
2. Herring P. A contribution to the comparative physiology of the pituitary body. Q J Exp Physiol Transl Integr. 1908;1(3):261-80.
3. Lewis D, Miller J, Matthews S. The effects on blood-pressure of intravenous injections of extracts of the various anatomical components of the hypophysis. Arch Intern Med. 1911;7(6): 785-800.
4. Dale H. The action of extracts of the pituitary body. Biochem J. 1909;4(9):427-47.
5. Bell W. The pituitary bodyand the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony and intestinal paresis. Br Med J. 1909;2(2553):1609.
6. Ott I, Scott J. The action of infundibulin upon the mammary secretion. Proc Soc Exp Biol Med. 1910;8(2):48-9.
7. Sharpey-Schafer E, Mackenzie K. The action of animal extracts on milk secretion. Proc R Soc London Ser B. 1911;568:16-22.
8. Gaines W. A contribution to the physiology physiology of lactation. Am J Physiol. 1915;38(2):285-312.
9. Kamm O, Aldrich T, Grote I, Rowe L, Bugbee E. The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. I. The demonstration of the presence of two active principles. II. the separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations. J Am Chem Soc. 1928;50 (2):573-601.
10. Ely F, Petersen WE. Factors involved in the ejection of milk. J Dairy Sci [Internet]. 1941;24(3):211-23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(41)95406-1
11. du Vigneaud V, Ressl br C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. The synthesis of oxytocin. J Am Chem Soc. 1954;76 (12):3115-21.
12. Carter C, Kenkel W, MacLean E, Wilson S, Perkeybile A, Yee J, et al. Is Oxytocin “Nature’s Medicine”? Pharmacol Rev. 2020;72(4):829-61.
13. Glavaš M, Gitlin-Domagalska A, Dębowski D, Ptaszyńska N, Łęgowska A, Rolka K. Vasopressin and its analogues: From natural hormones to multitasking peptides. Int J Mol Sci. 2022;23(6).
14. Veenema AH, Neumann ID. Central vasopressin and oxytocin release: Regulation of complex social behaviours. Prog Brain Res. 2008;170(08):261-76.
15. Neugebauer V, Mazzitelli M, Cragg B, Ji G, Navratilova E, Porreca F. Amygdalla, neuropeptides and chronic pain-related affective behaviors. Neuropharmacology. 2020;170:10852.
16. Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. Stress. 2004;7(2):75-83.
17. Fuchs U, Leipnitz C, Lippert TH. The action of oxytocin on sperm motility. In vitro experiments with bull spermatozoa. Clin Exp Obstet & Gynecol [Internet]. 1989;16(4):95-97. Disponible en: http://europepmc.org/abstract/MED/2627744
18. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. Physiol Rev. 2001;81(2):629-83.
19. Cilz N, Cimerblit-Sabba A, Yong W. Oxytocin and vasopressin in rodent hippocampus. Genes, Brain Behav. 2019;18:E12535.
20. Soloff MS, Alexandrova M, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors: Triggers for parturition and lactation? Science. 1979; 204(4399):1313-5.
21. Lundwall A, Olsson AYM. Semenogelin II gene is replaced by a truncated LINE1 repeat in the cotton-top tamarin. Biol Reprod. 2001;65(2):420-5.
22. Alwaal A, Breyer BN, Lue TF. Normal male sexual function: Emphasis on orgasm and ejaculation. Fertil Steril [Internet]. 2015;104(5):1051-60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.033
23. Argiolas A, Gessa GL. Central functions of oxytocin. Neurosci Biobehav Rev. 1991;15(2):217-31.
24. Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, Luconi M, Crescioli C, Mancina R, et al. Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. Mol Cell Endocrinol. 2002;193(1-2):89-100.
25. Gupta J, Russell RJ, Wayman CP, Hurley D, Jackson VM. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V 1A receptors and not oxytocin receptors. Br J Pharmacol. 2008;155(1):118-26.
26. Koshimizu T aki, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: From molecules to physiological systems. Physiol Rev. 2012; 92(4):1813-64.
27. Thibonnier M, Conarty DM, Preston J a, Plesnicher CL, Dweik R a, Erzurum SC. Oxytocin Receptors. 2013;140(3):1-9.
28. Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of the vasopressin receptors. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2008;22(2):253-63.
29. Moore FL, Lowry CA. Comparative neuroanatomy of vasotocin and vasopressin in amphibians and other vertebrates. Comp Biochem Physiol - C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1998;119(3):251-60.
30. Goodson JL, Bass AH. Social behavior functions and related anatomical characteristics of vasotocin/vasopressin systems in vertebrates. Brain Res Rev. 2001;35(3):246-65.
31. Goodson JL. The vertebrate social behavior network: Evolutionary themes and variations. Horm Behav. 2005;48(1 SPEC. ISS.):11-22.

32. Buijs RM. Vasopressin and oxytocin-their role in neurotransmission. Pharmacol Ther. 1983;22(1):127-41.
33. De Vries GJ, Buds RM, Swaab DF. Ontogeny of the vasopressinergic neurons of the suprachiasmatic nucleus and their extrahypothalamic projections in the rat brain-presence of a sex difference in the lateral septum. Brain Res. 1981;218 (1-2):67-78.
34. Ishunina TA, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4637-44.
35. de Vries GJ. Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain. Prog Brain Res. 2008;170(08):17-27.
36. Rood BD, Stott RT, You S, Smith CJW, Woodbury ME, De Vries GJ. Site of origin of and sex differences in the vasopressin innervation of the mouse (Mus musculus) brain. J Comp Neurol. 2013;521(10):2321-58.
37. Shapiro LE, Insel TR. Ontogeny of oxytocin receptors in rat forebrain: A quantitative study. Synapse. 1989;4(3):259-66.
38. Bale TL, Dorsa DM, Johnston CA. Oxytocin receptor mRNA expression in the ventromedial hypothalamus during the estrous cycle. J Neurosci. 1995;15(7I):5058-64.
39. Coirini H, Johnson A, McEwen B. Estradiol modulation of oxytocin binding in the ventromedial hypothalamic nucleous of male and female rats. Neuroendocrinology. 1989;50:193-8.
40. De Kloet ER, Voorhuis TAM, Elands J. Estradiol induces oxytocin binding sites in rat hypothalamic ventromedial nucleus. Eur J Pharmacol. 1985;118(1-2):185-6.
41. De Kloet ER, Voorhuis DAM, Boschma Y, Elands J. Estradiol modulates density of putative “oxytocin receptors” in discrete rat brain regions. Neuroendocrinology. 1986;44(4):415-21.
42. Quiñones-Jenab V, Jenab S, Ogawa S, Adan R, Burbach J, Pfaff D. Effects of estrogeno on oxytocin receptor messenger ribonucleic acid expression in the uterus, pituitary, and forebrain of the female rat. Neuroendocrinology. 1997;65:9-17.
43. Yao S, Bergan J, Lanjuin A, Dulac C. Oxytocin signaling in the medial amygdala is required for sex discrimination of social cues. Elife. 2017;6:E31373.
44. Dumais K, Veenema A. Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. Front Neuroendocrinol. 2016;40:1-23.
45. Häussler H, Jirikowski G, Caldwell J. Sex differences among oxytocin-immunoreactive neuronal systems in the mouse hypothalamus. J Chem Neuroanat. 1990;3(4):271-6.
46. Qiao X, Yan Y, Wu R, Tai F, Hao P, Cao Y, et al. Sociality and oxytocin and vasopressin in the brain of male and female dominant and subordinate mandarin voles. J Comp Physiol A Neuroethol Sensory, Neural, Behav Physiol. 2014;200(2): 149-59.
47. Insel T, Shapiro L. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. Ann N Y Acad Sci. 1992;652(1):448-51.
48. Smeltzer MD, Curtis JT, Aragona BJ, Wang Z. Dopamine, oxytocin, and vasopressin receptor binding in the medial prefrontal cortex of monogamous and promiscuous voles. Neurosci Lett. 2006;394(2):146-51.
49. Uhl-Bronner S, Waltisperger E, Martínez-Lorenzana G, Condes Lara M, Freund-Mercier MJ. Sexually dimorphic expression of oxytocin binding sites in forebrain and spinal cord of the rat. Neuroscience. 2005;135(1):147-54.
50. Richard S, Zingg HH. The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. J Biol Chem. 1990;265(11):6098-103.
51. Mohr E, Schmitz E. Functional characterization of estrogen and glucocorticoid responsive elements in the rat oxytocin gene. Mol Brain Res. 1991;9(4):293-8.
52. Dawood M, Ylikorkala O, Trivedi D, Fuchs F. Oxytocin in maternal circulation and amniotic fluid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1979;43(3):429-34.
53. Giraldi A, Enevoldsen A, Wagner G. Oxytocin and the initiation of parturition. A review. Dan Med Bull. 1990;37(4):377-83.
54. Silber M, Larsson B, Uvnas-Moberg K. Oxytocin, somatostatin, insulin and gastrin concentrations vis-a-vis late pregnancy, breastfeeding and oral contraceptives. Acta Obs Gynecol Scand. 1991;70(4-5):283-9.
55. Meddle SL, Bishop VR, Gkoumassi E, Van Leeuwen FW, Douglas AJ. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain. Endocrinology. 2007;148(10):5095-104.
56. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: Individual patterns and maternal-fetal attachment. Peptides. 2007;28(6):1162-9.
57. MacKinnon AL, Carter CS, Feeley N, Gold I, Hayton B, Santhakumaran S, et al. Theory of mind as a link between oxytocin and maternal behavior. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2018;92:87-94. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.018
58. Carter CS. Oxytocin Pathways and the Evolution of Human Behavior. 2014;(August 2013):1-23.
59. Bredewold R, Veenema AH. Sex differences in the regulation of social and anxiety-related behaviors: insights from vasopressin and oxytocin brain systems. Curr Opin Neurobiol. 2018;49:132-40.
60 Tribollet E, Barberis C, Arsenijevic Y. Distribution of vasopressin and oxytocin receptors in the rat spinal cord: Sex-related differences and effect of castration in pudendal motor nuclei. Neuroscience. 1997;78(2):499-509.
61. Carter CS. Oxytocin and sexual behavior. Neurosci Biobehav Rev. 1992;16(2):131-44.
62. Dhakar M, Stevenson E, Caldwell H. Oxytocin, vasopressin, and their interplay with gonado steroids. In: E C, Pfaff D, M K, editors. Oxytocin, vasopressin and related peptids in the regulation of behavior. New York: Cambridge University Press; 2013. p. 3-26.
63. Young LJ. Oxytocin and vasopressin receptors and species-typical social behaviors. Horm Behav. 1999;36(3):212-21.
64. Hammock EAD. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin. Neuropsychopharmacology. 2015;40(1):24-42.
65. Yuen K, Garner J, Carson D, Keller J, Lembke A, Hyde S, et al. Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. J Psychiatry Res. 2014;51:30-6.
66. Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, Cho IH, Park M, Kim BN, et al. Association study between single nucleotide polymorphisms in promoter region of AVPR1A and Korean autism spectrum disorders. Neurosci Lett [Internet]. 2010;479(3):197-200. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.050
67. LoParo D, Waldman ID. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Mol Psychiatry. 2015;20(5):640-6.
68. Cataldo I, Azhari A, Esposito G. A review of oxytocin and arginine-vasopressin receptors and their modulation of autism spectrum disorder. Front Mol Neurosci. 2018;11(February):1-20.
69. Skodol AE, Bender DS. Why are women diagnosed borderline more than men? Psychiatr Q. 2003;74(4):349-60.

70. Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. Horm Behav [Internet]. 2013; 63(3):424-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.013
71. Jobst A, Dehning S, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, et al. Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients. Acta Neuropsychiatr. 2014;26(6):347-55.
72. Kokras N, Dalla C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. Br J Pharmacol. 2014;171(20):4595-619.
73. Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, Chen X, Gautam P, Stair S, et al. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. Psychoneuroendocrinology. 2014;39(1):237-48.
74. Demarchi L, Pawluski JL, Bosch OJ. The brain oxytocin and corticotropin-releasing factor systems in grieving mothers: What we know and what we need to learn. Peptides [Internet]. 2021;143:170593. Disponible en: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03282465
75. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin Improves “Mind-Reading” in Humans. Biol Psychiatry. 2007;61(6):731-3.
76. Domes G, Sibold M, Schulze L, Lischke A, Herpertz SC, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. Psychol Med. 2013;43(8):1747-53.
77. Roschina O V., Levchuk LA, Boiko AS, Michalitskaya E V., Epimakhova E V., Losenkov IS, et al. Beta-endorphin and oxytocin in patients with alcohol use disorder and comorbid depression. J Clin Med. 2021;10(23).
78. Berends YR, Tulen JHM, Wierdsma AI, Van Pelt J, Feldman R, Zagoory-Sharon O, et al. Oxytocin and vasopressin in male forensic psychiatric patients with personality disorders and healthy controls. J Forensic Psychiatry Psychol. 2022;33(1):130-51. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14789949.2021.1985158
79. Abramova O, Zorkina Y, Ushakova V, Zubkov E, Morozova A, Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. Neuropeptides. 2020;83(August):102079. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102079

Al índice

Artículo de opinión
Vol. 61
Núm. 2

Controversias entre los estándares de salud mental y de discapacidad en México

Controversies between mental health and disability standards in Mexico

Gabriel Eugenio Sotelo-Monroy[1a], Clarisa Villaseñor-Robledo[1b], Guillermo Peñaloza-Solano[1c], Fabiola Tafoya-Ramos[1d]

Resumen

Existen controversias entre la práctica de la Psiquiatría, los estándares internacionales vigentes y los trastornos o condición mental con discapacidad, enmarcados en los modelos de atención social. El objetivo de este trabajo es aportar evidencia y analizar las principales brechas en materia de salud mental como: la invisibilidad de algunas personas con discapacidad para el diseño de políticas, legislación o programas públicos; el predominio del modelo médico, en el que prevalece la sustitución de toma de decisión en el consentimiento informado, lo que viola los derechos de personalidad jurídica, igualdad, libertad, seguridad y respeto a la integridad personal, entre otros. El presente análisis resalta la importancia de: a) integrar las disposiciones legales en materia de salud y discapacidad a los estándares internacionales, y cumplir con el marco de los Derechos Humanos de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en especial al principio *pro persona* y a la cláusula interpretación conforme; b) reformar la Ley General de Salud en materia de salud mental y salubridad general, a fin de cambiar el paradigma de atención asilar para transitar hacia el de atención comunitaria con enfoque de atención primaria de la salud, adyacente a los servicios del Sistema Nacional de Salud; c) prohibir la institucionalización de las personas con trastornos mentales, así como las medidas coercitivas como medidas de contención, y en su lugar capacitar e incentivar técnicas de desescalamiento verbal.

Abstract

There are controversies between the practice of Psychiatry, current international standards and mental disorders or conditions with disabilities, framed in social care models. The objective of this work is to provide evidence and analyze the main gaps in mental health such as: the invisibility of some people with disabilities for the design of policies, legislation, or public programs; the predominance of the medical model, in which the substitution of decision-making in informed consent prevails, which violates the rights of legal personality, equality, freedom, security and respect for personal integrity, among others. This analysis highlights the importance of: a) integrating the legal provisions on health and disability to international standards, and complying with the Human Rights framework of the Political Constitution of the United States of Mexico, especially the *pro personae* principle and to the conforming interpretation clause; b) reform the General Health Law in matters of mental health and general health, in order to change the paradigm of asylum care to move towards that of community care with a focus on primary health care, adjacent to the services of the National System of Health; c) prohibit the institutionalization of people with mental disorders, as well as coercive measures as containment measures, and instead train and encourage verbal de-escalation techniques.

[1]Secretaría de Salud, Servicios de Atención Psiquiátrica, Dirección de Gestión de Servicios. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-0012-0702[a], 0000-0002-3370-3779[b], 0000-0001-7077-718X[c], 0000-0001-6919-6425[d]

Palabras clave
Salud Mental
Atención a la Salud Mental
Derechos Humanos
Discapacidad Intelectual
Normas Jurídicas

Keywords
Mental Health
Mental Health Assistance
Human Rights
Intellectual Disability
Enacted Statutes

Fecha de recibido: 04/04/2022

Fecha de aceptado: 29/08/2022

Comunicación con:
Gabriel Eugenio Sotelo Monroy
gabriel.sotelo@salud.gob.mx
55 1904 9282

Cómo citar este artículo: Sotelo-Monroy GE, Villaseñor-Robledo C, Peñaloza-Solano G, Tafoya-Ramos F. Controversias entre los estándares de salud mental y de discapacidad en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):204-11.

Introducción

Las personas con algún problema de salud mental y/o discapacidad psicosocial deben gozar de sus libertades fundamentales y derechos humanos igual que los demás y sin ningún tipo de discriminación. No obstante, la atención en salud mental puede distinguirse del resto de las especialidades médicas, ya que frecuentemente suelen presentarse situaciones en las que se cuestiona la autonomía o capacidad de las personas en la toma de decisiones para el tratamiento e internamiento hospitalario.

En México se estima una prevalencia de trastornos mentales del 19.9%, según la publicación *La discapacidad en México, datos al 2014, versión 2017*, del Instituto Nacional de Estadística y Geografía; además, se calcula que 7.1 millones de mexicanos viven con algún tipo de discapacidad, de los cuales el 19.6% se debe a problemas emocionales o mentales.[1]

En la práctica de la Psiquiatría se presenta una serie de factores que delimitan la autonomía de las personas, tales como: el estigma social hacia los problemas de salud mental, el mito de la peligrosidad hacia la persona con discapacidad psicosocial, la variabilidad clínica y en la respuesta terapéutica, la variabilidad de la capacidad de las personas a lo largo de la enfermedad y la falta de conciencia de la enfermedad. Si se toman en cuenta, además de estos factores, los distintos modelos de causalidad para explicar la discapacidad desde sus causas, consecuencias y respuestas sociales en cada uno, se puede apreciar que coexisten los tres principales paradigmas (prescindencia, rehabilitador y social). Situación que puede generar controversias en el marco de la teoría de los derechos humanos.

El presente trabajo tiene como objeto analizar las principales controversias entre la práctica de la Psiquiatría y los actuales estándares internacionales de Derechos Humanos y discapacidad, tales como la vida, la personalidad jurídica e igualdad, la libertad y seguridad, el respeto de la integridad y la vida independiente, en el marco de la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad.

Para ello, se presenta una revisión sobre los modelos sociales de la discapacidad, que incluye tanto modelos de derechos humanos internacionales como jurídicos nacionales. Para cada estándar o derecho trastocado en la práctica psiquiátrica se hace un análisis con referencia en las principales observaciones generales y específicas a México emitidas por el Comité sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad de la Organización de las Naciones Unidas, con base en el estándar de la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Asimismo, se presentan las principales conclusiones y recomendaciones.

1. Los modelos de la discapacidad

Para poder explicar estas controversias es necesario comprender el enfoque de la discapacidad en el marco de los instrumentos internacionales sobre Derechos Humanos, tanto vinculantes como estándares técnicos. En la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (CDPD)[2] se establecen los siguientes conceptos: *"la discapacidad es un concepto que evoluciona y que resulta de la interacción entre las personas con discapacidad y las barreras debidas a la actitud y al entorno, que evitan su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con las demás"*, contenido en el inciso *e* del Preámbulo. Y *"las personas con discapacidad incluyen a aquellas que tengan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que, al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con las demás"* en el Artículo 2.

En la Ley General para la Inclusión de las Personas con Discapacidad, a la *discapacidad* se le define como la consecuencia de la presencia de una *deficiencia o limitación* en una persona, que al interactuar con las barreras que le impone el entorno social pueda impedir su inclusión plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con los demás. Mientras que a la *persona con discapacidad* se le define como aquella que por razón congénita o adquirida presenta una o más deficiencias de carácter físico, mental, intelectual o sensorial, ya sea temporal o permanentemente y que al interactuar con las barreras que le impone el entorno social, pueda impedir su inclusión plena y efectiva en igualdad de condiciones con los demás.[3]

Este enfoque social de la discapacidad no es un asunto menor, sino que responde a un largo camino recorrido sobre la idea que se tiene acerca de las personas con discapacidad. El modelo de la causalidad social de la discapacidad ha sido precedido por los modelos de prescindencia y el rehabilitador o médico,[4] por lo que es importante comentar algunas de sus características:

- *Modelo de Prescindencia*. Considera que causas religiosas dan origen a la discapacidad y, en consecuencia, sentencia que las personas con discapacidad no tienen nada que aportar a la sociedad. La respuesta que encuentran las personas es la exclusión; en este paradigma la vida de una persona con discapacidad tiene un único sentido, que es la marginación y la pobreza.

- *Modelo Médico o Rehabilitador* (principios del siglo pasado). Bajo este paradigma se considera que la persona con discapacidad es un ser dependiente y menos valioso, que debe rehabilitarse para recuperar su digni-

dad, en donde a la discapacidad se le atribuyen causas científicas. Las respuestas sociales se basan en el paternalismo y la subestimación de las personas, y suele ser una práctica habitual la institucionalización de las personas.

- *Modelo Social* (a partir de los años 70 del siglo pasado). En este paradigma se considera que las causas de la discapacidad son primordialmente de tipo social. La principal premisa es que no son las limitaciones individuales las raíces del problema, sino las limitaciones de la sociedad para asegurar adecuadamente que las necesidades de todas las personas sean tenidas en cuenta dentro de la sociedad. En este modelo se insiste en que las personas con discapacidad pueden contribuir a las necesidades sociales en la misma medida que el resto de las personas, siempre que se eliminen los obstáculos construidos por la misma sociedad.

En la actualidad estos tres modelos coexisten de alguna manera, aunque se aprecia cierta transición del *modelo rehabilitador* hacia el *social* de la discapacidad. No obstante, aún puede persistir la invisibilidad de algunas personas con discapacidad a la hora de diseñar políticas, legislaciones o programas públicos, lo que puede significar su exclusión social, como puede ser la falta de reconocimiento de su capacidad jurídica en comparación de las demás personas sin discapacidad. Es indispensable que los ciudadanos considerados invisibles transiten a ciudadanos iguales y participativos.[5] Hay cierto predominio del modelo médico cuando vemos que el problema de los trastornos mentales se aborda desde una perspectiva muy medicalizada y puede ocasionar, para algunos autores, una distorsión en el orden epistemológico, que convierte el *pathos* solo en patología, a la *persona* que sufre en un caso clínico y lo que debiera ser una *historia de vida* en una historia clínica.[6]

Puede destacarse que la CDPD es un tratado de Derechos Humanos inspirada en el modelo social de la discapacidad, ya que señala el vínculo entre las barreras sociales y la vulneración o limitación en el ejercicio de derechos. El valor de la vida de las personas con discapacidad debe ser protegida contra cualquier forma de discriminación, pues se vulnera su dignidad humana. Lo anterior es una posición vanguardista en cuanto a la capacidad jurídica de las personas con discapacidad, tanto la capacidad de derechos como de obrar. Plantea cambiar el modelo tradicional de la *sustitución en la toma de decisiones*, por el modelo de apoyo o *asistencia en la toma de decisiones* establece la obligación de la *educación inclusiva*, más no de la denominada *educación especial* y menos aún de la exclusión por cuestiones de discapacidad; apuesta a la inclusión laboral en el mercado de trabajo con base en el respeto a la diferencia y a la no discriminación, junto con la obligación de los *ajustes razonables*, y no está a favor del trabajo protegido, entre otros.

La Ley General para la Inclusión de las Personas con Discapacidad en México guarda congruencia conceptual con los ajustes razonables, la no discriminación, la igualdad de oportunidades y de las personas con discapacidad.[3] No obstante, plasma un modelo paternalista y asistencialista que vincula la discapacidad con problemas de salud y no impone obligaciones a agentes públicos y privados.

En un estudio sobre el análisis de la legislación de salud mental en México,[7] que tuvo como objetivo el realizar un análisis exploratorio de los principales instrumentos legales del país con referencia a los estándares de la *Lista de Verificación sobre Salud Mental* de la OMS,[8] los resultados mostraron la presencia de los estándares en las diversas disposiciones, mas no suponen el cumplimiento en sí mismos. Las principales conclusiones del estudio fueron: globalmente se cubren cerca del 46% de los estándares internacionales de Derechos Humanos, salud mental y discapacidad; la salud mental es considerada una prioridad y se reconoce a las personas con trastorno mental como grupo vulnerable, no obstante, persiste una gran brecha de atención y escasez de recursos, entre otras.

Con esto, se puede decir que la legislación en salud mental es muy importante porque establece el marco para proteger, promover y mejorar la vida y bienestar de los ciudadanos.

2. Posibles controversias sobre los estándares de salud mental y discapacidad

- **2.1. Derecho a la personalidad jurídica e igualdad.** Se considera que un punto de mayor controversia en la práctica médica de la salud mental y discapacidad es el relativo a las salvaguardas del modelo de *asistencia en la toma de decisiones*, en lugar del modelo de *sustitución de la toma de decisiones*, este último imperante tanto en el derecho internacional como nacional. De hecho, son estándares reconocidos que *"las preferencias de los usuarios tienen prioridad en todas las decisiones sobre sus planes de tratamiento y recuperación"* y *"la toma de decisiones con apoyo es el modelo predominante y se evita la toma de decisiones sustitutiva"*.[9]

Es importante tomar en cuenta que el proceso de atención médica no está exento de riesgos, el médico tiene que cumplir con el deber de cuidado y fundamentalmente con las obligaciones de medios que dicta la *lex artis* médica o estado del arte médico.[10] Por ello, el médico debe respetar

el principio de autonomía del paciente o derecho terapéutico. En el derecho sanitario mexicano se regula el consentimiento de la persona o su representante para ser sometido a ciertos procedimientos médicos, quirúrgicos y el propio internamiento hospitalario, en concordancia con el derecho civil. En los estándares internacionales la regla es el consentimiento informado de la persona, pero el consentimiento sustitutorio puede ser admitido solo por excepción cuando se establece falta de discernimiento de la persona, aunque puede constituir un tratamiento o ingreso involuntario y puede ser apelado por la persona. Actualmente, en México no se requiere consentimiento de la persona para un internamiento involuntario cuando la persona presenta incapacidad transitoria o permanente, y sea solicitado por un familiar, tutor o representante legal que en caso de urgencia solicite el servicio y siempre que exista la intervención de un médico calificado, que determine la existencia de un trastorno mental y que, debido a dicho trastorno, exista un peligro grave o inmediato para sí mismo o para terceros.[11] Parecería una ironía que se establece en la legislación sanitaria el *internamiento voluntario* como último recurso terapéutico, pero de igual forma se abre la posibilidad del *internamiento involuntario* en caso de *peligro*.[12] Si bien esto pudiera aceptarse cuando un profesional de salud mental calificado y autorizado por la ley determina que ese tratamiento es urgente y necesario para impedir un daño inmediato o inminente al paciente o a otras personas,[13] aun sin darle importancia a los deseos o preferencias del paciente previas al evento.

No obstante, en este modelo de consentimiento sustitutorio puede existir conflicto de intereses entre los del paciente y la familia, o quien lo ejerce, y probablemente en algunos casos se ha cometido abuso alegando la condición de la persona con algún trastorno mental. Por ejemplo, en México son involuntarios la mayoría de los internamientos en hospitales psiquiátricos, siendo el 67%[14] casi siempre a petición de los familiares.

En la Observación General sobre el Artículo 12 de la CDPD,[15] en el numeral 13, se establece que la capacidad jurídica y la capacidad mental son conceptos distintos, que en ocasiones son confundidos. El primero se refiere a la capacidad de ser titular de derechos y obligaciones y de su ejercicio; mientras que el segundo es la aptitud de una persona para adoptar decisiones que varían de persona a persona. Asimismo, los déficits en la capacidad mental no deben ser utilizados como justificación para negar la capacidad jurídica o de un modo discriminatorio. Esto sucede cuando se toman en cuenta criterios basados en la condición (diagnóstico de discapacidad), en los resultados (consecuencias negativas) o en la función (decisiones deficientes); que son considerados motivos legítimos para negarle a algún paciente la capacidad jurídica, en ocasiones sistemáticamente.

En este contexto, se ha recomendado a México[16] *"que suspenda cualquier reforma legislativa que implique continuar con un sistema de sustitución de la voluntad y a tomar medidas para adoptar leyes y políticas por las que se reemplace el régimen de sustitución en la adopción de decisiones por el apoyo en la toma de decisiones, que respete la autonomía y la voluntad de la persona, sin importar su nivel de discapacidad";* además de *"asegurar el consentimiento informado para cualquier tratamiento médico por las personas con discapacidad —incluida la posibilidad de voluntad anticipada—, así como una adecuada provisión de servicios comunitarios de salud para personas con discapacidad basados en el derecho al consentimiento libre e informado"*.

Al respecto, cabe mencionar algunos antecedentes de la voluntad anticipada tales como: el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, del Consejo de Europa en 1996; la Asociación Mundial de Médicos emitió la Declaración sobre la Voluntad Anticipada *Testamentos Vitales* en enfermedad terminal, en Helsinki en 2003, la cual fue reafirmada en Indonesia en 2013,[17] y la Declaración de Lisboa de la Asociación Mundial Médica sobre los Derechos del Paciente.[18]

Asimismo, el Gobierno de la Ciudad de México expidió la Ley de Voluntad Anticipada en 2008 y reformada en 2012, que tiene como objeto *"establecer las normas para regular el otorgamiento de la voluntad de una persona con capacidad de ejercicio, para que exprese su decisión de ser sometida o no a medios, tratamientos o procedimientos médicos que pretendan prolongar su vida cuando se encuentre en etapa terminal y, por razones médicas, sea imposible mantenerla de manera natural, protegiendo en todo momento la dignidad de la persona"*.[19] A esta iniciativa le siguieron otras 13 entidades federativas del país.

Con estos antecedentes se supera el enfoque del modelo se sustitución de la toma de decisiones prevalente en los Principios para la Protección de los Enfermos Mentales y el Mejoramientos de la Atención de la Salud Mental, aun cuando en dicho instrumento se señala que *"todas las personas que padezcan una enfermedad mental tendrán derecho a ejercer todos los derechos civiles, políticos, económicos, sociales y culturales reconocidos…"* Por lo que, cuando una persona carece de capacidad jurídica a consecuencia de una incapacidad, se designará a un representante personal solo después de una audiencia equitativa ante un tribunal independiente e imparcial establecido por la legislación nacional, y en ese caso se adoptarán medidas, hasta donde sean necesarias y apropiadas a la condición de esa persona, para asegurar la protección de sus intereses.[13]

En la Declaración de Madrid[20] se establece como direc-

triz que el psiquiatra debe proporcionar el mejor tratamiento posible, en concordancia con los conocimientos científicos y con los principios éticos, asimismo se deben seleccionar intervenciones mínimamente restrictivas para la libertad de la persona (Directriz 1).

En México, la Suprema Corte de Justicia, en varios casos, ha establecido que la *"Interdicción: es la restricción desproporcional a la capacidad jurídica de las personas con discapacidad"*, porque la interdicción no es acorde con la CDPD, y tampoco lo es con el derecho a una vida independiente y a ser incluido en la comunidad, pues se trata de un modelo que sustituye en su totalidad la voluntad de las personas, en lugar de atender a la mejor interpretación posible de su voluntad y sus preferencias.[21]

Indiscutiblemente, la persona puede aceptar o rechazar libremente la atención médica, no obstante, será necesario hacer los ajustes normativos de la práctica médica para cambiar el paradigma del modelo tradicional de la *sustitución en la toma de decisiones*, por el modelo de apoyo o *asistencia en la toma de decisiones y en la voluntad o instrucciones anticipadas*.

- **2.2. Derecho a la libertad y seguridad.** Puede resultar controversial el caso de las personas internadas involuntariamente en hospitales psiquiátricos, más para resolver un problema social o familiar que un problema médico de urgencia, lo cual suele ser una práctica habitual bajo el argumento de que pueden agredir al cuidador y a otras personas, aunque en ocasiones llegan a ser sujetos de abandono, como los denominados institucionalizados. Ocasionalmente suele ser por instrucciones de una autoridad judicial que ordena el internamiento obligatorio o hasta que la persona se *cure*; o también puede ser una práctica común de autoridades policiales en algunos poblados, a fin de sacar de las calles a las personas sin hogar o indigentes (*homeless*), que suelen ser etiquetados comúnmente como *locos* y *peligrosos*, que son términos erróneos e inaceptables.

El numeral 36 de la Observación General sobre el Artículo 12 de la CDPD[15] sentencia que el respeto del derecho a la capacidad jurídica de las personas con discapacidad en igualdad de condiciones con los demás incluye el respeto de su derecho a la libertad y a la seguridad de la persona, y al derecho a gozar del más alto nivel posible de salud (artículos 12, 14 y 25). No obstante, no hacerlo representa una negación de estos derechos de las personas cuando se priva de la libertad en instituciones contra su voluntad o solo con el consentimiento sustituto. Asimismo, en el numeral 37, se señala que se tiene la obligación de exigir a los profesionales de la salud y medicina que obtengan el consentimiento informado de las personas con discapacidad antes de cualquier tratamiento y a no permitir el consentimiento sustitutorio.

En la Declaración de Madrid, la directriz 4 establece que cuando el paciente esté incapacitado, o no pueda ejercer un juicio adecuado a causa de un trastorno mental, el psiquiatra deberá consultar con su familia y, si fuera necesario, buscar consejo jurídico, con el objeto de salvaguardar la dignidad humana y los derechos legales del paciente; sin embargo, advierte que no se debe llevar a cabo ningún tratamiento en contra de la voluntad de la persona, salvo que el no hacerlo ponga en peligro la vida o la integridad de terceros. Esta directriz destaca el término de *peligro*, que estigmatiza y deja de lado el respeto a la autonomía de los artículos 12, 14 y 15 de la CDPD.

En la Ley General de Salud mexicana existe la posibilidad del internamiento involuntario en instituciones psiquiátrica como parte del tratamiento, esto podría significar la privación de la libertad de las personas con discapacidad intelectual y psicosocial fundamentada en su condición de discapacidad y por urgencia (Artículo 74 Bis, Fracción III; Artículo 75).

Al respecto, en las observaciones finales sobre el informe inicial de México,[16] en los numerales 29 y 30, se determina que es preocupante que la legislación mexicana autorice la privación de la libertad de las personas con discapacidad intelectual y psicosocial por motivo de su discapacidad, y por ello sea dispuesto su internamiento en hospitales psiquiátricos; por lo que se exhorta a eliminar las medidas de seguridad que implican el tratamiento obligatorio o forzoso y a promover alternativas respetuosas en los términos de los artículos 14 y 19 de la CDPD. En la lista de cuestiones relativa a los informes periódicos segundo y tercero de México se solicita información sobre las medidas adoptadas para suprimir el internamiento no voluntario de la Norma Oficial Mexicana NOM-025-SSA2-2014, la estrategia nacional de desinstitucionalización para las personas con discapacidad internados en hospitales psiquiátricos y las medidas para impedir el internamiento indefinido de estas personas.

- **2.3. Respeto de la integridad personal y protección contra la tortura, la violencia, la explotación y el abuso.** En la práctica de la Psiquiatría puede ser muy controversial la aplicación de medidas de coerción física y de aislamiento como medidas de contención en medicina, que suelen ser prácticas comunes en la clínica ante estados de agitación psicomotriz o conductas disruptivas por causas orgánicas o psíquicas.

Sin embargo, en la práctica médica son medidas comunes y extraordinarias en casos de medicina crítica y de urgencias, de acuerdo con la medicina basada en evidencias

y reguladas por la autoridad sanitaria. Estas medidas solo deben recomendarse si se ajustan a un protocolo específico con claras indicaciones para fines terapéuticos o seguridad del paciente, con el consentimiento informado, los procedimientos y las contraindicaciones, siempre y cuando no exista otra alternativa terapéutica de similar eficacia.[13,22,23] Una clara contraindicación, tanto clínica como ética, es la aplicación de estas medidas como castigo por una trasgresión, una conducta molesta, o rechazo al tratamiento.

En el numeral 38 de la Observación General sobre el Artículo 12 de la CDPD, se plantea que el tratamiento obligatorio por parte de profesionales de la Psiquiatría y otros profesionales de la salud y la medicina es una violación del derecho al igual reconocimiento como persona ante la ley, además de una infracción del derecho a la integridad personal (artículo 17), al derecho a la protección contra la tortura (artículo 15), al derecho a la capacidad jurídica (artículo 12) y al derecho a la protección contra la violencia, la explotación y el abuso (artículo 16).

Se ha documentado, por parte de observadores externos de derechos humanos, que en algunos hospitales psiquiátricos se llevan a cabo prácticas como el uso de cuartos de aislamiento o la sujeción física prolongada tanto para menores de edad como para adultos con discapacidad.[17]

Por consiguiente, en el numeral 31 de las observaciones finales sobre el informe inicial de México, se considera alarmante que se den actos de violaciones de derechos humanos como la coerción física y el aislamiento de personas internadas en hospitales psiquiátricos, que incluso pueden constituirse como actos de tortura. Asimismo, en el numeral 32, urge al país a iniciar procesos de investigación administrativa y penal, con el objeto de sancionar las prácticas violatorias de los derechos de personas con discapacidad que estén *institucionalizadas*, y a que se ponga fin al uso de medidas de coerción física y aislamiento. En la lista de cuestiones relativa a los informes periódicos segundo y tercero combinados de México,[18] se insta al país a facilitar información sobre las medidas adoptadas sobre las observaciones presentadas en el primer informe.

En el Código Penal se prevé el deber de cuidado del inculpado que le es exigible por las circunstancias y condiciones personales que la profesión que desempeñe le impongan; asimismo, son causas de exclusión de culpa el actuar frente al estado de necesidad de salvaguardar un bien jurídico (como la vida o la salud), siempre que no sea evitable por otros medios, o cuando la acción o la omisión se realicen en cumplimiento de un deber jurídico o en ejercicio de un derecho, como el deber de cuidado.[24]

No obstante, las medidas de contención deben guiarse por la *lex artis*, cuando se hayan agotado las alternativas verbales, relacionales o farmacológicas;[25] puede ser una práctica común injustificada cuando se aplica por largos periodos sustentada por un falso deber de cuidado o por grandes cargas de trabajo debido a falta de personal de enfermería. En algunos estudios se ha demostrado que este tipo de sujeciones son un factor predisponente de mayor agitación y riesgo de delirio, por lo que son cuestionables sus beneficios.[26]

Si bien son comunes la agitación psicomotriz y las conductas disruptivas en la práctica de urgencias en Psiquiatría, que suelen poner en riesgo a la persona y a su entorno, es indispensable capacitar al personal y aplicar técnicas de desescalamiento verbal estandarizadas como las del proyecto BETA de la Asociación Americana para Emergencias Psiquiátricas.[27]

- **2.4. Derecho a la vida independiente.** Otro aspecto controversial en la realidad nacional es que las personas con discapacidad sean segregadas en una institución, a veces de por vida, por decisión de un familiar o porque un juez haya conferido la capacidad jurídica de la persona con algún trastorno mental a un directivo de la institución de salud. En este último caso, ese directivo es juez y parte ante el proceso terapéutico de una persona. Es necesario que las personas con discapacidad tengan la oportunidad de vivir de forma independiente dentro de la comunidad y tener control de su vida cotidiana, como lo señala el Artículo 19 de la CDPD.

En la evaluación de la salud mental en México, se observa que un 31% de las personas internadas en hospitales psiquiátricos tiene una estancia de más de 10 años (1270 de 3922 personas internadas).[14] En el numeral 43 de las observaciones finales sobre el informe inicial de México de la CDPD, se plantea la preocupación por la falta de una estrategia específica y efectiva para desinstitucionalizar a las personas con discapacidad.[16] La institucionalización o abandono de personas en una institución psiquiátrica suele ser una situación compleja.

No hay principio de la ética y deontología médica que sustente la institucionalización de las personas por su condición trastorno mental o de discapacidad.

Conclusiones

Los aspectos tratados en este artículo sobre personalidad jurídica e igualdad, libertad y seguridad, respeto de la integridad y vida independiente se consideran como los más representativos y controversiales en el proceso de atención de las personas con trastornos mentales y discapacidad. Esto en el marco de la Convención sobre los Derechos de las Perso-

nas con Discapacidad y de las observaciones y recomendaciones del Comité sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad de la Organización de las Naciones Unidas, así como vistas a través de los paradigmas de la causalidad de la discapacidad, las principales conclusiones son:

La visión social sobre la relación de causa tanto de los trastornos mentales como de la discapacidad psicosocial y el efecto o respuesta social de cómo deberían ser abordados, determina la coexistencia de los tres modelos de causalidad (prescindencia, médico o rehabilitador y social) con predominio del modelo médico, porque se piensa que es factible normalizar a las personas con trastornos mentales y discapacidad psicosocial, incentivado por la Ley General de Salud, en la que fundamentalmente prevalece el modelo de sustitución de toma de decisión en el consentimiento informado, que no reconoce plenamente las preferencias de las personas, y se justifica indebidamente no reconocer la capacidad jurídica de las personas por su condición de discapacidad, los resultados como consecuencias negativas y en la función de decisiones aparentemente deficientes.

Esta visión se considera el núcleo del estigma y discriminación, y es la fuente principal para negar los derechos de personalidad jurídica e igualdad, el derecho a la libertad y seguridad de la persona, el respeto a la integridad personal y protección contra la tortura, la violencia, la explotación y el abuso, así como el derecho a una vida independiente. Para ello, se recomienda:

Es indispensable la alineación de las disposiciones legales en materia de salud y discapacidad a los estándares internacionales en la materia y el cumplimiento al marco de los derechos humanos de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Reformar la Ley General de Salud en salud mental como materia de salubridad general, a fin de cambiar el actual paradigma de atención asilar con eje en el hospital psiquiátrico, para transitar hacia el paradigma de la atención comunitaria de la salud mental, con enfoque en la Atención Primaria de la Salud y con plena integración en los servicios del Sistema Nacional de Salud.

Prohibir la institucionalización de las personas con trastornos mentales y discapacidad, para garantizar el derecho a la libertad y vida independiente. También, la prohibición de las medidas de coerción y aislamiento como medidas de contención, ya que propician supuestos actos de tortura, violencia y abuso de las personas con discapacidad psicosocial. En su lugar, se debe capacitar al personal e incentivar técnicas de desescalamiento verbal estandarizadas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. La discapacidad en México, datos al 2014 [Internet]. 2017 [citado 2022 ago 24]. 1–365 p. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=702825094409
2. Comisión Nacional de los Derechos Humanos. La Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su Protocolo Facultativo [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.cndh.org.mx/sites/default/files/documentos/2019-05/Discapacidad-Protocolo-Facultativo%5B1%5D.pdf
3. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General para la Inclusión de las Personas con Discapacidad. Diario Oficial de la Federación [Internet]. 2022;30. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5191516&fecha=30/05/2011
4. Palacios A. El modelo social de discapacidad: orígenes, caracterización y plasmación en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad [Internet]. 2008. 524 p. Disponible en: https://www.cermi.es/sites/default/files/docs/colecciones/Elmodelosocialdediscapacidad.pdf
5. Victoria Maldonado JA. El modelo social de la discapacidad: una cuestión de derechos humanos. Revista de Derecho de la UNED (RDUNED) [Internet]. 2013 ene 1;(12):1093–109. Disponible en: http://revistas.uned.es/index.php/RDUNED/article/view/11716
6. García J. Medios para avanzar en la Organización y Desarrollo de los Servicios de Salud Mental. En: Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Consejería de Sanidad, Agencia de Calidad del SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo, editores. La atención a la salud mental en España Estrategias y compromiso social [Internet]. AGSM; 2005. p. 245. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/salud_mental/opsc_est15.pdf.pdf
7. Sotelo-Monroy G, Cavazos-Olivo MJ, Sauer-Vera T, de la Rosa-Donlucas F. Analysis of the Mental Health Legislation in Mexico. Int J Ment Health [Internet]. 2014 oct 2;43(4):1–19. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00207411.2015.1009302
8. Organización Mundial de La Salud. Manual de Recursos de la OMS sobre Salud Mental: Derechos Humanos y Legislación [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2006. 220 p. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/policy/legislation/WHO_Resource_Book_MH_LEG_Spanish.pdf
9. Organización Mundial de la Salud. Instrumento de calidad y derechos de la OMS [Internet]. Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, editor. Organización Mundial de la Salud; 2012. 102 p. Disponible en: http://www.who.int/topics/human_rights/Instrument_derechos_OMS_spa.pdf

10. Fernández-Varela Mejía H, Sotelo Monroy GE. El deber del cuidado médico en México. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 2019 may 10;62(3):40–9. Disponible en: http://revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1160:el-deber-de-cuidado-del-mdico-en-mxico&Itemid=1
11. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación [Internet]. 2022;1–342. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf
12. Organización de las Naciones Unidas/Consejo Económico y Social. Principios de Siracusa sobre las Disposiciones de Limitación y Derogación del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos [Internet]. Ginebra; 1984. Disponible en: https://www.civilisac.org/civilis/wp-content/uploads/principios-de-siracusa-1.pdf
13. Organización de las Naciones Unidas. Principios para la protección de los enfermos mentales y el mejoramiento de la atención de la salud mental [Internet]. Ginebra; 1991. Disponible en: http://www.ordenjuridico.gob.mx/TratInt/Derechos Humanos/OTROS 14.pdf
14. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud de México. IESM-OMS Informe de la evaluación del sistema de salud mental en México [Internet]. 2011. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/who_aims_country_reports/who_aims_report_mexico_es.pdf
15. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad. Observación general No 1 [Internet]. Ginebra; 2014. Disponible en: http://www.convenciondiscapacidad.es/wp-content/uploads/2019/01/Observación-1-Artículo-12-Capacidad-jurídica.pdf
16. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad. Observaciones finales sobre el informe inicial de México [Internet]. 2014 [citado 2022 ago 24]. Disponible en: http://docstore.ohchr.org/SelfServices/FilesHandler.ashx?enc=6QkG1d%2FPPRiCAqhKb7yhskE4iNFvKWCCGr4TiTUdbhp1hRBVKZKZHlLwRNlRdjmM5HXlP6Xo1vIipxOztb9bY%2FK7hzSTk5pSRirgwibOSZO3Djb2Fe2nSSsNQMYdzwpp
17. Ahern L, Brizuela L, Millán I, Rodríguez P, Rosenthal E. Crímenes de Lesa Humanidad Décadas de Violencia y Abuso en las Instituciones para Niñas, Niños, Adolescentes y Adultos con Discapacidad [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.driadvocacy.org/wp-content/uploads/Mexico-2020-ES-web.pdf
18. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los derechos de las Personas con Discapacidad Observaciones finales sobre los informes periódicos segundo y tercero combinados de España [Internet]. 2019 [citado 2022 ago 24]. Disponible en: http://docstore.ohchr.org/SelfServices/FilesHandler.ashx?enc=6QkG1d%2FPPRiCAqhKb7yhslxq2MulDp%2FqMKQ6SGOn0%2FM2iqPHauvLINGLuCsnFfZ4vRELH5%2FNh4FYriSa2QosgWlomBNlf3lidy8dmP2sajaD4jyCm5OYfQAamFv1l%2F5o
19. Asamblea Legislativa del Distrito Federal. Ley de voluntad anticipada para el Distrito Federal. Gaceta Oficial del Distrito Federal [Internet]. 2008;12. Disponible en: http://www.aldf.gob.mx/archivo-edfcbf4442b58c1cf761114a6a224fb1.pdf
20. Asociación Mundial de Psiquiatría. Declaración de Madrid [Internet]. 1996. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governancelink/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625
21. Suprema Corte de Justicia de la Nación. Interdicción: Restricción Desproporcional a la Capacidad Jurídica de las Personas con Discapacidad [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.scjn.gob.mx/derechos-humanos/sites/default files/sentencias-emblematicas/resumen/2020-12/ResumenAR1317-2017 DGDH.pdf
22. Council of Europe, Committee of Ministers. Recomendación CM/Rec (2009)3 del Comité de Ministros a los Estados miembros sobre seguimiento de la protección de los derechos humanos y la dignidad de las personas que padecen trastornos mentales. [Internet]. 2009. Disponible en: http://www.coe.int/cm
23. Santander F, Hernanz M. Conflictos y dilemas éticos en la atención psiquiátrica. Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria [Internet]. 2001;1(2):122–39. Disponible en: https://aen.es/wp-content/uploads/docs/Cuadernos1.2.pdf
24. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Código Penal Federal. Diario Oficial de la Federación [Internet]. 2021;332. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Codigo_Penal_Federal.pdf
25. Acevedo-Nuevo M, Via-Clavero G. La reducción del uso de contenciones mecánicas, una asignatura pendiente y emergente en las UCI. Med Intensiva [Internet]. 2019 jun;43(5):299–301. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569118302663
26. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Delirium in Mechanically Ventilated Adults. Crit Care Med [Internet]. 2015 mar;43(3):557–66. Disponible en: http://journals.lww.com/00003246-201503000-00007
27. Richmond J, Berlin J, Fishkind A, Holloman G, Zeller S, Wilson M, et al. Verbal De-escalation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. Western Journal of Emergency Medicine [Internet]. 2012 feb 1;13(1):17–25. Disponible en: http://www.escholarship.org/uc/item/55g994m6

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Neoplasia sólida pseudopapilar. Reporte de tres casos y revisión de la literatura

Solid pseudopapillary neoplasm. Report of three cases and review of the literature

Javier Iván Baltazar-Ramos[1a], Gabriela Martínez-Reyes[2b], Miguel Ángel Pérez-Corro[2c], Edmundo Denis-Rodríguez[1d], Guadalupe Melo-Santiesteban[1e]

Resumen

Introducción: la neoplasia sólida pseudopapilar, o tumor de Frantz-Gruber, es un reto diagnóstico para el patólogo quirúrgico. Se clasifica por la OMS como un tumor epitelial maligno del páncreas, su prevalencia es baja, ocurre solo en el 1 al 2% de todos los tumores malignos del páncreas, suele afectar principalmente a mujeres jóvenes, su origen aún permanece poco claro, generalmente se presenta como una lesión solitaria, encapsulada, sin invasión a tejidos peripancreáticos con casos raros de metástasis, motivo por el cual se considera un tumor maligno de bajo grado por la OMS. El objetivo de este artículo es presentar tres casos clínicos al respecto y evaluar epidemiología, manifestaciones clínicas, morfología y expresión inmunohistoquímica del tumor en una revisión de la bibliografía, así como compararlo con los casos ya reportados sobre el tema.

Caso clínico: se presentan tres casos de tumor de Frantz diagnosticados por el departamento de anatomía patológica de un hospital de tercer nivel, los cuales corresponden a dos mujeres de 17 y 34 años, así como a un hombre de 52 años cuya presentación por edad y sexo es infrecuente.

Conclusiones: después de la revisión bibliográfica y el análisis de los casos presentados, constatamos la dificultad para realizar un correcto diagnóstico, ya que es que rara su presencia en la práctica diaria del patólogo quirúrgico. Los patrones morfológicos del tumor sólido pseudopapilar son variados y muchas veces pueden recordar a tumores neuroendocrinos del páncreas, cuya tasa de presentación es más elevada.

Abstract

Background: Solid pseudopapillary neoplasm, or Frantz-Gruber tumor, is a diagnostic challenge for the surgical pathologist. It is classified by the WHO as a malignant epithelial tumor of the pancreas, its prevalence is low, it occurs in only 1 to 2% of all malignant tumors of the pancreas, it usually affects mainly young women, its origin is still unclear, it is generally It presents as a solitary, encapsulated lesion, without invasion of peripancreatic tissues with rare cases of metastasis, which is why it is considered a low-grade malignant tumor by the WHO. The objective of this article is to present three clinical cases and to evaluate the epidemiology, clinical manifestations, morphology and immunohistochemical expression of the tumor in a review of the bibliography, as well as to compare it with the cases already reported on the subject.

Clinical case: Three cases of Frantz tumor were diagnosed by the pathology department of a tertiary hospital are presented, which correspond to two women aged 17 and 34, as well as a 52-year-old man whose presentation by age and sex is rare.

Conclusions: After the bibliographical review and the analysis of the cases presented, we verified the difficulty to make a correct diagnosis, since its presence is rare in the daily practice of the surgical pathologist. The morphological patterns of the solid pseudopapillary tumor are varied and can often be reminiscent of neuroendocrine tumors of the pancreas, whose presentation rate is higher.

[1]Universidad Veracruzana, Instituto de Medicina Forense, Laboratorio de Histopatología. Veracruz, Veracruz, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades de Puebla “Gral de Div. Manuel Ávila Camacho”, Departamento de Anatomía Patológica. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-5408-6693[a], 0000-0003-3402-4521[b], 0000-0002-3885-7355[c], 0000-0002-9110-2613[d], 0000-0003-0064-1038[e]

Palabras clave	Keywords
Neoplasias	Neoplasms
Páncreas	Pancreas
Neoplasias Pancreáticas	Pancreatic Neoplasms
Patología Quirúrgica	Pathology, Surgical

Fecha de recibido: 14/03/2022 **Fecha de aceptado**: 06/09/2022

Comunicación con:
Javier Iván Baltazar Ramos
jiva_naz@hotmail.com
273 1111 848

Cómo citar este artículo: Baltazar-Ramos JI, Martínez-Reyes G, Pérez-Corro MA, Denis-Rodríguez E, Melo-Santiesteban G. Neoplasia sólida pseudopapilar. Reporte de tres casos y revisión de la literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):212-9.

Introducción

La neoplasia sólida pseudopapilar, neoplasia epitelial sólida y quística o tumor de Frantz-Gruber se clasifica por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un tumor epitelial maligno del páncreas en la última clasificación de 2019.[1] Se trata de una neoplasia poco común, con predominio en mujeres jóvenes y un pico de incidencia entre la segunda y cuarta década de la vida, 30 años como media,[2,3,4] aunque también se presenta en hombres adultos y, por lo general, con un curso clínico más agresivo.[5] Representa solo del 1 al 2% de todos los tumores del páncreas y el 5% de las lesiones quísticas en el mismo, considerado dentro de los tumores quísticos y del páncreas exocrino, descrito en 1959 por primera vez por Frantz Gruber[6] como un descubrimiento incidental cuando realizaba la autopsia de una mujer fallecida por tuberculosis.[7] Para 1993 se reportaban 300 casos en mujeres jóvenes y únicamente 20 casos en hombres, con una media de 31.4 años en este grupo;[8] en el año 2013 Hejia Zhu[9] identificó que existían más de 700 casos en la literatura inglesa sobre esta neoplasia, con predominio en mujeres asiáticas y afroamericanas.

El propósito de este artículo es evaluar las manifestaciones clínicas de la lesión, sus características y su distribución en la bibliografía existente, a fin de familiarizarse con esta neoplasia. Es un tumor pancreático infrecuente con predominio en mujeres jóvenes, caracterizado por una sintomatología inespecífica y cuyo diagnóstico, en la mayoría de los casos, es imprevisto, aunque es histológicamente maligno tiene una evolución clínica benigna, con una alta tasa de curación solo con resección quirúrgica completa.

Presentación de casos

El primer caso correspondió a una paciente femenina de 17 años, sin antecedentes de importancia, quien inició su padecimiento 4 meses previos a su evento quirúrgico (agosto 2012) con dolor abdominal en hipocondrio izquierdo, plenitud temprana, sudoración nocturna y pérdida de 4 kg en el último mes. A la exploración se encontró tumoración de 10 cm, en borde subcostal izquierdo, indurado, no móvil, por lo que se realizó ultrasonido abdominal, encontrándose una lesión mixta de bordes mal definidos. Se llevó a cabo una toma de biopsa *tru-cut* con un reporte histopatológico de lesión neoplásica maligna poco diferenciada. Se programó para laparotomía exploradora donde se localizó una lesión de 15 x 11 cm en cola de páncreas, adosada a colon transverso y bazo, por lo que se realizó tumorectomía, esplenectomía y resección de colon (10 cm). La pieza quirúrgica fue enviada al departamento de Patología, donde se diagnosticó una neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas, de 12 x 10 cm y bordes irregulares, con superficie de corte heterogénea de zonas sólidas de aspecto papilar y extensas áreas de necrosis (figura 1A). A la microscopía se observó una lesión encapsulada, compuesta por mantos de células que alternaban con áreas papilares, vasos con degeneración hialina, zonas con cambio mixoide y necrosis. Citológicamente, estas células se encontraron monomorfas de tamaño mediano, escaso pleomorfismo (figuras 1B, C y D).

El segundo caso correspondió a un paciente masculino de 52 años, sin antecedentes patológicos de importancia, con laboratorios de control normales. Inició su padecimiento en 2018, con dolor abdominal e incremento de volumen en cuadrante superior izquierdo, tratado quirúrgicamente con resección tumoral a expensas de tumor en cola de páncreas, colon transverso, esplenectomía y omentectomía. El reporte histopatológico describe el tumor como una pieza quirúrgica de forma semiesférica, parcialmente adherida al bazo, con peso de 1950 g en conjunto, nodular y con medidas de 16.5 x 14.5 cm, con una superficie de corte discretamente lobulada, lisa brillante, rosada, bien vascularizada, por lo que se diagnosticó como neoplasia sólida pseudopapilar en cola de páncreas.

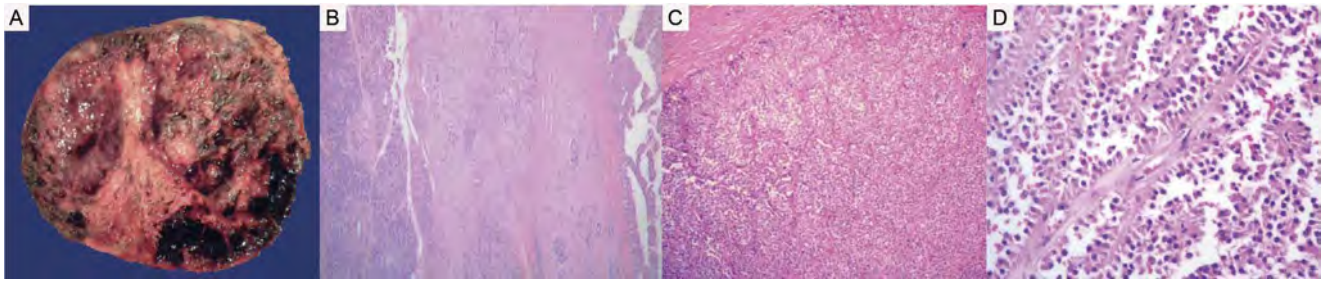


Figura 1 A) Macrofotografía en la cual se aprecia un tumor encapsulado con una superficie de corte heterogénea, zonas sólidas de aspecto papilar y extensas áreas de necrosis. B) Fotomicrografía panorámica en H y E, en la que se observa una lesión encapsulada con áreas de hemorragia y degeneración mixoide en transición con tejido pancreático (zona izquierda). C) Fotomicrografía a 100x en H y E, se aprecia una lesión compuesta por mantos de células. D) Microfotografía a gran aumento en H y E compuesta por papilas recubiertas por células monótonas, escaso pleomorfismo sin mitosis atípicas

Se mantuvo en vigilancia sin adyuvancia, presentando recidiva de la enfermedad en octubre de 2020 por lo que fue reintervenido quirúrgicamente con resección de tumor retroperitoneal, con reporte histopatológico de neoplasia papilar sólida quística en producto de tumorectomía retroperitoneal.

En diciembre de 2020 inició su manejo institucional, por lo que se solicitó revisión de laminillas al servicio de Anatomía patología, reportando una lesión con patrón insular compuesto de células monomorfas, de tamaño mediano, con citoplasma escaso, núcleo redondo central con cromatina en sal y pimienta, así como pocas áreas pseudopapilares y zonas discohesivas, citoplasma claro a eosinófilo, núcleo central, nucléolo prominente y algunas mitosis atípicas (figura 2 y 3).

Se corrió panel de inmunohistoquímica con reporte de tumor sólido pseudopapilar, CD56 positivo, B-catenina nuclear positiva, Ki67 positivo 30% y negatividad para citoqueratinas, antígeno leucocitario común, sinaptofisina, cromogranina y HMB-45 (figura 3).

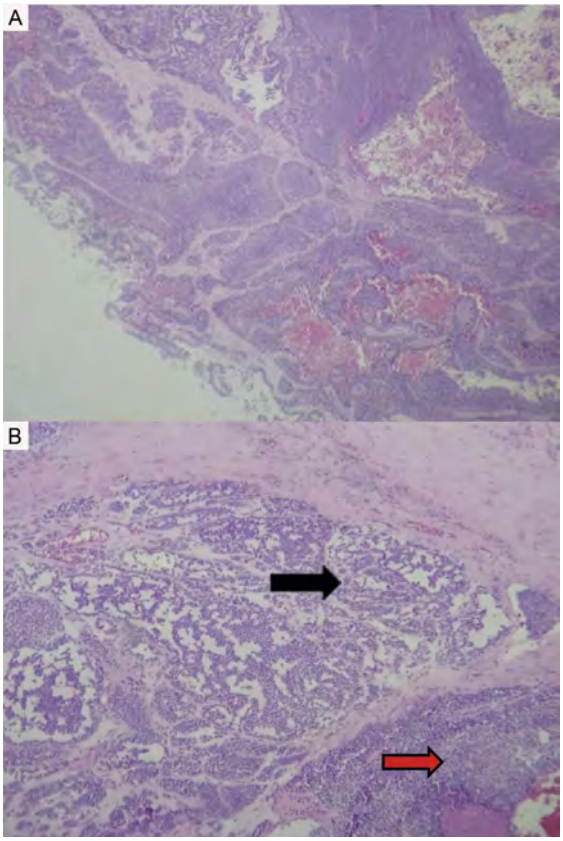


Figura 2 Fotomicrografías en tinción con H y E. A) 40X en la que se puede observar una lesión con patrón sólido, anidado y pseudopapilas, con gruesos septos fibrosos, áreas de hemorragia. B) 40X se observa una lesión encapsulada con áreas de pseudopapilas (flecha negra) y áreas solidas (flecha roja) cubiertas por una gruesa capsula fibrosa (parte superior)

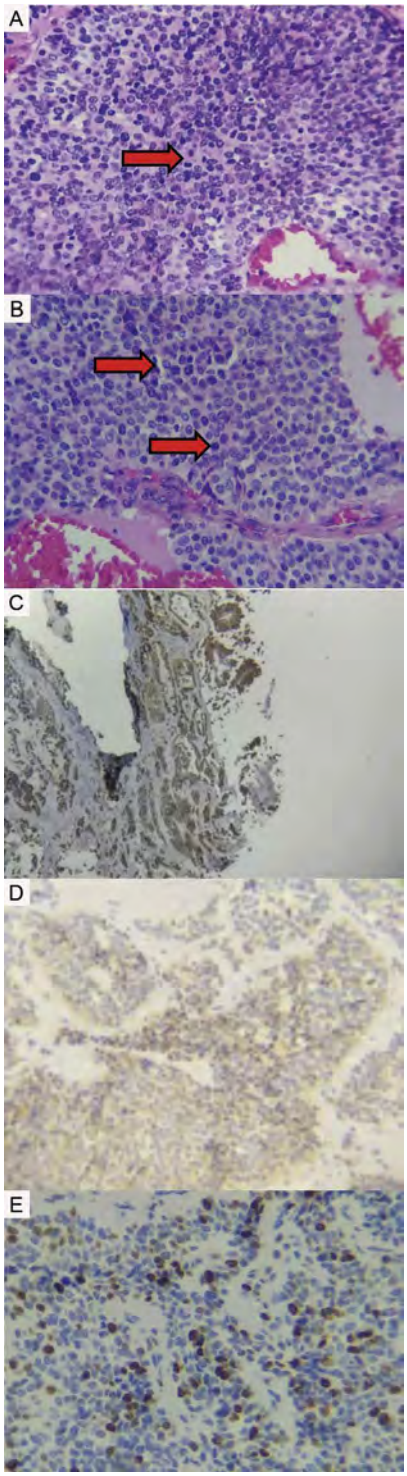


Figura 3 Dos fotomicrografías en tinción de H y E. A y B) Imágenes a gran aumento (400X). A) Se observa un grupo de células de tamaño mediano, monomorfas, con citoplasma moderado de claro a eosinófilo, núcleos poligonales con cromatina en sal y pimienta, nucléolo aparente, pleomorfismo leve, algunas mitosis atípicas (flecha roja), vasos capilares con paredes hialinizadas. C) Microfotografía a 100x, la cual muestra inmunorreacción nuclear positiva intensa a B-Catenina. D) Microfotografía a 100x, la cual muestra inmunorreacción citoplasmática focal a CD56. E) Microfotografía a 400x, la cual muestra inmunorreacción nuclear positiva intensa de Ki67 en un 30%, aproximadamente en 10 campos evaluados

En diciembre del mismo año los estudios de imagen reportaron adenopatías retroperitoneales, metástasis hepáticas e hidronefrosis obstructiva por compresión con recidiva de la enfermedad, actividad hepática y retroperineal, por lo que ameritó tratamiento paliativo.

El último caso correspondió al de una paciente de 34 años con antecedentes quirúrgicos positivos a dos cesáreas, en quien, durante el control de su embrazo en el reporte ultrasonográfico (agosto 2019), se descubrió un tumor en cola y cuerpo de páncreas. La tomografía axial computada (TAC) reportó una lesión ovoide en páncreas, de bordes lobulados en cuerpo de 40 x 38 mm, hipodensa en fase simple y realce en bordes a la administración de medio de contraste, por lo que en enero de 2021 se decidió realizar una pancreatectomía de cuerpo y cola, enviando el espécimen a estudio transoperatorio, emitiéndose un diagnóstico transitorio de tumor sólido pseudopapilar, con bordes libres de lesión (figura 4).

Al estudio histopatológico se encontró una lesión solitaria, bien delimitada, encapsulada, cuyas características histológicas se muestran en la figura 5.

En el estudio de inmunohistoquímica la lesión presentó reactividad para las tinciones de B-Catenina y CD56, y negatividad para sinaptofisina, cromogranina y pancitoqueratinas negativas, con lo que se confirmó la sospecha diagnóstica.

Discusión

La neoplasia sólida pseudopapilar del páncreas muestra predilección por mujeres jóvenes con una relación H:M de 1:9.[10] Se piensa que existen factores hormonales que juegan un rol importante en el origen de esta entidad,[8] algunos autores describen la interrelación entre hormonas sexuales y la patogénesis de este tumor,[2,11,12] evidenciado niveles

Figura 4 Fotografía del espécimen en la que se puede observar una lesión sólida, quística, cuerpo de color café claro, con una superficie de corte finamente granular, encapsulada, con tejido pancreático adyacente, tamaño de lesión de 3.5 cm en su eje mayor

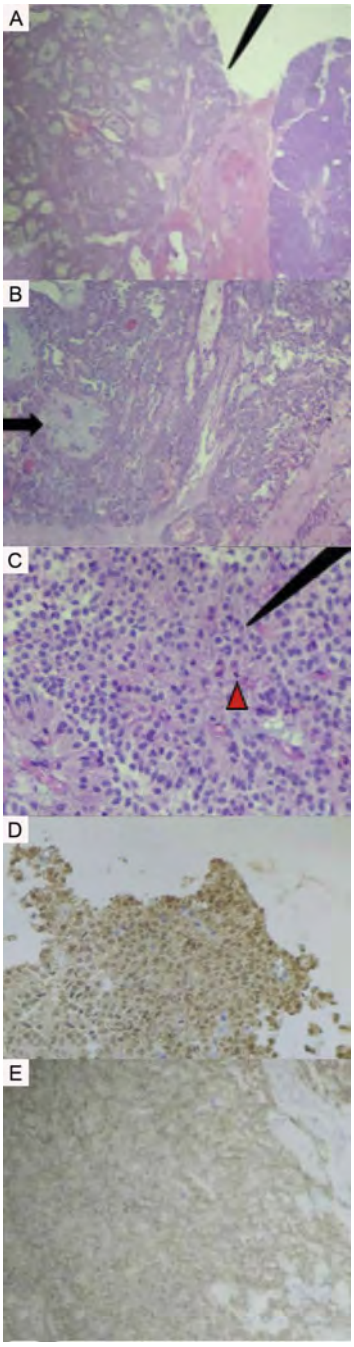


Figura 5 Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina perteneciente a la paciente 3. A) 10x en esta imagen se puede observar tejido pancreático remanente de lado izquierdo, de lado derecho la lesión compuesta por células neoplásicas en patrón pseudopapilar, sólido con áreas de hemorragia y cambio mixoide. B) En esta imagen a 100x se pueden observar las estructuras pseudopapilares con áreas vacías y degeneración mixoide una flecha. C) En esta imagen a 400x en la que se pueden apreciar las características nucleares de células monomorfas, núcleo de redondo a oval, citoplasma algunas claro y la mayoría eosinófilo, se localizó una mitosis (punta de flecha), sin pleomorfismo. D) Microfotografía a 100x inmunorreacción nuclear para B-catenina con expresión difusa intensa. E) Microfotografía a 100x inmunorreacción citoplasmática para CD 56 difusa débil

Cuadro I Descripción de reportes de casos encontrados en la literatura y sus principales características clínicas y patológicas

País	Año	Sexo	Edad	Descripción del caso
México	2001	Mujer	24	La paciente inició con dolor abdominal súbito y persistente, en la exploración imagenológica se encontró tumor pancreático grande, bien delimitado, heterointenso y de predominio quístico. Fue tratada con resección completa y esplenectomía, sin evidencia de enfermedad o metástasis al momento del reporte[7]
México	2001	Mujer	15	Presentó dolor abdominal súbito y persistente, secundario a trauma abdominal por lesión con balón-pie. Mediante imagen se encontró un tumor pancreático grande, bien delimitado, heterointenso y de predominio quístico. Fue tratada con resección, desapareciendo el dolor y sin evidencia de enfermedad al momento del reporte[7]
Japón	2005	Mujer	40	El dato de inicio fue el dolor abdominal, al examen clínico se identificó gran masa en páncreas, así como múltiples nódulos y lesión solitaria en hígado. Posterior a la resección quirúrgica se encontró un tumor sólido, quístico, y a la microscopía con un patrón sólido y pseudopapilar. Se diagnosticó como tumor sólido pseudopapilar primario en páncreas, con metástasis a hígado y pulmón[10]
Argentina	2010	Mujer	13	Inició con dolor abdominal, por lo que se le realizó una ecografía en la que se identificó una masa heterogénea pancreática, se le extirpó quirúrgicamente la cola del páncreas y el bazo, el informe de Anatomía patológica reveló la existencia de un tumor sólido-quístico del páncreas[5]
China	2013	Mujer	22	Sitio extrapancreático, se presentó como un tumor suprarrenal no funcional. El tumor se extirpó completamente del retroperitoneo mediante cirugía laparoscópica. Se caracterizó histológicamente un tumor bien definido y encapsulado, de 6 x 6 x 5 cm por una combinación de patrones de crecimiento sólido y pseudopapilar de células tumorales con citoplasma eosinofílico[9]
México	2014	Mujer	13	Historia de dos meses con plenitud postprandial. Vómitos de contenido gástrico, distensión abdominal moderada, dolor a la palpación profunda en el hipocondrio izquierdo, masa palpable en el sitio. Por ultrasonido se identificó una lesión sólida y quística en páncreas, se realizó una biopsia con aguja fina y se diagnosticó como neoplasia sólida pseudopapilar. Se intervino quirúrgicamente y se egresó por mejoría al quinto dia[6]
Corea	2022	Hombre	39	Sin enfermedad de base, detección incidental por imagen de una masa (8 cm) en la cabeza del páncreas y metástasis a ganglio linfático. Fue sometido a una duodenopancreatectomía conservadora de píloro, se reportó una neoplasia solida pseudopapilar. Después de 14 meses de seguimiento (sin terapia adyuvante) se disecaron ganglios linfáticos regionales con metástasis. Al momento del reporte sin recurrencia de la enfermedad

Fuente: Elaboración propia

elevados de receptores de progesterona y estrógenos en estudios de laboratorio. Los pacientes afectados usualmente expresan únicamente reactividad por inmunohistoquímica a receptores de progesterona pero no a estrógenos, tal vez por la variabilidad de anticuerpos monoclonales utilizados.[2,13,14] Por otro lado, se disputa la dependencia o no de hormonas sexuales femeninas por el tumor sólido pseudopapilar, planteándose la posibilidad de ser solo un tipo de diferenciación.[15,16,17]

Las descripciones lo mencionan como lesiones únicas, grandes, encapsuladas con cambios por degeneración quística, de apariencia benigna o una mezcla de componentes quísticos, sólidos y hemorrágicos. Usualmente se encuentra en la cabeza del páncreas (40%), y en cola y cuerpo (32 y 28%, respectivamente),[18] aunque puede presentarse extrapancreáticamente,[19] la extensión a órganos peripancréaticos es rara.[18,19]

Algunos de los sitios extrapancreáticos descritos son: mesocolon, mesenterio, hígado, omento mayor, peritoneo, duodeno, yeyuno, ovario y retroperitoneo.[20,21,22] Se reportan varios casos anatómicamente separados del páncreas que surgen del ovario, el retroperitoneo y el tracto gastrointestinal, o en el contexto de páncreas ectópico.[9,23,24,25] El sitio de metástasis más común es el hígado, seguido del ganglio linfático y el peritoneo. Se reporta un solo caso en la literatura con metástasis a pulmón,[26] mientras que en el hígado metastásico las lesiones pueden ser múltiples, aunque por lo general son solitarias y susceptibles de resección, con buen pronóstico luego de la extirpación quirúrgica del tumor primario[5] (cuadro I).

Al diagnóstico por métodos de imagen, tomográficamente se presenta como una gran lesión sólida-quística usualmente encapsulada, con distintos componentes caracterizados por la degeneración hemorrágica que puede contener áreas solidas con realce en la periferia. En la resonancia magnética se muestra como un tumor mal definido, con alternancia de alta y baja densidad de señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2, también se pueden identificar los productos de degradación hemáticos, ayudando esto en la diferenciación con respecto a otros tumores del páncreas. Las imágenes ponderadas en T2 muestran cápsula fibrosa, visualizándose un borde discontinuo de baja intensidad de señal; si se aplica gadolinio se visualiza captación heterogénea en la periferia, realce y relleno progresivo en las áreas sólidas.[5,26,27]

Por anatomía patológica, la lesión se describe como una serie de estructuras sólidas y pseudopapilares combinadas con cambios hemorrágicos y pseudoquisticos, puede tener células tumorales de tipo columnar, pseudoestratificadas que revisten delicados tallos de estroma con vasos pequeños hialinizados o con cambio mixoide, y otras zonas sólidas con células poligonales monomórficas, pobremente cohesivas que recuerdan a neoplasias neuroendocrinas o pancreatoblastoma,[10] en varias áreas se encuentran macrófagos espumosos, hendiduras de colesterol, algunas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y calcificaciones ocasionales.[1,19]

Citológicamente las células tumorales son poligonales, con incremento leve de tamaño, con núcleo de ovalado a redondo, con barras nucleares longitudinales y nucléolo prominente, algunas veces se puede encontrar hipercromasia y pleomorfismo, las mitosis son raras.[18,28] El citoplasma es de claro a eosinófilo, vacuolado, reportándose la variante oncocítica también, puede contener algunos gránulos densos ácido peryódico de Shiff positivos (PAS) los cuales, por medio de estudios ultra estructurales, se ha demostrado que corresponden a zimógeno fragmentado, por lo que se piensa que otro posible origen de esta célula neoplásica pudiera ser acinar.[15,10,16] El estroma perivascular que rodea los vasos sanguíneos, el endotelio, partes centrales más antiguas del tumor y láminas basales epiteliales muestran alto grado esclerosis, lo que reduce la permeabilidad de los capilares y altera el intercambio que conduce a la hipoxia e hinchazón de las células tumorales, por lo que la necrosis es proporcional al grado de esclerosis.[16,5,1]

Por inmunohistoquímica, generalmente existe inmunorreactividad focal y débil para queratinas, CD 56 general positiva difusa, la sinaptofisina puede o no ser positiva, la cromogranina A y B negativa, que es un marcador neuronal más específico, la proteína S-100 negativa, las células neoplásicas pueden tener inmunorreacción con claudina 5 (membranosa) y claudina 2 (citoplasmática), galectina 3, receptor de progesterona, receptor de estrógeno beta, CD10, CD99 (*Dot Point*), a-antitripsina generalmente negativa, localización nuclear aberrante para E-cadherina y B-catenina, esta última de mayor peso diagnóstico por inmunohistoquímica, ya que se considera uno de los criterios mínimos para el diagnóstico de esta neoplasia por la OMS.[18,1] También se ha reportado la inmunorreacción para CD 117 en la mitad de los casos, y FLI1, DOG1 en casos esporádicos.[18]

En la microscopía electrónica las células neoplásicas muestran nucléolo en el centro del núcleo y membrana nuclear prominente. El citoplasma se muestra rico en retículo endoplásmico y gran cantidad de mitocondrias, gránulos intracitoplasmáticos rodeados por uno membrana simple, los diámetros de estos varían en tamaño desde 50 a 2640 nm, muchos gránulos sufren degeneración, por lo que se pueden observar fragmentados en pequeñas partículas con una distribución al azar dentro del citoplasma. Otra característica inusual es que el citoplasma se observa laminado, por lo que el retículo endoplasmático adquiere una configuración en capas de cebolla.[16,29,30]

El síntoma más frecuente de estos tumores es dolor en el abdomen superior observado en casi la mitad de los pacientes, los síntomas pueden estar presentes durante años antes de un diagnóstico correcto.[3,31]

También se piensa que el tumor puede derivar de células glandulares, acinares o de ambas, incluso se ha especulado que su origen puede ser una célula primordial pluripotencial y que por diversos estímulos puede diferenciarse en alguno de los tipos celulares pancreáticos,este hecho se ve reforzado, por una parte, con la presencia de zimógeno y filamentos intermedios intracitoplasmáticos, y, por otro lado, al mostrar inmunorreactividad a citoqueratinas es por lo que se piensa que esta neoplasia también podría tener un origen epitelial o neuroendócrino.[2,16] De acuerdo con el fenotipo de inmunorreacción por marcadores hormonales, además de la predilección del tumor sólido pseudopapilar por las mujeres y la proximidad del páncreas a las crestas genitales durante embriogénesis, se han llegado a la hipótesis de que el tumor sólido pseudopapilar podría derivarse a partir de células madre relacionadas con la cresta genital que se adjuntaron al tejido pancreático durante la embriogénesis temprana.[32,33,34] Esta teoría puede obtener algún apoyo de la descripción reciente de tres casos de este tumor primitivo en ovario.[35]

Uno de los casos presentados corresponde a una presentación atípica del tumor de Frantz, en un paciente masculino de 52 años, con extensión a tejidos peripancreáticos (invasión de colón, bazo y omento) histológicamente con pleomorfismo leve y mitosis atípicas, elementos inusuales

por lo reportado en la literatura, que evidencia el indispensable uso de estudios de inmunohistoquímica, B- catenina, CD56 y la negatividad de cromogranina, elementos que confirmaron la sospecha diagnóstica. El paciente presentó recaída y fue tratado con tumorectomía retroperitoneal, posteriormente se detectó metástasis en hígado, evento bastante raro ya que el comportamiento típico es la curación con la resección simple del tumor, y actualmente se encuentra en tratamiento paliativo con quimioterapia.

Los dos casos restantes se presentaron con características epidemiológicas, clínicas, histomorfologicas e inmunohistoquímicas que concuerdan con el tumor de Frantz, con mejoría clínica y sin evidencia de actividad tumoral.

Conclusión

Existe una gran variedad de lesiones pancreáticas, de entre ellas, las tumorales son bastante frecuentes; sin embargo, el tumor sólido pseudopapilar no lo es, por lo que en la práctica de la patología quirúrgica al enfrentarnos a una lesión sólida-quística pancreática y que se observen elementos como cápsula, degeneración hemorrágica y calcificaciones, debe tenerse en mente al tumor de Franz.

Una vez finalizada la revisión bibliográfica y el análisis de los casos presentados en el presente trabajo, podemos observar la dificultad para llegar a un diagnóstico correcto, y es que si nos basamos en la tinción de rutina (hematoxilina y eosina), los patrones morfológicos que se pueden observar en esta neoplasia son variados, por sí mismo el diagnóstico es un reto, sin mencionar los casos atípicos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Organization WH. Digestive System Tumours. 5th ed. Who, editor. WHO classification of tumours. Lyon; 2019. 340 p.
2. Pour PM, Konishi Y, Klöppel G, Longnecker DS. Solid Cystic Tumors. Atlas Exocrine Pancreat Tumors. 1994;1(1):83-100.
3. Vincent PJ, Nagpal BM, Singh P, Harjai MM, Nagi GS, Satyanarayana S. Gruber-Frantz tumour. Med J Armed Forces India [Internet]. 2003;59(4):355-7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237(03)80158-2
4. Kaufman SL, Reddick RL, Stiegel M, Wild RE, Thomas CGJ. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a curable pancreatic tumor. World J Surg. 1986;10(5):851-9.
5. Vittore BG, Audisio HJ, Labat EJ. Tumor pseudopapilar sólido del páncreas: Reporte de un caso. Rev argentina Radiol. 2010;74(1):59-62.
6. Méndez-Vivas WR, Vázquez-Pelcastre R, Escalante-San Román A, Pereyra-Balmes M del C. Tumor de Frantz-Gruber. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Evid Médica e Investig en Salud [Internet]. 2014;7(3):143-6. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2014/eo143j.pdf
7. Mejías TC, Bojorge BDL, Heredia JB. Tumores sólidos-seudopapilares del páncreas. An medicos Hosp ABC. 2001;46 (1):142-6.
8. Nishihara K, Tsuneyoshi M, Ohshima A, Yamaguchi K. Papillary Cystic Tumor of the Pancreas: ¿Is it a Hormone-dependent Neoplasm? Pathol Res Pract [Internet]. 1993; 189 (5):521-6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80359-6
9. Zhu H, Xia D, Wang B, Meng H. Extrapancreatic solid pseudopapillary neoplasm: Report of a case of primary retroperitoneal origin and review of the literature. Oncol Lett. 2013;5 (5):1501-4.
10. Takahashi Y, Fukusato T, Aita K, Toida S, Fukushima JI, Imamura T, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas with metastases to the lung and liver. Pathol Int. 2005;55(12): 792-6.
11. Park S, Park MG, Roh YH, Kim DK. Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas with Lymph Node Metastasis in a Young Male Patient. Korean J Gastroenterol. 2022;79(2):77-82.
12. Klöppel G, Morohoshi T, John HD, Oehmichen W, Opitz K, Angelkort A, et al. Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas - A tumour in young women with favourable prognosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1981;392(2):171-83.
13. Yamaguchi K, Miyagahara T, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Horie A, Nakayama I, et al. Papillary cystic tumor of the pancreas: an immunohistochemical and ultrastructural study of 14 patients. Jpn J Clin Oncol. 1989;19(2):102-11.
14. Ladanyi M, Mulay S, Arseneau J, Bettez P. Estrogen and progesterone receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas. With immunohistochemical and ultrastructural observations. Cancer. 1987;60(7):1604-11.
15. Carbone A, Ranelletti FO, Rinelli A, Vecchio FM, Lauriola L, Piantelli M, et al. Type II estrogen receptors in the papillary cystic tumor of the pancreas. Am J Clin Pathol. 1989;92(5): 572-6.
16. Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(8):1267-80.
17. Siech M, Merkle E, Mattfeldt T, Widmaier U, Brambs HJ, Beger HG. Papillary cystic tumor of the pancreas. Chirurg. 1996; 67(10):1012-5.
18. Stömmer P, Kraus J, Stolte M, Giedl J. Solid and cystic pancreatic tumors. Clinical, histochemical, and electron microscopic features in ten cases. Cancer. 1991;67(6):1635-41.
19. Zumarán-cuéllar O, Romero-hernández T. Tumor de Frantz-Gruber : reporte de un caso. Rev Gastroenterol Mex. 2004;69 (4):236-9.
20. John R. Goldblum M, Laura W. Lamps M, Jesse K. McKenney M, Jeffrey L. Myers M. ROSAI AND ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY. Eleven. ELSEVIER, editor. ELSEVIER; 2018. 912-913 p.

21. Miyazaki Y, Miyajima A, Maeda T, Yuge K, Hasegawa M, Kosaka T, et al. Extrapancreatic solid pseudopapillary tumor: Case report and review of the literature. Int J Clin Oncol. 2012;17(2):165-8.
22. Blanco Faramiñán E, Zamora Santana O. La neoplasia sólida-pseudopapilar del páncreas como entidad enigmática. Rev Cuba Cir. 2015;54(3):285-98.
23. Mete Ö, Yeğen G, Güllüoğlu MG, Kapran Y, Klöppel G. An unusual clinical presentation of pancreatic solid pseudopapillary tumor with ovarian metastases: A diagnostic dilemma. Int J Surg Pathol. 2011;19(3):342-5.
24. Hibi T, Ojima H, Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, et al. A solid pseudopapillary tumor arising from the greater omentum followed by multiple metastases with increasing malignant potential. J Gastroenterol. 2006;41(3):276-81. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00535-005-1753-2
25. Rojas Y, Warneke CL, Dhamne CA, Tsao K, Nuchtern JG, Lally KP, et al. Primary malignant pancreatic neoplasms in children and adolescents: A 20 year experience. J Pediatr Surg [Internet]. 2012;47(12):2199-204. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.09.005
26. Guo Xi, Li N, Ren K, Wu L, Ma L, Wu S, et al. Extrapancreatic solid pseudopapillary tumors: A clinicopathological analysis of two cases. Mol Clin Oncol. 2016;4(5):845-50.
27. Cantisani V, Mortele KJ, Levy A, Glickman JN, Ricci P, Passariello R, et al. MR imaging features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas in adult and pediatric patients. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(2):395-401.
28. Yu MH, Lee JY, Kim MA, Kim SH, Lee JM, Han JK, et al. MR imaging features of small solid pseudopapillary tumors: retrospective differentiation from other small solid pancreatic tumors. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(6):1324-32.
29. Lompo O, Hofman V, Soler C, Valla JS, Michiels JF, Bedossa P, et al. [Solid and pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical and ultrastructural study of 2 pediatric cases]. Ann Pathol. 2000;20(3):221-4.
30. Murao T, Toda K, Tomiyama Y. Papillary and solid neoplasm of pancreas in a child. Report of a case in which acinar differentiation was demonstrated by immunohistochemistry and electron microscopy. Acta Pathol Jpn. 1983;33(3):565-75.
31. Schlosnagle DC, Campbell WGJ. The papillary and solid neoplasm of the pancreas: a report of two cases with electron microscopy, one containing neurosecretory granules. Cancer. 1981;47(11):2603-10.
32. ReMine SG, Frey D, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW. Cystic neoplasms of the pancreas. Arch Surg. 1987;122(4):443-6.
33. Terris B, Cavard C. Diagnosis and molecular aspects of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas. Semin Diagn Pathol. 2014;31(6):484-90.
34. Kosmahl M, Seada LS, Jänig U, Harms D, Klöppel G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. Virchows Arch. 2000;436(5):473-80.
35. Deshpande V, Oliva E, Young RH. Solid pseudopapillary neoplasm of the ovary: A report of 3 primary ovarian tumors resembling those of the pancreas. Am J Surg Pathol. 2010;34 (10):1514-20.

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Neuromielitis óptica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana

Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with human immunodeficiency virus

Erika Elizabeth González-Sansores[1a], Brenda Bertado-Cortés[1b], Daniela Alexia León-Castillo[1c], Nallely Rubalcava-Sánchez[1d]

Resumen

Introducción: la neuromielitis óptica (NMO) es una condición autoinmune con blanco preferencial a nivel de nervios ópticos y médula espinal. Recientemente se ha elucidado la entidad de VIH relacionada a NMO; no obstante, aún se conoce poco sobre el contexto de esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, de imagen, tratamiento y el pronóstico funcional en un paciente VIH positivo, quien desarrolló un episodio de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) con anticuerpos anti-AQP4 positivos.

Caso clínico: hombre de 36 años con antecedente de VIH diagnosticado en 2017, en tratamiento antirretroviral y antecedente de sarcoma de Kaposi. Inicia su padecimiento en marzo de 2021 con dolor en región lumbar, acompañado de debilidad y anestesia en miembros pélvicos, agregándose incontinencia vesical y distensión abdominal. A la exploración se integra síndrome medular completo con nivel en T8-T9, corroborándose en RM lesión longitudinalmente extensa desde T8-L1, con LCR con proteinorraquia y seropositividad a AQP4. Se integra diagnóstico de NMO por criterios de Wingerchuk y se inicia tratamiento con rituximab con mejoría sintomática, objetivándola con una escala expandida del estado (EDSS) de 4 a 1.

Conclusión: la entidad de NMO relacionada al VIH es poco frecuente, siendo clásicamente encontrado este fenómeno al momento del diagnóstico o posterior al inicio del tratamiento, cuando el sistema inmune aún resulta capaz de desarrollar una respuesta inmune exagerada. Sin embargo, en el caso que reportamos el debut de la NMO fue posterior a tres años del diagnóstico, contrastando con los casos previamente reportados, por lo que sugerimos que podrían intervenir algunos otros mecanismos, como la alteración en la regulación de las células B y un efecto viral directo.

Abstract

Background: Neuromyelitis optica spectrum (NMO) is an autoimmune condition with preferential target at the optic nerves and spinal cord. Although HIV infection can also cause neuritis and myelitis, the entity of HIV related to NMO has recently been elucidated, however, little is known about the context of this disease.

Objective: To describe the clinical characteristics, imaging, treatment, and functional prognosis in an HIV-positive patient who developed an episode of longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) with positive anti-AQP4 antibodies.

Clinic case: 36-year-old man with a history of HIV diagnosed in 2017, on antiretroviral treatment. On March 2021 he was admitted for study due to complete spinal cord syndrome, corroborating in MRI a longitudinally extensive lesion from T8-L1, with CSF with and AQP4 seropositivity, a diagnosis of NMO was integrated by Wingerchuk criteria and rituximab is started with symptomatic improvement, objectifying it with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) from 4 to 1.

Conclusion: NMO entity related to HIV is rare, this phenomenon being classically found at the time of diagnosis or after the start of treatment when the immune system is still capable of developing an exaggerated immune response, however in the case we report the debut of NMO occurred 3 years after diagnosis, contrasting with previously reported cases, so we suggest that some other mechanisms could be involved, such as altered regulation of B cells and a direct viral effect.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-0978-8482[a], 0000-0003-1870-8325[b], 0000-0002-0600-6302[c], 0000-0002-5441-2647[d]

Palabras clave
Mielitis
Neuromielitis Óptica
VIH

Keywords
Myelitis
Neuromyelitis Optica
HIV

Fecha de recibido: 06/06/2022

Fecha de aceptado: 06/09/2022

Comunicación con:
Erika Elizabeth González Sansores
erika.elizabeth.05@gmail.com
99 9175 9214

Cómo citar este artículo: González-Sansores EE, Bertado-Cortés B, León-Castillo DA, Rubalcava-Sánchez N. Neuromielitis óptica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):220-6.

Introducción

Se sabe que la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) lleva a un estado de inmunodeficiencia, sin embargo, raramente se identifica como causa de autoinmunidad.[1]

El estado de una proporción considerable de pacientes portadores de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha modificado en casi 40 años desde su descubrimiento. De ser considerada una enfermedad inevitablemente fatal (debido a las infecciones oportunistas) ha pasado a ser un espectro de enfermedades crónicas, por el incremento en la expectativa de vida.[1]

Es bien conocido que la infección por VIH lleva a un estado de inmunodeficiencia en el que las complicaciones neurológicas se presentan durante todas las etapas de la infección. Esto incluye las enfermedades neurológicas relacionadas con el VIH, las enfermedades neurológicas relacionadas con el tratamiento y los trastornos neurológicos, neoplásicos y oportunistas;[2] sin embargo, raramente se conoce como causa de autoinmunidad.[3]

La neuromielitis óptica (NMO) es una citopatía astrocito específica autoinmune, caracterizada primariamente por la pérdida del astrocito y la resultante desmielinización secundaria a nivel de la médula espinal, nervio óptico y cerebro.[4] Su prevalencia global va de 0.52 a 4.4 por cada 100,000 habitantes al año.[5]

La presencia de anticuerpos contra el receptor de acuaporina-4 (AQP4), IgG-NMO, es el marcador específico de esta enfermedad. Los anticuerpos IgG-NMO son patogénicos y, debido a que son del tipo IgG1, provocan citotoxicidad dependiente del complemento. Se unen a la AQP4 en el pie del astrocito activando el complemento con la activación del ataque a la membrana. Las citocinas (IL17, IL8, y el factor estimulante de colonias de granulocitos) reclutan neutrófilos y eosinófilos en los espacios perivasculares para su degranulación, causando la muerte de los astrocitos. Esta muerte lleva a desmielinización secundaria y, posteriormente, degeneración axonal. Finalmente, existe infiltración de macrófagos que fagocitan dichos detritos celulares.[6]

La seropositividad de IgG-NMO es rara en controles sanos, por lo que la presencia de IgG-NMO es altamente específica para el diagnóstico de NMO.[7] Todos los ensayos de anticuerpos de AQP4 demuestran ser altamente específicos. Las sensibilidades oscilan entre el 60 y el 94%, mientras que los ensayos basados en células tienen la sensibilidad más alta.[8]

El descubrimiento de los IgG-NMO no solo ayudó a entender y caracterizar mejor la enfermedad, sino también a definir el espectro clínico asociado a la presencia de estos anticuerpos con implicaciones pronósticas y terapéuticas. La seropositividad de IgG-NMO se relaciona con una probabilidad elevada de recaídas.[9]

El curso remitente de la enfermedad es la presentación clínica más típica, constituyendo el 90% de los casos.[10] El modelo de Anderson y Gill identificó que los factores de riesgo que predicen recaídas recurrentes bajo cierto estado de tratamiento eran: ser del sexo femenino, título alto de AQP4-ab (≥ 1:100), ataque previo bajo la misma terapia, puntuación EDSS más baja al inicio del tratamiento (< 2.5) y no tener terapia de mantenimiento o prednisona oral con una duración inferior a 6 meses.[11]

Aunque las alteraciones visuales o mielopáticas son comunes en pacientes con VIH, su coexistencia o positividad con anticuerpos anti-AQP4 o IgG-NMO es rara, llevando al diagnóstico cuando está presente una entidad conocida como VIH-NMO. El VIH por sí mismo puede causar mielitis transversa o de segmento corto con la seroconversión y la bien documentada mielopatía vacuolar LETM, por lo tanto, es una manifestación muy rara de VIH por sí misma.[12]

La aparición de una enfermedad autoinmune particular depende del grado de inmunosupresión del paciente VIH positivo.[13] Se ha observado que es más frecuente que la concurrencia de enfermedades ocurra al momento de la seroconversión o al momento de iniciar el tratamiento antirretroviral cuando la competencia inmune aún está activa. En el año 2002 Zandman Goddard y Shoenfeld propusieron cuatro etapas de autoinmunidad en pacientes infectados por el VIH, tomando el recuento de células CD4+ como piedra angular de esta clasificación. Durante las etapas en las que el recuento de CD4+ es alta debido a la fase temprana de la propia infección (etapa I) o después del inicio de tratamiento antirretroviral (etapa IV), las enfermedades autoinmunes pueden presentarse con mayor probabilidad. En la etapa II, durante la disminución de CD4+, y la etapa III, que se define como una deficiencia inmunitaria manifiesta con recuentos de células CD4+ < 200/µl, su prevalencia es muy baja.[14]

Por su parte, existen otras afecciones medulares que deben destacarse en paciente con VIH, tal es el caso de la mielopatía vacuolar, que es una presentación rara de VIH, la cual puede presentarse en pacientes que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Usualmente esta suele presentarse de modo lento, asociada a paraparesia con alteración en el control de esfínteres, debido a que fisiopatológicamente se caracteriza por fallo en la utilización de vitamina B12, las características imagenológicas son similares a las observadas en la deficiencia por vita-

mina B12. Se debe recordar que este es un diagnóstico de exclusión, el cual se realiza después de haber descartado otras causas como infecciones oportunistas.[15]

Aunque la infección por VIH puede causar también neuritis y mielitis, recientemente se ha explicado la entidad de VIH relacionada a NMO; no obstante, aún se conoce poco sobre el contexto de esta enfermedad. A continuación, se presentan en el cuadro I los casos que han presentado NMO y VIH con seropositividad a AQP4.

En esta presentación de caso se tiene como objetivo describir las características clínicas, de imagen, tratamiento y el pronóstico funcional en un paciente VIH positivo, quien desarrolló un episodio de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) con anticuerpos anti-AQP4 positivos.[4]

Caso clínico

Paciente masculino de 36 años, VIH positivo desde 2017, en tratamiento con bictegravir/tenofovir/emtricitabina, con antecedente de sarcoma de Kaposi, previamente con tratamiento con emtricitabina/tenofovir/efavirenz.

Inició en marzo del 2021 con dolor de tipo eléctrico en región lumbar irradiado a miembros pélvicos, a las 24 horas presentó debilidad y anestesia de miembros pélvicos, seguidas de incontinencia vesical y distensión abdominal (figura 1).

Al interrogatorio dirigido el paciente refirió haber presentado visión borrosa bilateral de predominio en ojo derecho.

A la exploración se integró síndrome medular completo con nivel en T8-T9.

En la resonancia magnética nuclear a nivel de nervios ópticos se observó disminución de diámetro bilateral de predominio derecho, siendo de 2 mm derecho y 3 mm izquierdo (figura 2). En la resonancia magnética de columna se observa lesión nivel T8 a L1 hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, de predominio central que produce aumento en el diámetro en T12-L1 de hasta 8 mm (figura 3). En sus estudios paraclínicos se obtuvo perfil TORCH negativo, niveles de vitamina B12 (912 pg/mL) y marcadores tumorales negativos. Se realizó punción lumbar (leucocitos: 2 cel/uL, 100% mononucleares, glucosa: 51 mg/dL, lactato deshidrogenasa: 42 U/L, cloro: 128 mEq/L, microproteinas: 82.9 mg/dL) sugi-

Cuadro I Reporte de casos con NMO AQP4+ y VIH+

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Estados Unidos de América	2013	Hombre	32	Hombre con diagnóstico de VIH en tratamiento antirretroviral, desarrolló cuadro de neuritis óptica. Cinco meses después presentó síndrome medular. Se solicitó determinación de AQP4, los cuales resultaron positivos. Se realizó resonancia magnética (RM) y se identificó lesión longitudinalmente extensa con nivel en T2, en líquido cefalorraquídeo (LCR) se identificó pleocitosis y se indicó tratamiento con rituximab[16]
Estados Unidos de América	2013	Mujer	49	Mujer con antecedente de diagnóstico de VIH de 15 años, en tratamiento antirretroviral, desarrolló neuritis óptica. Se realizó determinación en LCR con AQP4 positiva, así como pleocitosis, se indicó tratamiento con metilprednisolona. Nueve meses después comenzó con paraparesia espástica, se realizó determinación en LCR, demostrando pleocitosis linfocítica y niveles de AQP4, se realiza RM con nivel de C4 a T6, se dio tratamiento con metilprednisolona (5 gramos), seguido de plasmaféresis. Al no tener mejoría se indica tratamiento con micofenolato de mofetilo que resultó en mejoría. 12 meses más tarde desarrolló empeoramiento sintomático, por lo que se indicó tratamiento con metilprednisolona (5 gramos) y plasmaféresis (7 sesiones), con mejoría[16]
República Democrática del Congo	2000	Mujer	41	Mujer de 41 años con antecedente de infección por VIH de 11 años de diagnóstico. Inició con cuadro de neuritis óptica, acompañado, un mes después, con cuadro de síndrome medular completo con nivel en T6. Se realizó conteo de niveles de CD4, los cuales fueron en 499, así como de carga viral, indicando 1150 RNA/mL. Se realizó determinación en LCR, en el que se encontró pleocitosis linfocítica, con RM que mostró lesión de T2-T6. Se indicó tratamiento con metilprednisolona, seguido de prednisona oral, con mejoría. A los 5 meses de seguimiento se reportó mejoría[17]

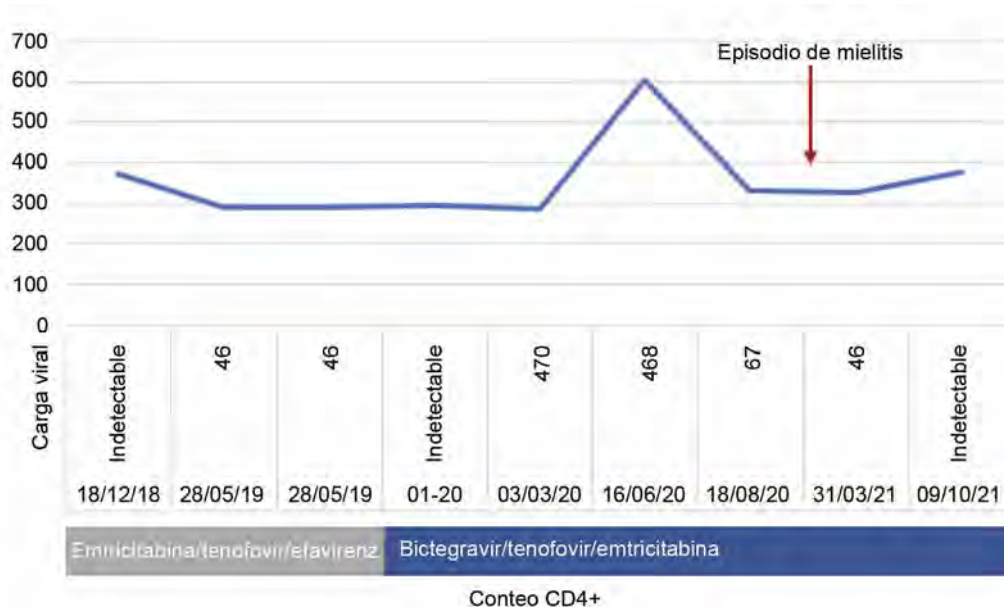
riendo patrón inflamatorio, por lo que se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona intravenosa con dosis total de 5 gramos. A su ingreso presentaba escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 4 (discapacidad severa relativa), a expensas de síntomas motores e involucro de esfínteres. Se solicitaron anticuerpos anti-AQP4 en líquido cefalorraquídeo (LCR), los cuales resultaron positivos, cumpliendo criterios Wingerchuk para neuromielitis óptica AQP4+ (figura 4 y figura 5). Se inció rituximab en junio de 2021. En el seguimiento posterior a un año el paciente se encuentra con mejoría sintomática con EDSS 1 (signos presentes, sin discapacidad) a expensas de paresia distal.

Discusión

La mielitis longitudinalmente extensa, en el contexto de un paciente con seropositividad a VIH, lleva a realizar un abordaje diagnóstico extenso, en el que se deben considerar las características clínicas e imagenológicas, así como el estado de inmunosupresión que presenta el paciente.

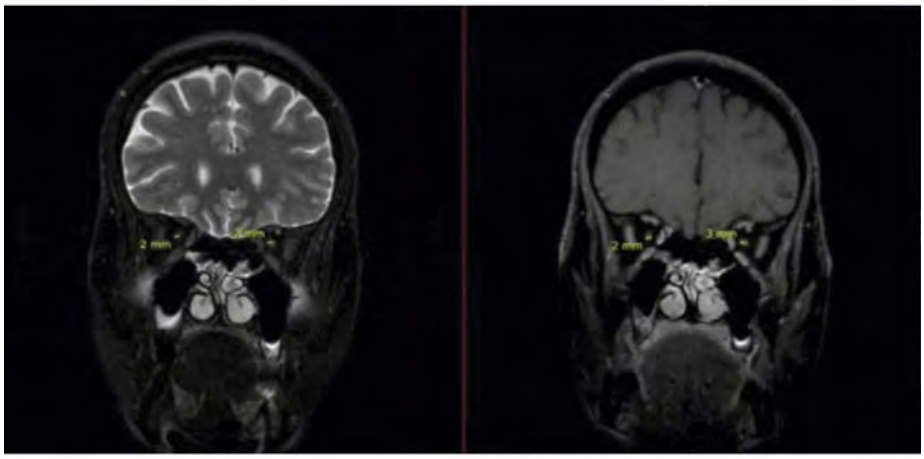
Entre los diagnósticos diferenciales considerados en el presente caso, dada la afección principalmente centromedular, está la mielopatía vacuolar asociada a VIH, infecciones oportunistas como citomegalovirus, infección por virus de

Figura 1 Gráfica de conteo de linfocitos CD4+ del paciente



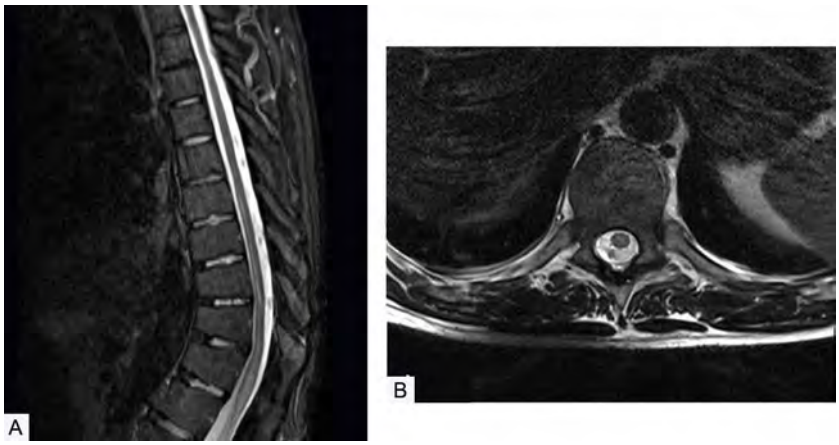
Se observa la relación de carga viral y conteo de linfocitos CD4+ en el paciente, en la cual se identifica que después de presentar el pico de carga viral existe un descenso de linfocitos CD4+, que se asocia con la aparición del episodio de mielitis

Figura 2 Imágenes de RM en T2 y T1 con foco de nervio óptico



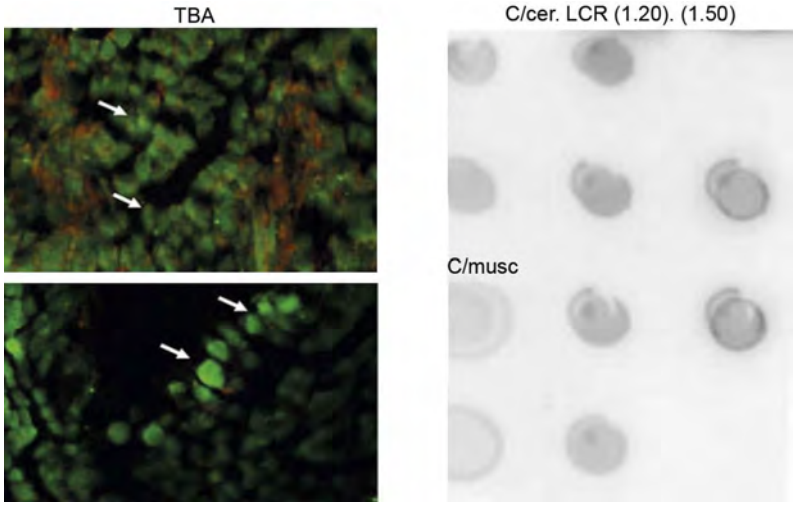
Cortes de RM en T2 y T1. A: corte coronal se observa disminución de diámetro de nervio óptico bilateral, con predominio derecho de 2 mm e izquierdo 3 mm

Figura 3 Imágenes de RM en T2 del paciente que muestra mielitis longitudinalmente extensa



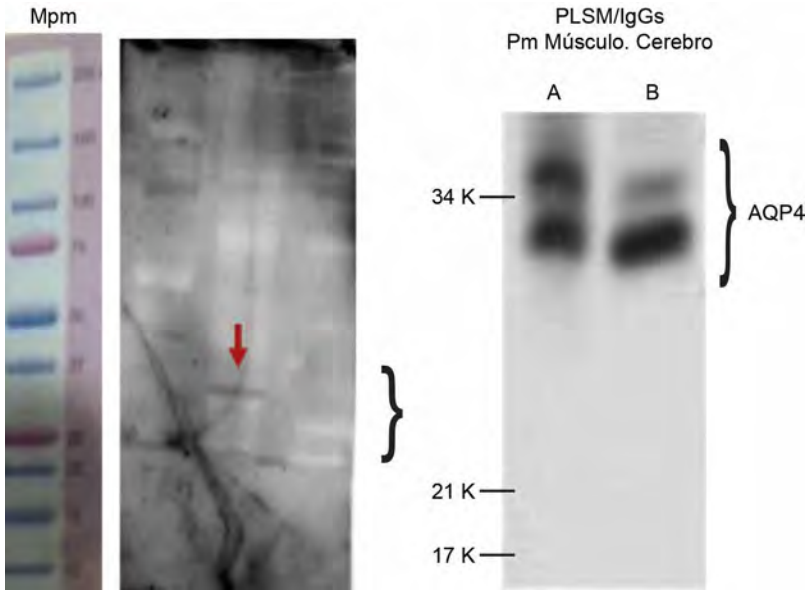
Cortes de RM en T2. A. Corte sagital en el que se observa lesión medular hiperintensa de segmento largo, abarcando desde T8-L1, con ensanchamiento de T12-L1. B. Corte axial en el que se observa lesión medular hiperintensa en región central y anterior

Figura 4 Detección de antígeno AQP4+ en LCR y suero



Se identificó a los antígenos en suero por Doblot, se reveló con reactivo de quimioluminiscencia, se visualizó con un fotodocumentador. Resultado: Se observa presencia del antígeno AQP4 en LCR

Figura 5 Reconocimiento de auto anticuerpos IgG AQP4



Se observa reconocimiento de auto anticuerpos de la clase IgG contra proteínas neurales y contra proteínas (en tejido muscular) la última banda corresponde al PM de la AQP4 (flecha roja)

herpes, tuberculosis, toxoplasma, así como otras etiologías como la compresión medular y la fístula dural; siendo negativo para detección de citomegalovirus, infección por virus de herpes, así como tuberculosis y toxoplasmosis.

Se continuó el abordaje diagnóstico-etiológico con resonancia magnética y determinación de AQP4. En este caso, reportamos que la presentación de NMO fue a los tres años posteriores al diagnóstico de VIH con respuesta parcial al tratamiento antirretroviral, lo cual sugiere que, quizá, fisiopatológicamente no es tan sencilla esta asociación, atribuyéndose además la autoinmunidad a un proceso viral directo. Este hallazgo se apoya también en la coincidencia de los ataques de NMO con la caída de linfocitos TCD4 en un seguimiento longitudinal en una serie de pacientes.[15]

Algunas de las teorías empleadas para explicar la inusual asociación VIH-NMO es que la NMO es una enfermedad mediada por células B que parece ocurrir dada la hiperactivación de las células B, probablemente debido a la disfunción de las células T reguladoras secundaria a la infección por HIV.

La infección por VIH también afecta a las células B, se puede encontrar hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos circulantes y un alto número de células B que proliferan espontáneamente. El VIH ejerce un efecto directo sobre las células B a través de su unión a la molécula CD40 de la superficie de estas células. El mimetismo molecular entre las proteínas del VIH y los autoantígenos pudiera causar reacciones cruzadas de anticuerpos y conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes.[16]

La infección por VIH lleva a un incremento de IL6 e IL10, lo que ocasiona síntesis policlonal. La mayoría de los pacientes contagiados con VIH liberan niveles altos de factores inflamatorios y la producción de varias proteínas (Tat, Nef, Rev) promueven aún más la inflamación y el daño en las células circundantes.[17] La proteína Nef del virión ha mostrado promover la proliferación de células B en células plasmáticas productoras, causando hipergammaglobulinemia.[18] Un mecanismo alterno del VIH relacionado con la NMO es que la infección de los astrocitos con VIH produce daño astrocítico intrínseco.[19,20] Las AQP son los principales canales en el sistema nervioso y la disminución en su expresión puede contribuir a la mala localización de AQP4 desde el pie del astrocito hacia el cuerpo celular, por lo que disminuye el balance normal de líquido.[21] Las alteraciones del metabolismo del agua en el sistema nervioso se observan típicamente en enfermedades como la infección por VIH, el Alzheimer, la meningitis, los abscesos o traumas.[22]

En términos de tratamiento, en general, para pacientes portadores de VIH y enfermedad autoinmune, los más frecuentes y efectivos parecen ser los tratamientos inmunosupresores en asociación con la terapia antirretroviral.[23] El manejo de estos pacientes no difiere del de los pacientes con NMO sin infección por VIH, pero puede ser prudente tratarlos con esteroides, a la dosis más baja posible, o rituximab, para prevenir futuros ataques. Se desconoce la seguridad de los inmunosupresores de amplio espectro, como la azatioprina y el micofenolato, en pacientes portadores del VIH, aunque se han utilizado en casos individuales.[24] Nuestro paciente recibió cinco gramos de metilprednisolona y después de tres meses se inició tratamiento de mantenimiento con rituximab, sin presentar nueva recaída hasta el momento.

Lo observado en el desenlace del paciente que reportamos contrasta con lo reportado en otros casos con dicha asociación, en los que el resultado funcional fue malo con importantes secuelas ambulatorias. En nuestro caso el pronóstico del paciente al año posterior al tratamiento con corticosteroide (metilprednisolona de 5 g) se consideró bueno, pues obtuvo adecuada recuperación funcional ambulatoria objetivada de acuerdo con la escala de EDSS, con puntuación de 1.

Conclusiones

Presentamos el caso de un paciente con antecedente de infección por VIH en tratamiento antirretroviral que presentó cuadro clínico de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) en quien la positividad a anticuerpos contra aquaporina 4 (IgG-NMO) y el alto índice de sospecha diagnóstica fueron fundamentales para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico funcional. Consideramos relevante el reporte de este caso dado que la asociación de estas enfermedades es, habitualmente, rara, encontrando solo 25 reportes de caso en un intervalo de cinco años (2013 - 2018),[25] sin que se haya reportado, al momento, ningún caso de asociación de estas dos enfermedades en México. Asimismo, un dato relevante en nuestro reporte es el tiempo transcurrido para la aparición de la neuromielitis óptica, ya que esta se manifestó tres años después del diagnóstico de VIH, sugiriendo como mecanismo fisiopatológico adicional la reducción de los niveles de conteo de CD4, lo cual puede estar relacionado con la actividad viral directa, siendo otro factor el cambio de tratamiento antirretroviral.[26,27]

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Vega LE, Espinoza LR. HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders. Pharmacological Research. 2018;129:1-9. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.005
2. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, et al. Neurologic presentations of AIDS. Neurol Clin. 2010;28:253-75.
3. Boasso A, Shearer GM, Chougnet C. Immune dysregulation in human immunodeficiency virus infection: know it, fix it, prevent it? J Intern Med. 2009;265(1):78-96. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02043.x.
4. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. Autoimmun Rev. 2018;17(3):195-200.
5. Alvarenga MP, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017;3(3):2055217317730098. doi: 10.1177/20552173177300 98.
6. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. The Lancet. Neurology. 2012;11(6):535-544.
7. Wingerchuk, DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015;85(2):177-189.
8. Prain K, Woodhall M, Vincent A, Ramanathan S, Barnett MH, Bundell CS. AQP4 Antibody Assay Sensitivity Comparison in the Era of the 2015 Diagnostic Criteria for NMOSD. Frontiers in Neurology. 2019;10:1028. doi: 10.3389/fneur.2019.01028
9. Contentti EC, Hyrb JP, Pace JL, Chiganer E, Perassolo M. Rol de la detección de los anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO) en el espectro de la neuromielitis óptica. Neurol Arg. 2013;5(2):108-113. doi: 0.1016/j.neuarg.2013.03.002
10. Fujihara, Kazuo Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening, Current Opinion in Neurology. 2019; 32(3):385-394 doi: 10.1097/WCO.0000000000000694
11. Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elsone L, Hamid S, et al. Modelos de predicción de resultados en trastornos del espectro de neuromielitis óptica AQP4-IgG positivo. Cerebro: una revista de neurología. 2019;142(5):1310-1323. doi: 10.1093/brain/awz054
12. Bhigjee AI, Moodley AA, Roos I, Wells CL, Ramdial P, Esser M. The neuromyelitis optica presentation and the aquaporin-4 antibody in HIV-seropositive and seronegative patients in KwaZulu-Natal, South Africa. Southern African journal of HIV medicine. 2017;18(1):684. doi: 10.4102/sajhivmed.v18i1.684
13. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. Rheumatol Int. 2016;36:1481-1491. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00296-016-3555-7
14. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2002;1:329-337.
15. Rezaie A, Parmar R, Rendon C, Zell SC. Hiv-Associated vacuolar myelopathy: a rare initial presentation of HIV. SAGE Open Medical Case Reports. 2020;8:1-4.
16. Feyissa AM, Singh P, Smith RG. Neuromyelitis optica in patients with coexisting human immunodeficiency virus infections. Mult Scler J. 2013;19(10):1363-1366.
17. Blanche P, Diaz E, Gombert B, Sicard D. Devic's neuromyelitis optica and HIV-1 infection. J NeurolNeurosurg Psychiatry 2000;68:795
18. C, McDevitt J, Langford D. Astrocytes, HIV and the Glymphatic System: A Disease of Disrupted Waste Management? Frontiers in cellular and infection microbiology. 2020;10:523379. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.523379
19. Valverde-Villegas JM, Cotta-Matte MC, Marília-de Medeiros R, Bogo-Chies J. New Insights about Treg and Th17 Cells in HIV Infection and Disease Progression. J Immunol Res. 2015; 647916:1-14.
20. Delgado SR, Maldonado J, Tammohan KW. CNS demyelinating disorder with mixed features of neuromyelitis optica and multiple sclerosis in HIV-1 infection. J Neuro Virol. 2014; 20: 531-537.
21. Eide PK, Vatnehol SAS, Emblem KE, Ringstad G. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. Sci Rep. 2018;8: 7194-7194. doi: 10.1038/s41598-018-25666-4
22. Nakada T, Kwee IL, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 functionality and virchow-robin space water dynamics: physiological model for neurovascular coupling and glymphatic flow. Int J Mol Sci. 2017;18:1798. doi: 10.3390/ijms18081798
23. Ferrell D, Giunta B. The impact of HIV-1 on neurogenesis: implications for HAND. Cell Mol Life Sci. 2014;71:4387-4392. doi: 10.1007/s00018-014-1702-4
24. Dalkara T, Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease. Acta Neuropathol. 2011;122:1. doi: 10.1007/s00401-011-0847-6
25. Virot E, Duclos A, Adelaide L, Miailhes P, Hot A, Ferry T, Seve P. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. Medicine. 2017;96(4):e5769. Disponible en: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005769
26. Chamberlain FE, Dinani N, Jagjit-Singh GK, Bower M, Nelson M. Azathioprine can be safely used in HIV-infected individuals. AIDS. 2014;28(3):447-448. Disponible en: https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000121
27. Mathew T, Avati A, D'Souza D, Therambil M, Baptist AA, Shaji A, et al. HIV infection associated neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical features, imaging findings, management and outcomes. Mult Scler Relat Disord. 2019;27:289-29.

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Abdomen agudo con compromiso neuropsiquiátrico y ventilatoria como presentación de porfiria aguda

Abdominal pain with neuropsychiatric symptoms and ventilatory failure as a presentation of acute porphyria

Johan Alexander Azañero-Haro[1a], Liliana Valeri Chambi-Pérez[1b], Andrés Martín Alcántara-Díaz[1c], Tatiana Edmee Piscoya-Silva[1d], Alonso Ricardo Soto-Tarazona[2e]

Resumen

Introducción: la porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica infrecuente, siendo la más común de las porfirias agudas. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal agudo, aunque también pueden acompañarse de convulsiones, alteraciones neuro psiquiátricas o neuropatías motoras simétricas, y que en algunos pacientes puede progresar a la parálisis de la musculatura respiratoria. El objetivo de este trabajo es describir una forma atípica de presentación de una porfiria aguda, a fin de considerar como diagnósticos diferenciales en dolor abdominal.

Caso clínico: paciente con PAI, que presenta abdomen agudo, convulsiones, posteriormente compromiso neuropsiquiátrico y neuropatía motora simétrica, ingresando a ventilación mecánica. Por la gravedad del compromiso neurológico recibió arginato de hemina, cursando con hipertransaminemia transitoria, evento adverso no reportado previamente. La evolución fue favorable, retirándosele la ventilación mecánica y el alta hospitalaria.

Conclusiones: se debe considerar el diagnóstico de PAI en casos de dolor abdominal agudo asociado a síntomas neurológicos y/o psiquiátricos, particularmente en mujeres jóvenes. La administración de hemina es considerada el estándar de tratamiento, y aun en forma tardía podría tener efectos beneficiosos.

Abstract

Background: Acute intermittent porphyria (AIP) is an uncommon metabolic disease, being the most common of the acute porphyrias. The most frequent symptom is acute abdominal pain, although can be accompanied by seizures, neuro-psychiatric alterations or symmetrical motor neuropathies, which in some patients can progress to respiratory musculature paralysis.

Objective: Describe an atypical presentation of acute porphyria to be considered as differential diagnoses in abdominal pain.

Clinical case: We present a case of a patient with AIP, presenting acute abdomen, seizures, later developed neuropsychiatric compromise and symmetrical motor neuropathy, and was admitted to mechanical ventilation. Due to the severity of the neurological involvement, he received hemin arginate, presenting with transient hypertransaminemia, an adverse event not previously reported. The evolution was favorable, with mechanical ventilation and hospital discharge withdrawn.

Conclusions: The diagnosis of AIP should be considered in cases of acute abdominal pain associated with neurological and/or psychiatric symptoms, particularly young women. The administration of hemin is considered the standard of treatment, and even late could have beneficial effects.

[1]Hospital Nacional Hipólito Unánue, Departamento de Medicina Interna. Lima, Perú
[2]Universidad Ricardo Palma, Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Facultad de Medicina. Lima, Perú

ORCID: 0000-0003-3385-1891[a], 0000-0001-6491-3069[b], 0000-0001-8204-9796[c], 0000-0002-0620-0666[d]
0000-0001-8648-8032[e]

Palabras clave
Porfiria Intermitente Aguda
Dolor abdominal
Polineuropatías
Insuficiencia Respiratoria
Hemina

Keywords
Porphyria, Acute Intermittent
Abdominal Pain
Polyneuropathies
Respiratory Insufficiency
Hemin

Fecha de recibido: 15/06/2022

Fecha de aceptado: 01/09/2022

Comunicación con:
Johan Alexander Azañero-Haro
johan1675@gmail.com
(00) 51 993 887 017

Cómo citar este artículo: Azañero-Haro JA, Chambi-Pérez LV, Alcántara-Díaz AM, Piscoya-Silva TE, Soto-Tarazona AR. Abdomen agudo con compromiso neuropsiquiátrico y ventilatoria como presentación de porfiria aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023; 61(2):227-33.

Introducción

Las porfirias son errores innatos del metabolismo causados por la actividad deficiente de algunas enzimas intervinientes en la biosíntesis del grupo hemo. La sobreproducción y el acúmulo tóxico del ácido delta aminolevulínico (ALA) y del monopirrol porfobilinógeno (PBG) están asociados a crisis o ataques neuroviscerales agudos caracterizados por dolor abdominal y compromiso neurológico, mientras que la acumulación de otras porfirinas intermedias estaría asociada a la presencia de lesiones cutáneas.[1,2]

El término *`porfiria´* se refiere a una serie de condiciones que tienen como denominador común a la alteración en el metabolismo del hem.[1] Proviene del griego *`porphuro`*, en referencia a la coloración rojo-púrpura que toma la orina al ser expuesta a la luz solar.[2] La enfermedad tiene formas agudas y crónicas, siendo la porfiria aguda intermitente (PAI) la más frecuente entre las formas agudas.[3]

Las porfirias agudas son infrecuentes, *the European Porphyria Network* reporta una prevalencia de 1 a 2 por 100,000 personas en países europeos.[4] Mientras que en América Latina la prevalencia no ha sido determinada con exactitud, probablemente debido al subdiagnóstico dada la sintomatología inespecífica inicial que dificulta su detección precoz, conllevando a errores y demoras en la toma de decisiones.[5]

Describimos el caso clínico de una mujer que, después de una laparotomía exploratoria por abdomen quirúrgico, reingresa por presentar convulsiones con persistencia de dolor abdominal y que posteriormente desarrolla trastornos neuropsiquiátricos con afectación neuromuscular grave, llegando a requerir ventilación mecánica.

Caso clínico

Mujer de 31 años, natural y procedente de Lima, Perú, sin alergia a fármacos conocidos, sin antecedentes de interés ni hábitos nocivos. Ingresó al servicio de emergencia presentando dolor abdominal en flanco derecho de varios días de evolución, el cual se acompañaba de náuseas y vómitos, cuatro días antes de su ingreso se agregó fiebre y después constipación. El hemograma, amilasa y lipasa no mostraron alteraciones, y la determinación sérica de beta-HCG resultó negativa. La ecografía abdominal reportó litiasis vesicular y abundante meteorismo intestinal. En emergencia, ante el dolor abdominal persistente, vómitos biliosos, distensión abdominal marcada y ausencia de peristaltismo, se le realizó una laparotomía exploratoria, sin hallazgos que explicaran el cuadro, encontrándose un tumor pequeño en íleon, que histopatológicamente correspondía a un quiste benigno de pared del intestino delgado sin atipia. La evolución posoperatoria fue favorable y, a pesar de la persistencia del dolor abdominal, que era de menor intensidad en comparación al ingreso, fue dada de alta seis días después.

Tres días posteriores a su alta, la paciente presentó convulsiones tónicas-clónicas generalizadas en su domicilio, por lo que fue reingresada. La tomografía cerebral y punción lumbar fueron normales. En el cuadro I se presenta el resumen de los exámenes auxiliares solicitados. En su tercer día de hospitalización presentó alucinaciones visuales y nuevamente convulsiones, a pesar de la administración de antiepilépticos. En el quinto día presentó disminución de la fuerza muscular en ambas piernas, con arreflexia bilateral. Al octavo día cursó con taquicardia sinusal, paraparesia flácida e hipotonía, dificultad y acidosis respiratoria severa, siendo ingresada a ventilación mecánica. El perfil tiroideo, los anticuerpos antinucleares y los complementos C3 y C4 se encontraron en niveles normales.

Cuadro I Hallazgos laboratoriales durante la hospitalización

Hallazgos laboratoriales	Rangos referenciales	Día 0	Día 11	Día 28	Día 30	Día 32	Día 34
Leucocitos (K/uL)	4.6 - 10.2	4.7	8.9	17.2	20.2	12.9	7.6
Linfocitos (10^3/UL)	0.6 - 3.4	0.5	0.7	0.9	0.7	0.8	1.2
Hb (g/dL)	12.2 - 16.1	12.9	11.8	8.9	9.5	8.2	8.5
Na (mmol/L)	136 - 146	126	130	135	141	144	147
Mg (mmol/L)	1.9 - 5.6	1.24		1.45			
CPK*	1 - 170	8.78	60.9	70.7			
TGO* (U/L)	13 - 39	47.1	77.8	132	601	132	65
TGP* (U/L)	7 - 52	33.6	52	149	431	226.3	69
FA (U/L)	34 - 104	245	321	321	478	287	181
GGTP* (U/L)	9 - 64	87	130	95	137	142	131
ALA (orina)	1.50 - 7.5		48.6				

*CPK: Creatina-fosfocinasa; TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: Transaminasa glutámico-pirúvica; FA: Fosfatasa alcalina; GGTP: Gamma glutamil transpeptidasa; ALA: Ácido delta aminolevulínico

Las manifestaciones clínicas de la paciente (dolor abdominal, convulsiones, alucinaciones visuales y disminución de la fuerza muscular) y el cambio de coloración de la orina (figura 1), hicieron sospechar de una crisis aguda de porfiria, confirmándose el diagnóstico con la determinación de niveles elevados del ácido delta aminolevulínico. Se inició la administración de betabloqueantes y soluciones glucosadas. Por otro lado, también se consideró el uso de hemina, sin embargo, el fármaco no se encontraba disponible en el país.

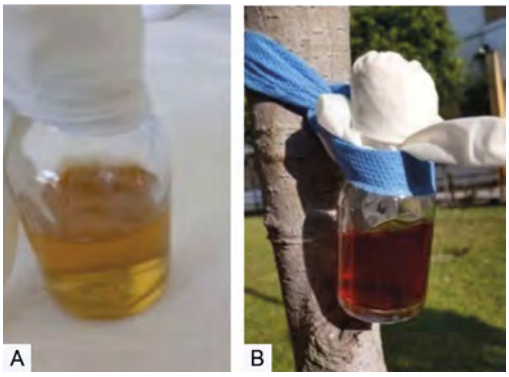
Por el marcado compromiso neuromuscular, y a pesar de haber iniciado terapia física, fue difícil el retiro de la ventilación mecánica, permaneciendo en ventilación mecánica por seis semanas, cursando con infecciones nosocomiales sobreagregadas.

Luego de cinco semanas de hospitalización se logró conseguir el arginato de hemina, administrándosele a dosis de 4 mg/kg/día. Al segundo día de su administración se decidió suspenderlo por presentar hipertransaminemia, para que, después de 48 horas de normalización, se reiniciara su administración hasta completar cuatro días de tratamiento. Una semana después se evidenció mejoría de la función muscular, con recuperación de la movilidad en los pies, iniciándose el retiro progresivo de la ventilación mecánica, tomando cuatro semanas para dejarla definitivamente, luego de lo cual la paciente fue dada de alta, con indicación de terapia física y ocupacional.

Discusión

La porfiria aguda intermitente es la forma más grave de las porfirias agudas, es ocasionada por la deficiencia parcial de la enzima hidroximetilbilano sintasa (HMBS, también conocida como porfobilinógeno desaminasa - PBG desaminasa).[3,6] El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en las crisis agudas,[2,6,7] mientras que la taquicardia es el signo más frecuente debido a la hiperactividad adrenérgica.[3,8]

Figura 1 Cambio de coloración de la orina al ser expuesta a la luz solar



La figura A es la orina recolectada en el día nueve de hospitalización y la figura B corresponde al cambio de coloración cuando la muestra de orina estuvo expuesta a la luz solar aproximadamente 30 minutos

Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y del intermediario (ALA, PBG u otras porfirinas) que se acumula, lo que tipifica bioquímicamente a las porfirias. El acúmulo del ALA estaría relacionado con el desarrollo de síntomas neurológicos,[9] como ocurrió con nuestra paciente.

De las afecciones neurológicas, las neuropatías periféricas autonómicas son las más frecuentes,[2,10] mientras que las motoras, que se caracterizan por debilidad muscular simétrica, inician proximalmente y pueden progresar a cuadriparesia y pueden comprometer pares craneales e, incluso, parálisis bulbar, llegando a la parálisis respiratoria o muerte.[1,2,3] Las convulsiones[2,6,7] pueden estar presentes, especialmente en aquellos que cursan con hiponatremia[4] e hipomagnesemia, como sucedió con nuestra paciente.

Aunque su etiología aún no es clara, se sabe que las porfirinas y sus precursores pueden ser directamente neurotóxicos. La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más frecuente y suele estar relacionada con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).[11]

Las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes son: ansiedad, alucinaciones, delirio y depresión. Mientras que en las neurológicas podemos identificar alguna alteración de la conciencia que puede oscilar desde la somnolencia hasta el coma.[2,3,12]

El diagnóstico de una crisis aguda se basa en las manifestaciones clínicas, la excreción urinaria elevada de ALA y PBG, la disminución enzimática del HMBS y en estudios genéticos. Si bien es cierto que la identificación de la mutación específica de la familia tiene importancia para ofrecer pruebas predictivas a los miembros de la familia en riesgo,[1,2,3,12,13] en el diagnóstico inicial de porfiria aguda los estudios genéticos no logran reemplazar a las pruebas bioquímicas. En escenarios clínicos cuyos recursos son limitados, la identificación del cambio de coloración de la orina al exponerla a la luz solar puede ser de ayuda, aunque su rendimiento diagnóstico sigue siendo limitada.

La afectación hepática en las porfirias agudas es variable y poco conocida. Se puede encontrar hipertransaminemia durante el ataque agudo.[14,15] Nuestra paciente presentó hipertransaminemia al segundo día de la administración del arginato de hemina, por lo que se le atribuyó al fármaco. Aunque la hemina es bien tolerada en la mayoría de los casos,

se ha reportado hepatotoxicidad asociada al tratamiento crónico, aumentando el riesgo de fibrosis hepática y sobrecarga hepática de hierro (una dosis de arginato de hemina de 250 mg contiene 22.7 mg de hierro).[16] Sin embargo, no existen reportes de hepatotoxicidad aguda asociada al fármaco.

Los ataques agudos constituyen una urgencia médica y pueden llegar a ser tan severos que pueden poner en riesgo la vida del paciente.[17,18] Sin embargo, en nuestra paciente no se pudo identificar el factor precipitante, ya que los ataques agudos pueden ser precipitados por: infecciones, fármacos, tabaco, alcohol, estrés, cirugías, cambios hormonales relacionados con el ciclo menstrual, entre otros.[1,3,9]

El tratamiento se basa en terapia específica, terapia sintomática y de las complicaciones. Fisiopatológicamente, el objetivo de la terapia específica es suprimir la actividad hepática de la enzima ácido delta aminolevulínico sintetasa (ALA-s). Los tratamientos actuales incluyen la administración de la hemina y la carga de carbohidratos.[9,16,17]

La hemina es esencial en la reposición del hem intracelular, a fin de detener la síntesis de ALA y PBG, a través de la disminución de la actividad de la ALA-s. Su administración precoz se ha asociado a una mejoría rápida de la sintomatología en dos a cuatro días. Incluso en la etapa avanzada de la neuropatía motora, los pacientes pueden presentar una recuperación lenta a un ritmo impredecible.[9,16,17,19] En nuestro caso se decidió la administración de hemina ante la persistencia de las manifestaciones neurológicas. Cabe mencionar que a pesar de no existir ensayos clínicos en los que se evalué su eficacia, la hemina sigue siendo considerada como la terapia más eficaz en el ataque agudo.

Antes del uso de la hemina, la carga de carbohidratos se consideraba como tratamiento estándar para los ataques agudos de porfiria, y en la actualidad es un tratamiento temporal en caso de no disponer de la hemina inmediatamente. En los ataques agudos los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos e íleo, por lo que estaría recomendada su uso intravenoso.

La terapia sintomática tiene como objetivo el control de las manifestaciones gastroenterológicas, neurológicas y psiquiátricas (cuadro II).

En el manejo del dolor neuropático, la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol son seguros, siendo buenas alternativas en los casos de dolor leve; mientras que los opioides son recomendados en el dolor intenso. Las náuseas y vómitos que pueden acompañar al dolor abdominal pueden ser causados por neuropatía visceral o efectos del sistema nervioso central, siendo la clorpromazina y el ondansetrón alternativas seguras.[16,19]

Cuadro II Terapia recomendada durante el ataque agudo de porfiria aguda intermitente

Tipo de terapia	Medicación / Terapia y dosis recomendada
Especifica	• Hemina: 3 a 4 mg/kg/día durante 4 días • Carga de carbohidratos: 300 a 500 g/día, preferible dextrosa 10%
Sintomática	
• Dolor neuropático	• AINE: AAS, indometacina y naproxeno, dosis habituales • Paracetamol: 1 g cada 6 horas según sea necesario • Morfina: inicio: 5 mg subcutánea cada 4 - 6 horas • Buprenorfina: inicio: 0.3 mg cada 6 a 8 horas • Fentanilo: inicio: 25 a 100 mcg. Mantenimiento: 25 a 50 mcg
• Náuseas - vómitos	• Clorpromazina: 50 - 100 mg/día • Ondansetrón: 8 mg 3 veces al día
• Taquicardia • Hipertensión	• Propranolol: 80 a 160 mg/día • Atenolol: 25 mg una o dos veces al día • Labetalol: 5 a 20 mg durante 2 minutos; repetir dosis hasta lograr presión arterial objetivo
• SIADH	• Restricción hídrica • Soluciones hipertónicas: suero hipertónico 3% (500 mmol/L), corregir menos de 10 mmol/24 h • Vaptanes
• Convulsiones	• Gabapentina: 300 a 600 mg 3 veces al día • Levetiracetam: 500 mg dos veces al día
• Ansiedad - insomnio	• Clonazepam: inicial: 0.5 mg/día. Dosis máxima: 4 mg/día
• Polineuropatía • Parálisis respiratoria	• Rehabilitación precoz • Ventilación mecánica si precisa

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; AAS: Ácido acetilsalicílico; SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Fuente: Elaboración propia

La taquicardia y la hipertensión arterial son causadas por efectos de las porfirinas en el sistema nervioso autónomo y el uso de bloqueadores betaadrenérgicos es seguro.[8,15]

Las convulsiones pueden ser causadas por disfunción neurológica central directa, debido a la porfiria o a la hiponatremia, y su manejo suele ser dificultoso debido a que los anticonvulsivantes podrían exacerbar un ataque agudo, siendo la gabapentina y el levetiracetam los más seguros debido a su eliminación renal, en comparación con fenitoína barbitúricos o el ácido valproico. La ansiedad y el insomnio pueden tratarse con benzodiazepinas de acción corta en dosis bajas.[9,16,17,19]

Recomendamos tener en consideración los criterios de mal pronóstico[20] que incluyen: polineuropatía grave, falla respiratoria y convulsiones.

La falta de disponibilidad de hemina en el Perú nos dificultó inicialmente el manejo de nuestro caso, lo cual, sumado a un importante compromiso neurológico como la cuadriparesia, condicionaba al uso prolongado de la ventilación mecánica. Pese a que se inició tardíamente la medicación específica, se evidenció una evolución lenta favorable lo que permitió el retiro de la ventilación mecánica y su posterior alta. En el anexo se resumen los casos clínicos reportados en la literatura con desenlaces variables según el manejo oportuno recibido.

Conclusiones

En el caso de en las mujeres en edad fértil se debe considerar la porfiria aguda como diagnóstico diferencial ante la aparición de dolor abdominal sin causa aparente, hiponatremia, o presencia de una coloración anormal de la orina. El dosaje de porfobilinógeno y ácido delta aminolevulínico en orina son importantes a fin instalar un tratamiento oportuno, con el propósito de prevenir mortalidad o secuelas neurológicas irreversibles asociadas al retraso del diagnóstico y tratamiento tardío.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Bonkovsky HL, Guo J-T, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. Compr Physiol. 2013;3(1):365-401. doi: 10.1002/cphy.c120006.
2. Barreda M. Nuevos factores genéticos asociados a la predisposición de crisis en Porfiria Aguda Intermitente. Tesis Doctoral. Universidad Católica San Antonio de Murcia. 2018 [citado el 05 de junio del 2022]. Disponible en: http://repositorio.ucam.edu/handle/10952/3265
3. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-72. doi: 10.1056/NEJMra1608634.
4. EPNET. The European Porphyria Network: European Porphyria Network: Norway; 2022 [citado el 05 de junio del 2022]. Disponible en: https://porphyria.eu/
5. Narvaez A, Erazo-Rosero M, Zamora-Bastidas T. Porfiria intermitente aguda como desencadenante de síndrome de Guillain-Barre. Rev Fac Med. 2019;67:349-55. doi: 10.15446/revfacmed.v67n2.68373.
6. Herrero C, Badenas C, Aguilera P, To-Figueras J. Porfiria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes. Med Clínica. 2015;145(8):332-7. doi: 10.1016/j.medcli.2014.06.012.
7. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyria Consortium. Am J Med. 2014;127(12):1233-41. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036.
8. León E, Fuentes W, Richarz NA, Villegas ML, Oussedik L, Armario P. Porfiria aguda intermitente: la hipertensión arterial como signo guía. Hipertens Riesgo Vasc. 2012;29(3):106-8. doi: 10.1016/j.hipert.2012.04.003.
9. Anderson KE. Acute Hepatic Porphyrias: Current Diagnosis & Management. Mol Genet Metab. 2019;128(3):219-27. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.002.
10. Latorre S, Castro J, Mendoza F. Neuropatía periférica como forma de presentación inicial en ataque agudo de porfiria. Repert Med Cir. 2017 [citado el 05 de junio del 2022]. Disponible en: https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/17
11. Lorenzo I, Perez-Martinez J, Lopez-Montes A. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y porfiria. Nefrología. 2004;24:85-8. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961366007
12. Artieda-Urrutia P, Gómez-Arnau J, Ramos-Brieva J. Retraso diagnóstico en un caso de porfiria aguda intermitente con síntomas psicóticos. Psiquiatr Biológica. 2017;24(3):125-7. doi: 10.1016/j.psiq.2017.10.008.
13. Woolf J, Marsden JT, Degg T, Whatley S, Reed P, Brazil N, et al. Directrices de mejores prácticas sobre pruebas de laboratorio de primera línea para la porfiria. Ann Clin Biochem. 2017;54(2):188-98. doi: 10.1177/0004563216667965.
14. Raigal Y, Lledó J, Raigal J, Muriel E, Pérez E, Moreno M. Porfiria aguda intermitente y elevación crónica de las transaminasas. Gastroenterol Hepatol. 2008;31(4):225-8. doi: 10.1157/13117900.
15. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. Hepatol Baltim Md. 2020;71(5):1546-58. doi: 10.1002/hep.30936
16. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. Intractable

Rare Dis Res. 2020;9(4):205-16. doi: 10.5582/irdr.2020.03089.
17. Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda. Med Interna México. 2017;33(5):655-67. doi: 10.24245/mim.v33i5.1405.
18. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Sarkany R, Stewart M, et al. Acute intermittent porphyria: fatal complications of treatment. Clin Med. 2012;12(3):293-4. doi: 10.7861/clinmedicine.12-3-293.
19. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem. 2013;50(3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555.
20. Torregrosa L, Ayala JC, Cervera S, Villa CA. La porfiria aguda intermitente y el cirujano: un reto diagnóstico. Rev Colomb Cir. 2011;26:131-7. Disponible en: https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/171
21. Huang S, Li R, Yuan Y. Severe neuropathic attack in a woman with acute intermittent porphyria: a case report. J Int Med Res. 2021;49(1):300060520983143. doi: 10.1177/0300060520983143.
22. Parada-Cabal AC, Giraldo-Lora SC, Rodriguez-Castro MI, Daza LF, Araujo-Cabrera LM, Llanos-Arango IM, et al. Porfiria aguda intermitente: a propósito de un caso. Rev.Col.Hematol.Oncol 2022.8(2). doi: 10.51643/22562915.381.
23. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Acute intermittent porphyria: A case report. Biomedica. 2020;40(1):14-19. doi: 10.7705/biomedica.4767.
24. Venzor-Mendoza C, Maldonado-Burgos M, Arcos-Romero M, Valadez-Barrios M. Porfiria aguda intermitente: Reporte de un caso clínico y revisión bibliográfica. Arch Med Urgen Méx 2015;7(2). Disponible en: https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=105423
25. Cabrera-Arandia M, Ortiz-Aparicio F, Espinoza-Balderrama B, Claure-del Granado R. Porfiria aguda intermitente la importancia de ampliar la perspectiva del diagnóstico diferencial. Rev Cient Cienc Méd. 2012;15(2):45-48. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332012000200011&lng=es.
26. Lozano A, Tovar O, Ortiz C. Porfiria aguda: Reporte de caso y revisión de tema. Rev Fac Med. 2008;16(1):106-114. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562008000100014&lng=en.

Anexo Casos clínicos reportados en la literatura con desenlaces variables según el manejo oportuno

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
China[21]	2021	Mujer	37	Ingresa por dolor abdominal recurrente y, ante la sospecha de oclusión intestinal, ingresó a laparotomía, los hallazgos intraoperatorios eran normales. Desarrolló disnea, debilidad muscular y trastorno de la conciencia, hipoxemia, taquicardia e hipotensión. Ingresó a ventilación mecánica y se realizó perfil porfirinógeo y se observó el cambio de color de la orina, confirmando un caso de porfiria aguda. Debido a que la hemina no está disponible en China, la neuropatía periférica no mejoró y tuvo secuelas neurológicas severas
Colombia[22]	2021	Mujer	17	Ingresó por dolor abdominal, lumbalgia, vómitos y cambios en la coloración de la orina. Fue ingresada por hiponatremia severa sintomática y episodios convulsivos requiriendo ventilación mecánica. Se confirmó el diagnóstico de porfiria aguda. Se inició hematina y tuvo mejoría clínica
Colombia[23]	2020	Mujer	24	Ingresó a laparotomía exploratoria por dolor abdominal. Cursó con cuadriparesia flácida aguda y convulsiones. Se evidenció polineuropatía axonal mixta, los valores de porfobilinógeno y porfirinas eran elevados. Se inició hemina con buena evolución
México[24]	2015	Mujer	17	Paciente con lesiones dérmicas fotosensibles desde la infancia y síndrome depresivo que inicia con dolor abdominal, parálisis motora global y afección de pares craneales bajos, requiriendo manejo ventilatorio. Presentó hiponatremia y cambio de color de orina, las porfirinas fueron positivas. Tuvo mala evolución por lo tardío de su diagnóstico y terapéutica, además de complicaciones intrahospitalarias que terminaron en la muerte
Reino Unido[18]	2012	Mujer	17	Ingresó por vómitos, estreñimiento y dolor abdominal. Al examen, taquicárdica, normotensa y con distención abdominal. Cursó con hiponatremia y enfermería notó orina de color rojo oscuro y porfobilinógeno urinaria fue positiva, confirmándose el diagnóstico de porfiria aguda. Desarrolló falla respiratoria aguda y necesitó ventilación mecánica. La paciente falleció
Bolivia[25]	2012	Mujer	23	Paciente con dolor abdominal, polaquiuria, y orina colúrica. Desarrolló parestesias en miembros inferiores, disminución de fuerza muscular, arreflexia, tono disminuido y marcha atáxica. Orina colúrica y con insuficiencia renal aguda, hiponatremia, y acidosis metabólica. Se confirmó el diagnóstico de porfiria aguda. No contaron con hemina y fue referida a Buenos Aires
Colombia[20]	2011	Mujer	25	Por dolor abdominal se le realizó una apendicetomía, que se confirmó por el estudio de histopatología. Reingreso con dolor abdominal, vómitos, hiponatremia, taquicardia y abdomen distendido, sin ruidos intestinales, por lo que ingresó nuevamente a una laparotomía exploratoria por oclusión intestinal. Presentó pérdida de fuerza en extremidades, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, agitación, alucinaciones visuales, hipoxemia, cuadriparesia y arreflexia. Cursó con falla respiratoria que requirió intubación. La orina viró de color al exponerse a la luz solar. El dosaje de porfirinas confirmó el diagnóstico de porfiria, iniciando con hematina
Colombia[26]	2008	Mujer	22	Ingresa por dolor abdominal tipo cólico, diarreas, vómitos, incontinencia urinaria, orina rojiza, cambios en la conducta y comportamiento, con agitación psicomotora y agresividad. Presentó hipertensión arterial, taquicardia, agitación psicomotora, falla renal aguda, mayor compromiso neurológico con signos meníngeos y disminución de la fuerza muscular, ingresó a ventilación mecánica por falla respiratoria con cuadriplejia flácida. Se confirmo el diagnóstico de porfiria aguda. Sin disponibilidad inmediata de hemina, la paciente fallece
España[14]	2007	Mujer	50	Paciente consulta por presentar discreta elevación de transaminasas y GGT normales. Padre con cáncer de colon y abuela paterna fallecida por hepatopatía no filiada. Presenta molestias abdominales, estreñimiento, fiebre, mialgias, astenia y orina oscura. En el estudio de las porfirinas se confirmó con bioquímica, estudio enzimático y genético directo de la región codificante del gen HMBS

Al índice

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Colangitis aguda severa secundaria a divertículo duodenal periampular. Reporte de un caso

Acute cholangitis secondary to periampullary duodenal diverticulum. Case report

Verónica Elizabeth Masabanda-Celorio[1a], Erik Daniel Alvares-Sores[1b], Ulises Lara-Orosco[1c]

Resumen

Introducción: los divertículos duodenales periampulares son raros y las complicaciones pancreaticobiliares infrecuentes; sin embargo, cuando se diagnostican y se asocian a sintomatología ameritan intervención urgente. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de colangitis severa secundaria a la presencia de un divertículo periampular tratado de manera exitosa por vía endoscópica.

Caso clínico: hombre de 68 años con antecedentes de diabetes e hipertensión, quien acude al área de Urgencias con cuadro de dolor abdominal, fiebre y taquicardia. Se identifica lesión renal aguda y alteraciones en las pruebas de función hepática, ultrasonido con colédoco dilatado y litiasis vesicular. Se realiza colangioresonancia magnética que evidencia divertículo duodenal y coledocolitiasis. Se otorga manejo antibiótico y se decide colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, encontrándose divertículo duodenal con litos y pus en su interior, se realiza esfinterotomía, dilatación transpapilar y múltiples barridos. Se realiza colecistectomía a los siete días y se egresa a domicilio por mejoría sin complicaciones.

Conclusiones: en pacientes con datos de colangitis, grave es importante no retrasar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, aun cuando se evidencien patologías asociadas infrecuentes como un divertículo duodenal periampular, ya que esta representa el método diagnóstico y terapéutico de elección con tasas altas de resolución ante una patología obstructiva de la vía biliar.

Abstract

Background: Periampullary duodenal diverticula are rare and pancreaticobiliary complications infrequent, however, when they are diagnosed and associated with symptoms, they warrant urgent intervention. The aim of this article is to present a clinical case of severe cholangitis secondary to the presence of a periampullary diverticulum successfully treated endoscopically.

Clinical case: A 68-year-old man with a history of diabetes and hypertension, was admitted to the emergency room with symptoms of abdominal pain, fever, and tachycardia. With acute kidney injury and alterations in liver function tests, ultrasound with dilated common bile duct and gallstones. Magnetic resonance cholangiography is performed, showing duodenal diverticulum and choledocholithiasis. Antibiotic management is given, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography is decided, finding a duodenal diverticulum with stones and pus inside, sphincterotomy, transpapillary dilation and multiple sweeps are performed. Cholecystectomy was performed 7 days later, and the patient was discharged without complications.

Conclusions: In patients with signs of severe cholangitis, it is important not to delay endoscopic retrograde cholangiopancreatography, even when infrequent associated pathologies are evidenced, such as a periampullary duodenal diverticulum, since this represents the diagnostic and therapeutic method of choice with high rates of resolution in the case of an obstructive pathology of the bile duct.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Gastrocirugía. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-1445-740X[a], 0000-0002-4600-6382[b], 0000-0003-4479-3906[c]

Palabras clave
Divertículo
Colangitis
Coledocolitiasis
Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

Keywords
Diverticulum
Cholangitis
Choledocholithiasis
Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde

Fecha de recibido: 17/06/2022

Fecha de aceptado: 31/05/2022

Comunicación con:
Verónica Elizabeth Masabanda Celorio
veronica.masabanda91@gmail.com
55 8141 7611

Cómo citar este artículo: Masabanda-Celorio VE, Alvares-Sores ED, Lara-Orosco U. Colangitis aguda severa secundaria a divertículo duodenal periampular. Reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):234-8.

Introducción

La enfermedad diverticular del tracto gastrointestinal es una condición frecuente, siendo el colon el órgano principalmente afectado, seguido del duodeno. No obstante, en este último, a pesar de que el daño puede pasar desapercibido, en estudios cadavéricos se describe una prevalencia de hasta el 22% en la población; sin embargo, solo del 1 al 5% causa síntomas tales como: dolor, hemorragia, diverticulitis o perforación. En una proporción importante se pueden encontrar en localización periampular, denominados así cuando se localizan a 2-3 cm del ámpula de Vater,[1] y en un pequeño porcentaje pueden asociarse a complicaciones pancreatobiliares como coledocolitiasis, ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis aguda.[2] La presencia de este divertículo puede generar disfunción del esfínter de Oddi por un efecto mecánico, así como compresión y oclusión de la luz del conducto biliar común.[2,3] No existe en la actualidad un tratamiento consensuado para esta entidad ya que la literatura al respecto se encuentra limitada a reportes de casos. Sin embargo, las modalidades de tratamiento irán dirigidas según su sintomatología y a si se asocia o no a alguna complicación.

En el presente trabajo presentamos el caso de un paciente de 68 años con cuadro clínico de colangitis severa, secundaria a coledocolitiasis múltiple evidenciada por colangioresonancia magnética y resuelta satisfactoriamente por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), en quien, además, se corroboró una diverticulitis duodenal periampular, la cual remitió tras administrarle esquema doble de antibioticoterapia. Finalmente, fue posible programar la colecistectomía laparoscópica durante el mismo internamiento.

Reporte de caso

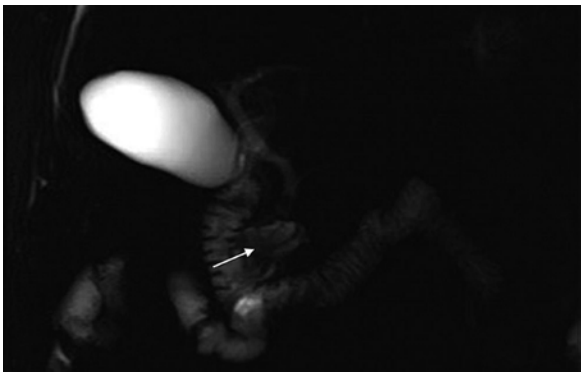
Paciente masculino de 68 años, con antecedentes crónico-degenerativos de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Como antecedentes quirúrgicos reportó habérsele practicado una hemorroidectomía hace 30 años. El resto de los antecedentes fueron negados.

Acudió al servicio de Urgencias de nuestra unidad, refiriendo cuadro clínico de inicio las 48 horas previas, con dolor abdominal en hipogastrio, intenso, sin irradiación, acompañado de náuseas y múltiples vómitos de contenido gastroalimentario, fiebre y taquicardia. Al examen físico, el abdomen se encontraba con ruidos hidroaéreos presentes, suave, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipocondrio derecho, signo de Murphy positivo. Debido a los síntomas descritos, fue ingresado al servicio de Gastrocirugía. Se realizó ultrasonido de hígado y vías biliares, encontrando vesícula biliar de 6 x 4.7 x 4.2 cm, pared de 2.5 mm, imágenes anecoicas múltiples de aproximadamente 0.5 mm con proyección de sombra acústica, sugerentes de litiasis vesicular, con dilatación de vía biliar extrahepática de 9 mm. En los exámenes de laboratorio realizados resaltaban los valores de creatinina de 3.6 mg/dL, las bilirrubinas, AST y ALT sin alteraciones, GGT: 224 UI/L, fosfatasa alcalina: 231 U/L, LDH: 122 U/L, leucocitos: 15.58 mm^3, neutrófilos: 86%, hemoglobina: 10.2 g/dL, hematocrito: 30.3% y plaquetas: 279 $x10^9$/L.

Posterior a la reanimación hídrica y al manejo de la lesión renal aguda mediante un plan de hidratación realizado por el servicio de Nefrología, como complemento diagnóstico se realizó tomografía axial computarizada contrastada de abdomen, que reportó colédoco con diámetro de hasta 10 mm en su porción pancreática e intraduodenal con múltiples imágenes ovoideas, la mayor de tamaño con diámetro de 9.3 mm, motivo por el que se solicitó colangiorresonancia magnética con reporte de litiasis vesicular asociada a lodo biliar y coledocolitiasis, condicionando a hidrocolecisto, dilatación de vía biliar intra y extrahepática, y divertículo duodenal sin datos sugerentes de inflamación (figura 1).

Por los hallazgos antes descritos, y según las Guías de Tokio 2018, se concluyó diagnóstico de colangitis severa/grado III (fallo renal agudo y neurológico) secundaria a coledocolitiasis. Se prescribió tratamiento antibiótico con carbapenémico. El paciente cursó con deterioro clínico importante y neurológico, por lo que se decidió realizar CPRE, encontrándose duodeno de forma, calibre, distensibilidad y mucosa de aspecto normal; en la segunda porción duodenal se identificó papila mayor dentro de un divertículo de 30 mm de diámetro, con opacificación de material purulento en su ostium. Vía biliar intrahepática dilatada, extrahepática

Figura 1 Imagen de colangiorresonancia 3D



Reconstrucción 3D de colangiorresonancia magnética en la cual se observa coledocolitiasis y divertículo duodenal (flecha)

de hasta 12 mm, se pudieron apreciar en su interior cuatro litos de 10-14 mm. No se opacificó conducto pancreático. Se realizó esfinterotomía corta y dilatación transpapilar de 12 mm con balón, barridos con balón biliar, y se extrayeron litos, así como fragmentos de estos. Se corroboró aclaramiento de la vía biliar. Se concluyó: colangitis, coledocolitiasis resuelta, esfinterotomía corta, dilatación transpapilar de 12 mm, barrido con balón biliar, papila intradiverticular (figura 2).

Posteriormente, el paciente cursó con evolución favorable, sin datos de complicaciones asociadas al procedimiento endoscópico, con mejoría clínica evidente y normalización de estudios de laboratorio. Asimismo, se reportó resolución de la lesión renal aguda y del estado neurológico. Se realizó colecistectomía laparoscópica siete días posteriores a la CPRE, misma que se realizó sin incidentes, por lo que el paciente fue egresado a domicilio después de 16 días de estancia hospitalaria.

Discusión

Los divertículos duodenales son lesiones formadas por saculaciones de mucosa y submucosa, herniadas a través de un defecto muscular cuya incidencia incrementa con la edad. Fueron descritos por primera vez por Chomen en 1710, y la primera demostración radiológica fue realizada por Case en 1913. Tienen una prevalencia de entre el 5 y 10%, sin distinción por sexo y el 75% son periampulares.[3]

La fisiopatología es incierta, sin embargo, lo más probable es que se deban a una debilidad mural en la entrada vascular y ductal. Pueden ser congénitos o adquiridos.[3]

Generalmente son asintomáticos y se diagnostican de manera incidental, y la coledocolitiasis es considerada la principal manifestación de esta patología. Se ha demostrado una asociación significativa con el desarrollo de colangitis en pacientes con coledocolitiasis y divertículo duodenal.[4] Su relación con la colelitiasis y la pancreatitis es aún debatible.[5]

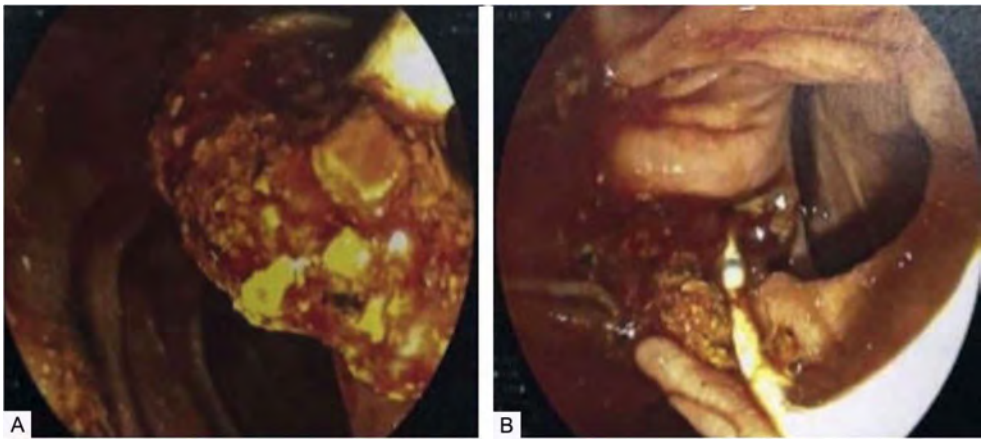
La mecánica del divertículo duodenal es la disfunción del esfínter de Oddi, seguida de estasis biliar e infección ascendente por retención de alimento y reflujo de bacterias productoras de B-glucoronidasa (*Escherichia Coli*) que desdoblan la bilirrubina conjugada, combinándose con calcio y formando cálculos de pigmento.[6]

Los divertículos duodenales que causan ictericia obstructiva sin evidencia de coledocolitiasis u otra causa secundaria de obstrucción biliar constituyen el síndrome de Lemmel.[3,7,8,9,10,11]

El diagnóstico habitualmente se realiza como hallazgo incidental en un estudio contrastado (se han notificado divertículos duodenales en el 2 al 5% de los pacientes sometidos a estudio gastrointestinal superior con bario).[3,7] Cuando son sintomáticos, la tomografía computada y la colangioresonancia pueden diagnosticar complicaciones como diverticulitis y perforación. El diagnóstico de divertículo duodenal, como causa de obstrucción pancreatobiliar, generalmente se realiza por colangioresonancia. El ultrasonido endoscópico es útil para descartar neoplasias.[3]

Los divertículos duodenales asintomáticos no requieren de ningún tratamiento,[3,10] a diferencia de aquellos que debutan con complicaciones graves (1-2%), los cuales ameritan intervención urgente.[12]

Figura 2 Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica



Se aprecia divertículo duodenal periampular con material purulento y múltiples litos en su interior (A) y esfinterotomía (B)

La CPRE representa el tratamiento de primera elección ante datos de obstrucción pancreatobiliar y colangitis, con tasa de éxito superior al 95%;[3,10] sin embargo, se ha reportado una dificultad mayor al momento de canular de la vía biliar,[12,13] aunque anteriormente se creía que esto se asociaba a mayor riesgo de perforación y sangrado,[11] actualmente la diferencia en la tasa de complicaciones durante el procedimiento y post-CPRE es controvertida.[13,14,15] La tasa de recurrencia es del 10 al 24%.[3]

En la actualidad, la presencia de un divertículo duodenal periampular no debe ser considerada un obstáculo para el éxito de la CPRE.[15,16]

La intervención quirúrgica se reserva para los casos graves, con síntomas intratables o en los que falla el tratamiento endoscópico.[3,17,18] No existe consenso sobre la técnica quirúrgica a realizar, ya que aunque la literatura considera la diverticulectomía como procedimiento quirúrgico estándar, siempre se asocia a una elevada morbi-mortalidad.[18]

Se han reportado casos de diverticulectomía por vía laparoscópica de manera satisfactoria en pacientes con divertículo duodenal sintomático.[19]

En el anexo se agrega información de los casos clínicos similares reportados en la literatura.

Conclusiones

En pacientes con datos de colangitis grave y falla orgánica múltiple es importante no retrasar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, aun cuando exista evidencia de una patología asociada infrecuente, como un divertículo duodenal periampular, ya que esta representa el método de elección diagnóstico y terapéutico de mínima invasión con altas tasas de resolución ante una obstrucción de la vía biliar.

Agradecimientos

Agradecemos al servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades ¨Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez¨ del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Keyur D, Wermers J, Beteselassie N. Lemmel syndrome secondary to duodenal diverticulitis: A case report. Cureus. 2017;9 (3):31066. doi:10.7759/cureus.1066.
2. Kang HS, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. Lemmel´s Syndrome, an unusual cause of abdominal pain and jaundice by impacted intradiverticular enterolith: case report. K Korean Med Sci. 2014;29(6):874-878. doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.874
3. Alzerwi NAN. Recurrent ascending cholangitis with acute pancreatitis and pancreatic atrophy caused by a juxtapapillary duodenal diverticulum: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2020;2;99(27):e21111. doi: 10.1097/MD.0000000000021111.
4. Khoury T, Sbeit W. Peri-ampullary diverticulum was associated with a higher rate of acute cholangitis among patients with choledocholithiasis. Surg Endosc. 2022;36(5):2936-2941. doi: 10.1007/s00464-021-08586-9
5. Moysidis M, Paramythiotis D, Karakatsanis A, Amanatidou E, Psoma E, Mavropoulou X, et al. The challenging diagnosis and treatment of duodenal diverticulum perforation: a report of two cases. Gastroenterology. 2020;20:5. doi: 10.1186/s12876-019-1154-2.
6. Ramírez-Guerrero OR, Peñaloza-Posada MA. Síndrome de Lemmel: ictericia obstructiva secundaria a divertículo duodenal yuxtapapilar. Reporte de un caso. Endoscopia. 2020;32(2):65-68. doi: 10.24875/end.20000026
7. Rojas RA, Reyes MC, Peñaherrera MV, Gualacata EV, Morillo G, Villacres OP. Lemmel's syndrome: Presentation of an uncommon cholangitis cause and a risk factor for failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Case report. Int J Surg Case Rep. 2022;90:106698. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106698
8. Dávila-Arias C, García-Pérez PV, and Moya-Sánchez E. Colangitis aguda en el contexto de un síndrome de Lemmel con signos de diverticulitis. Rev Esp de Enferm Dig. 2021;113(4): 298-299. doi: 10.17235/reed.2020.7095/2020
9. Carmona M, López-Guerra D, Fernández-Pérez J, Blanco-Fernández J. Síndrome de Lemmel: ictericia obstructiva secundaria a divertículo duodenal. Cir Esp. 2017;95(9). doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.003
10. Díaz-Alcázar MDM, Martín-Lagos MA, García-Robles A. Lemmel syndrome: an uncommon complication of periampular duodenal diverticulum. Rev Esp Enferm Dig. 2021;113(6):477-478. doi: 10.17235/reed.2020.7537/2020.
11. Aourarh B, Tamzaourte M, Benhamdane A, Berrag S, Adioui T, Aourarh A, et al. An Unusual Cause of Biliary Tract Obstruction: Lemmel Syndrome. Clin Med Insights Case Rep. 2021;14:11795476211063321. doi: 10.1177/11795476211063321
12. Castilho Netto JM, Speranzini MB. Ampullary duodenal diverticulum and colangitis. Sao Paulo Med J 2003;121(4):173-5. doi: 10.1590/s1516-31802003000400007
13. Tabak F, Ji GZ, Miao L. Impact of periampullary diverticulum on biliary cannulation and ERCP outcomes: a single-

center experience. Surg Endosc. 2021;35(11):5953-5961. doi: 10.1007/s00464-020-08080-8.
14. Chen Q, Zhang Y, Tang Z, Yu M, Liu Z, Zhou X, et al. The role of periampullary diverticulum on the incidence of pancreaticobiliary diseases and the outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Arch Med Sci. 2020;17(4):905-914. doi: 10.5114/aoms.2020.94591
15. Jayaraj M, Mohan BP, Dhindsa BS, Mashiana HS, Radhakrishnan G, Dhir V, et al. Periampullary Diverticula and ERCP Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2019;64(5):1364-1376. doi: 10.1007/s10620-018-5314-y
16. Corral JE, Mousa OY, Kröner PT, Gomez V, Lukens FJ. Impact of Periampullary Diverticulum on ERCP Performance: A Matched Case-Control Study. Clin Endosc. 2019;52(1):65-71. doi: 10.5946/ce.2018.070
17. Bakula B, Romic I, Sever M, Halle ZB. Duodenal diverticulum causing obstructive jaundice - Lemmel's syndrome. Rev Esp Enferm Dig. 2021;113(5):375-377. doi: 10.17235/reed.2020.7516/2020. PMID: 33371697
18. Mathis KL, Farley DR. Operative management of symptomatic duodenal diverticula. Am J Surg. 2007;193(3):305-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.
19. Zhu KX, Yue P, Wang HP, Meng WB, Liu JK, Zhang L, et al. Choledocholithiasis. Characteristics with periampullary diverticulum and endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: Comparison between two centers from Lanzhou and Kyoto. World J Gastrointest Surg. 2022;14(2):132-142. doi: 10.4240/wjgs.v14.i2.132.

Anexo Información de los casos clínicos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso.
Brasil	2003	Mujer	74 años	Cuadro de colangitis. Ultrasonido inconcluso. Tomografía vía biliar dilatada. CPRE: divertículo duodenal, papila permeable, sin litos. Coledocoyeyunostomía en Y de Roux. Evolución favorable
Indonesia	2020	Mujer	24 años	Colangitis repetitiva. Ultrasonido: colédoco dilatado con lito. CPRE fallida, divertículo periampular gigante. Drenaje biliar transhepático. Colangioresonancia: divertículo con estenosis papilar. Cirugía con apertura del saco, esfinterotomía, ampulotomía, colecistectomía y exploración de vía biliar. Evolución favorable
México	2020	Mujer	67 años	Colangitis grado III, reanimación incial y CPRE: salida de detritus y pus, fístula coledoco-duodenal y divertículo yuxtapapilar, barrido y endoprótesis. Terapia intensiva por 10 días. Evolución favorable
España	2021	Hombre	51 años	Colangitis con choque séptico. Tomografía con divertículo yuxtapapilar con cambios inflamatorios y ectasia de colédoco. Manejo conservador por 10 días, evolución favorable
Ecuador	2022	Mujer	76 años	Con colangitis aguda. Ultrasonido: dilatación de vía biliar. Tomografía y colangiorresonancia: divertículo duodenal. CPRE fallida. Cirugía con colédoco-duodeno anastomosis. Evolución favorable

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Leucoencefalopatía hemorrágica aguda. Reporte de caso

Acute hemorrhagic leukoencephalopathy. Case report

Crhistian Alejandro Aguilar-Vázquez[1a], Alejandra Diana Raymundo-Carrillo[2b], Nallely Denisse Ruvalcaba-Sánchez[1c], Daniela Alexia Castillo-León[1d], Erick Francisco Gutiérrez-Guzmán[1e]

Resumen

Introducción: la leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHLE, por sus siglas en inglés) es una enfermedad inflamatoria del cerebro que conduce a una desmielinización hemorrágica del sistema nervioso central (SNC), de mal pronóstico y alta mortalidad. Muchas veces se asocia a diferentes patógenos que provocan un mimetismo molecular.
Caso clínico: presentamos el caso de una paciente mexicana, que presentó una clínica de una evolución aguda de tipo multifocal. Inicialmente asociado a un cuadro de origen infeccioso, aparentemente viral. Posterior a ese cuadro la paciente presenta una evolución tórpida, con retraso del diagnóstico. Acude con las manifestaciones clínicas, radiológicas y en líquido cefalorraquídeo compatibles con la enfermedad, aunque se da tratamiento inmunosupresor de manera energética la paciente presenta poca respuesta al tratamiento, con muchas secuelas por la enfermedad.
Conclusión: existe poca evidencia sobre la evolución clínica y el manejo médico de la enfermedad y se necesitan más estudios para caracterizarla mejor y brindar más información sobre su pronóstico y manejo. En este artículo se provee una revisión sistemática de la bibliografía.

Abstract

Background: Acute hemorrhagic leukoencephalitis (AHLE) is an inflammatory disease of the brain, with a fulminant course that leads to a hemorrhagic demyelination of the central nervous system, having a poor prognosis and high mortality. Most of the times associated to crossed reactivity and molecular mimicry.
Clinical case: We present a case report of a previously healthy young woman with an acute and multifocal clinical course, preceded by a viral respiratory tract infection, followed by a rapid disease progression and a delay in the diagnosis. The clinical, neuroimaging and cerebrospinal fluid featured suggested the diagnosis of AHLE, despite efforts and management with immunosuppression and intensive care, the response to treatment was poor leaving the patient with a severe neurological impairment.
Conclusion: There is little evidence regarding the clinical course and treatment of this disease, and more studies are needed to better characterize it and to provide further information about its prognosis and management. This paper gives a systematic review of the literature.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México
[2]Petróleos Mexicanos, Hospital Regional PEMEX Poza Rica, Servicio de Medicina Interna. Poza Rica, Veracruz, México

ORCID: 0000-0001-6400-2564[a], 0000-0002-5125-6343[b], 0000-0002-5441-2647[c], 0000-0002-0600-6302[d], 0000-0003-2381-128X[e]

Palabras clave
Leucoencefalitis Hemorrágica Aguda
Enfermedades Desmielinizantes
Sistema Nervioso Central

Keywords
Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic
Demyelinating Diseases
Central Nervous System

Fecha de recibido: 20/07/2022

Fecha de aceptado: 02/09/2022

Comunicación con:
Crhistian Alejandro Aguilar Vázquez
crhistian.aguilar.v@gmail.com
55 8562 9783

Cómo citar este artículo: Aguilar-Vázquez CA, Raymundo-Carrillo AD, Ruvalcaba-Sánchez ND, Castillo-León DA, Gutiérrez-Guzmán EF. Leucoencefalopatía hemorrágica aguda. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):239-44.

Introducción

La leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHLE) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que afecta con mayor frecuencia el cerebro, y con menor frecuencia el cerebelo, el tronco encefálico o la médula espinal. La AHLE se considera comúnmente una variante de la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés).[1,2] Mientras que este último se observa principalmente en niños, el primero es más común en adultos. Se desconoce la etiología de AHLE. La aparición inicial de síntomas, similares a los de la gripe, apoya la hipótesis de un proceso autoinmune sobre la base de un mimetismo molecular promovido por patógenos, principalmente virales o bacterianos.[3,4] De acuerdo con esto, la terapia inmunosupresora, principalmente con glucocorticoides, plasmaféresis, es el pilar del tratamiento.

Caso clínico

Paciente de 27 años, mujer, originaria y residente de la Ciudad de México, inicia con sintomatología 18 días antes de su ingreso. Presenta un cuadro caracterizado por odinofagia, acompañado de tos no productiva, no disneizante, ni emetizante, sin fiebre, tratada de forma sintomática (no especificado), sin mejoría clínica. Once días previos al ingreso refiere presentar parestesia de miembro pélvico derecho, hipoestesia y debilidad de ambos miembros pélvicos y miembro torácico derecho, así como torpeza en miembro superior derecho, el cual la incapacitaba para realizar sus actividades de la vida diaria, así como disminución en la fluencia del lenguaje y disartria. Ocho días antes del ingreso, además de los síntomas anteriores, se agrega inestabilidad a la marcha, requiriendo apoyo unilateral a la deambulación. Por la noche de ese día presentó pérdida del tono postural con apertura palpebral, mirada tónica a la derecha, sin respuesta a estímulos verbales o táctiles, sin pérdida de control de esfínteres. Posteriormente presentó flexión de brazo izquierdo y extensión de brazo derecho, con versión cefálica forzada a la derecha, seguido de sonidos guturales y movimientos tonicoclónicos generalizados, con periodo postictal sin recuperación del estado de alerta. La paciente presentó varios eventos, con duración estimada de 60-90 minutos, por lo que fue llevada a hospital donde se ingresó por sospecha de estado epiléptico, se realizó manejo avanzado de la vía aérea y sedación. Durante su estancia intrahospitalaria se realizó estudio de tomografía de cráneo simple y se inició abordaje como probable enfermedad cerebrovascular debido a lesiones hipodensas e hiperdensas córtico y subcorticales. A la exploración física se encuentra escala de Glasgow de 4 puntos, al estímulo nociceptivo ausencia de apertura ocular, *bobbing* ocular, ausencia de reflejos oculocefálicos, reflejo fotomotor y consensual bilateral presente, ausencia de reflejo corneal y nasal, sin respuesta a la maniobra de Marie-Foix, tono disminuido de manera generalizada, síndrome piramidal denso, proporcionado e incompleto de manera bilateral, reflejos de estiramiento muscular (REMS) 3 (+++) en miembros torácicos y pélvico izquierdo, REMS 1 (+) rotuliano derecho, postura de descerebración al estímulo nociceptivo. Cerebelo no valorable por estado neurológico.

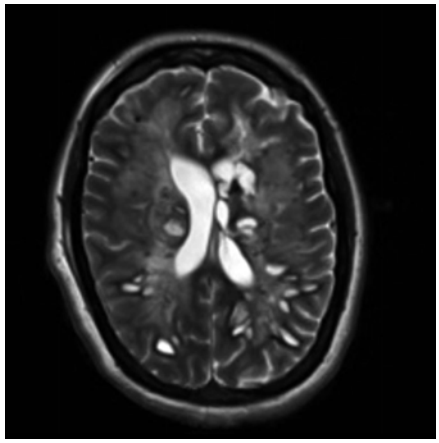
El estudio de resonancia magnética (RM) evidenció múltiples lesiones en la sustancia blanca, corticales y subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, hiperintensidad difusa en sustancia blanca subcortical, múltiples lesiones hiper e hipointensas córtico y subcorticales, en ambos hemisferios cerebrales en la secuencia T2 y recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) (figura 1).

Además, presentaba lesiones infratentoriales en ambos cerebelos y pedúnculo cereberal derecho, hiperintensas en T2 y FLAIR.

A la administración de medio de contraste se observa realce en varias lesiones córtico subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, sin realce en lesiones infratentoriales (figura 2).

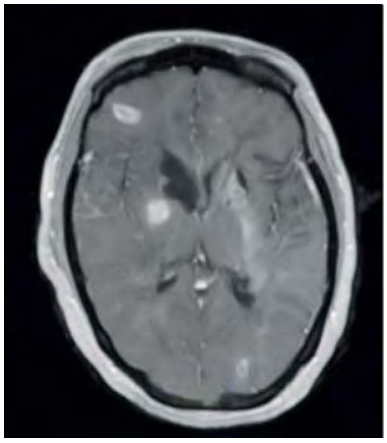
Se observan en secuencia T2 hemo-eco de gradiente múltiples áreas con ausencia de susceptibilidad, compatibles con hemorragias (figura 3), y en la secuencia de difusión (DWI) se observan áreas de restricción en varias lesiones subcorticales de ambos hemisferios cerebrales (figura 4).

Figura 1 Resonancia magnética axial en ponderación FLAIR a nivel de ventrículos laterales a las tres semanas de evolución clínica



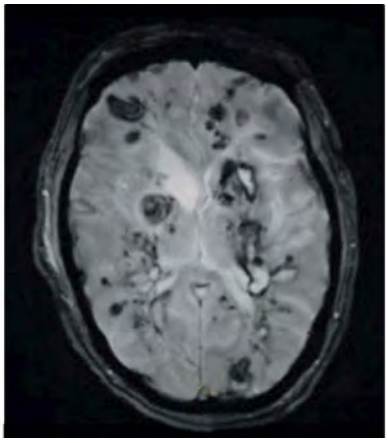
Se observan múltiples lesiones hiperintensas heterogéneas, ovaladas, de bordes bien definidos, localizadas en la sustancia blanca subcortical, e hiperintensidad difusa en toda la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales

Figura 2 Resonancia magnética axial en ponderación T1 contrastado a nivel de tálamo tras tres semanas de evolución clínica



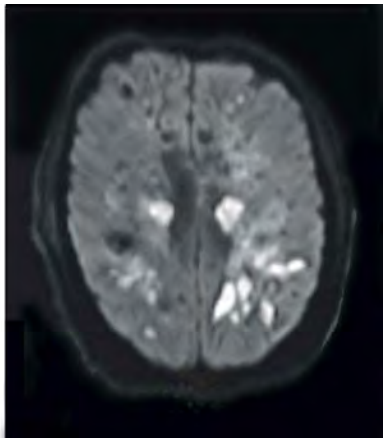
Se observan lesiones con captación de contraste en anillo incompleto, algunas con realce homogéneo y otras con realce heterogéneo a nivel de lóbulo occipital izquierdo, lóbulo frontal derecho y lesión a nivel de cápsula interna derecha y núcleo lenticular derecho

Figura 3 Resonancia magnética axial, en ponderación hemo-eco gradiente tras tres semanas de evolución clínica



Se observan múltiples lesiones con ausencia de susceptibilidad, ovaladas, de bordes bien definidos, localizadas en la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales y en cortical parietal izquierdo

Figura 4 Resonancia magnética axial, en ponderación difusión (DWI) tras tres semanas de evolución clínica



Se observan lesiones con restricción a la difusión de forma discreta, de forma heterogénea, diseminadas en región córtico y subcortical, de ambos hemisferios cerebrales

El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba características de inflamación de origen no infecciosas: incoloro, leucocitos: 0-1, eritrocitos: 1-2, glucosa: 61 mg/dL, microproteínas: 2775 mg/dL. La tinción de Gram y la tinta china resultaron negativas. Los cultivos bacteriológicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para tuberculosis y para virus en LCR resultaron negativos. Los estudios de hemograma, bioquímica sanguínea, radiografía de tórax, parámetros de coagulación, perfil de toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple (TORCH) y perfil inmunológico se reportaron normales.

Con base en lo anterior se sospecha de un cuadro de origen inmunológico, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona, y aunque no presenta mayor progresión, tampoco se reporta mejoría clínica, por lo que se decide iniciar tratamiento con inmunoglobulina, con la que la paciente presenta discreta mejoría clínica en cuanto al sistema motor, pero nula mejoría en las funciones mentales. Se realizó tomografía de cráneo de control a los 12 días, y se identificó disminución de las lesiones hemorrágicas. Se tomó biopsia cerebral los 15 días de realizar internamiento y se encontró infiltración de macrófagos, necrosis de vasos pequeños y hemorragia inespecífica. El estado convulsivo remitió a las 72 horas, por lo que se retiró la sedación, manteniendo a la paciente despierta, sin interacción al medio y sin respuesta al estímulo doloroso, con persistencia de oxígeno suplementario. En el seguimiento, la paciente continuó en mismo estado neurológico, y en estado vegetativo persistente.

Discusión

Aún permanece en estudio la mayoría de la patogénesis de los procesos inmunológicos del SNC. La AHLE, o síndrome de Weston-Hurst, es una variante rara y grave de la ADEM, descrita por primera vez en 1941. Se han realizado varias revisiones de series de casos y controles. La AHLE se caracteriza por edema prominente y lesiones hemorrágicas agudas (como en el caso de nuestra paciente), pero también se han informado casos subagudos. Se realizó una revisión en el 2020 en la que se evidenció que los hombres se vieron afectados con más frecuencia que las mujeres (67% frente a 33%) y la edad media de los pacientes fue de 38 años.[5] En cuanto a la patogenia es probable que los mecanismos inmunitarios celulares, como los humorales, contribuyan al fenotipo, posiblemente modulado por la naturaleza de las infecciones precedentes y los factores del paciente (incluida la genética). Se han encontrado cambios bialélicos en el factor del complemento 1.[5,6]

En la mayoría de los casos se relaciona el pródromo de infección del tracto respiratorio superior; en una revisión se identificó que, como causas precedentes infecciosas en el tracto respiratorio superior, están en un 35%, y entre las

Cuadro I Casos y serie de casos reportados de leucoencefalitis hemorrágica aguda a nivel mundial

Autor y año	País	Población	Edad	Resultados
Manzano *et al.*, 2021	Multinacional	15 casos de leucoencefalitis hemorrágica pospandemia	Mediana de 49.5 años	Mortalidad del 40% 47% con puntaje de 5 en la escala de Rankin modificada Edad avanzada al inicio Cuadro multifocal agudo
Grzonka *et al.*, 2020	Suiza	43 informes de literatura	Media de 38 años	Mortalidad del 47% Se encontraron patógenos infecciosos en el 37% Enfermedades autoinmunes prexistentes en el 12% Lesiones bi hemisféricas en el 65% Tratamiento glucocorticoide en el 97% Tratamiento plasmaféresis en el 26% Tratamiento inmunoglobulina Intravenosa en el 12%
Weak *et al.*, 2019	Australia	2 pacientes, ambos hombres	14 y 15 años	Cuadro hiperagudo Ambos con encefalopatía llegando al coma Ambas RM con lesiones multifocales en ambos hemisferios, hemorragias en las lesiones e hipertensión endocraneana Biopsia con infiltrado inflamatorio perivascular, necrosis fibrinoide de vasos pequeños, hemorragia y desmielinización perivascular Tratamiento: Caso 1: recibió plasmaféresis seguido de inmunoglobulina intravenosa Caso 2: doble plasmaféresis y ciclofosfamida Secuelas: Caso 1: escala de Rankin > 5 puntos Caso 2: a 6 meses escala de Rankin 1 punto
Bonduelle *et al.,* 2018	Francia	Mujer francesa	25 años	Previa infección de influenza Cuadro de 3 semanas: cefalea, ataxia, deterioro neurológico, coma RM con lesiones de tipo desmielinizante hemorrágica cerebelosas, edema, herniación e hidrocefalia obstructiva Tratamiento con esteroide intravenoso, plasmaféresis Secuelas a 6 meses con escala Rankin modificada de 3 puntos

más frecuentes se encuentran: *Staphylococcus epidermidis*, virus de Epstein-Barr, influenza H1N1, coxsackie B6, citomegalovirus, virus de herpes humano 6, virus de herpes simple, varicela zoster, virus de las paperas, *Mycoplasma pneumoniae, Plasmodium vivax* y *Mycobacterium tuberculosis*.[1,7,8,9]

Los cuadros clínicos son catastróficos, algunos suelen debutar como un clásico ADEM con cuadro de encefalopatía, seguido de alteraciones multifocales con deterioro rápido, coma y muerte. Otros síntomas pueden incluir fiebre, rigidez en el cuello, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, convulsiones y coma.[10,11] Sin embargo, mucho depende de la localización de las lesiones, en este caso nuestra paciente inició con cuadro piramidal, hemisensitivo, que progresó a síndrome cerebeloso y posteriormente a síndrome epiléptico.

Estudios de laboratorio y de neuroimagen. En los estudios de neuroimagen la resonancia magnética es importante para determinar el diagnóstico. Las lesiones se visualizan mejor en imágenes en ponderación FLAIR, donde pueden variar desde áreas grandes hasta hiperintensidades multifocales puntiformes, idénticas a las lesiones de esclerosis múltiple.10,12 Las lesiones individuales en forma de masa deben diferenciarse de los tumores intracraneales. Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) demuestran una difusión restringida de forma variable en las lesiones agudas, con un coeficiente de difusión aparente aumentado, probablemente atribuible al aumento del agua extracelular y a la inflamación de las células inflamatorias dentro de las áreas de desmielinización.13 Otra característica importante es que la sustancia blanca cerebral es la mayormente afectada, contrario a otras entidades como la encefalitis por herpes virus o vasculitis, que

también provocan lesiones hemorrágicas, pero afectan mayormente la sustancia gris.[14]

En cuanto a la localización de las lesiones, estas pueden ser hemisféricas uni o bilaterales, que fueron las más frecuentes (65%); mientras que las lesiones aisladas del cerebelo, la protuberancia, el bulbo raquídeo o la médula espinal sin afectación hemisférica concomitante fueron raras (16%). Sin embargo, el hallazgo característico de la enfermedad son las múltiples hemorragias intraparenquimatosas.[15,16,17]

En cuanto al análisis de LCR, el hallazgo más frecuente que se ha reportado en la literatura fue el aumento del nivel de proteínas (87%). En el caso de nuestra paciente existe un marcado incremento de los niveles de proteínas en el reporte de LCR, lo cual se traduce en daño a la barrera hematoencefálica. Los glóbulos blancos estaban elevados en el 65% (de los cuales el 50% eran principalmente mononucleares y el 40% principalmente polimorfonucleares), y los glóbulos rojos en el 39%. A diferencia del ADEM clásico, el estado de anticuerpos anti-MOG es desconocido en el AHLE y fue negativo en nuestro caso.[2]

Diagnostico diferencial. Debido a la presentación clínica con múltiples síntomas neurológicos y a los hallazgos radiológicos que se observaron, tanto el examen neurológico como las imágenes iniciales implican una localización multifocal. Por los signos focales iniciales, y debido a las crisis convulsivas motoras de inicio generalizado y a la leucocitosis al momento de la presentación, en el caso de nuestra paciente se deben considerar en un principio los procesos infecciosos, como la encefalitis viral (virus herpes simple tipo 1 que es causa de encefalitis y hemorragia en lóbulo temporal y la región límbica) y bacteriana, incluidas la meningitis tuberculosa, la cisticercosis y la aspergilosis. Asimismo, se deben realizar estudios de PCR múltiple y los enfoques de secuenciación del genoma completo en el líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes que ingresan con un cuadro similar. La endocarditis infecciosa que conduce a múltiples émbolos sépticos también podría explicar el cuadro clínico y la posible afectación de los territorios de circulación tanto anterior como posterior. Otras causas de lesiones multifocales con conversión hemorrágica incluyen la vasculitis del SNC y la enfermedad de moyamoya. Las neoplasias (tumores primarios del SNC, enfermedad metastásica o linfoma primario del SNC) podrían potencialmente causar múltiples lesiones hemorrágicas que se vuelven sintomáticas con la diseminación a lo largo del tiempo.

Debido al bajo registro de la enfermedad, no hay criterios estandarizados para la atención de esta, sin embargo, hay características típicas de la enfermedad que nuestra paciente llegó a presentar. Clínicamente, la paciente presentó cuadro de infección inespecífica del tracto respiratorio superior, que llega a presentarse en un 19% de los casos, y descrito típicamente de 1-20 días previos. Además de ello, la evolución clínica de la paciente fue hacia un deterioro neurológico rápido, llegando hasta el coma; asimismo, en los estudios de imagen presentó lesiones de sustancia blanca hemorrágicas subcorticales y corticales, de localización supratentorial e infratentorial. Aunque se dio tratamiento con inmunosupresión agresiva, el comienzo de este fue hasta siete días después del inicio de la sintomatología. Aún desconocemos los factores que pueden desempeñar un papel de importancia en el control de la enfermedad.

Tratamiento. Los glucocorticoides constituyen la terapia inmunosupresora aplicada con mayor frecuencia (hasta en un 97%), seguidos de la plasmaféresis (26%) y las inmunoglobulinas intravenosas (12%). También se ha descrito el uso de ciclofosfamida y rituximab.[9,18,19] En el caso de nuestra paciente se utilizó terapia inmunológica agresiva, iniciando con pulsos de metilprednisolona e inmunoglobulina. A su egreso se inició tratamiento con ciclofosfamida, aunque con poca respuesta neurológica. Este caso clínico nos habla de la alta morbilidad que puede tener la enfermedad a pesar de la terapia inmunológica agresiva.

La mortalidad global es significativa y varía del 46.5 hasta el 75%. En cuanto al pronóstico se ha reportado que el 14% de los pacientes se recuperó por completo, mientras que el 39.5% sobrevivió con deterioro neurológico leve a grave.[20]

Conclusiones

La leucoencefalitis hemorrágica aguda es una entidad infradiagnosticada que, debido a su alta mortalidad, muchas veces dificulta el diagnóstico oportuno, además de que presenta un pobre pronóstico. Sin embargo, es importante conocer las características clínicas típicas, puesto que muchas veces resulta un desafío diagnóstico. Debido a que se trata de una emergencia neurológica se debe instar a los médicos a realizar un rápido abordaje diagnóstico, y al pronto inicio de la terapia inmunosupresora. Se espera que en un futuro haya una mejoría en el tratamiento, que permita lograr una mejor evolución y disminución de la mortalidad, así como de las secuelas de la enfermedad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Grzonka P, Scholz MC, De Marchis GM, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S, Fladt J, Sutter R. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis: A Case and Systematic Review of the Literature. Front Neurol. 2020 Aug 20;11:899. doi: 10.3389/fneur.2020.00899.
2. Waak M, Malone S, Sinclair K, Phillips G, Bandodkar S, Wienholt L, Robertson T, Whitehead B, Trnka P, Kothur K, Dale RC. Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy: Pathological Features and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles. Pediatr Neurol. 2019;100:92-96. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.013
3. Francisci D, Sensini A, Fratini D, Moretti MV, Luchetta ML, Di Caro A, Stagni G, Baldelli F. Acute fatal necrotizing hemorrhagic encephalitis caused by Epstein-Barr virus in a young adult immunocompetent man. J Neurovirol. 2004;10(6):414-7. doi: 10.1080/13550280490521050.
4. Martins HM, Teixeira AL Jr, Lana-Peixoto MA; Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Acute hemorrhagic leukoencephalitis mimicking herpes simplex encephalitis: case report. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(1):139-43. doi: 10.1590/s0004-282x2004000100024.
5. Broderick L, Gandhi C, Mueller JL, Putnam CD, Shayan K, Giclas PC, Peterson KS, Aceves SS, Sheets RM, Peterson BM, Newbury RO, Hoffman HM, Bastian JF. Mutations of complement factor I and potential mechanisms of neuroinflammation in acute hemorrhagic leukoencephalitis. J Clin Immunol. 2013;33(1):162-71. doi: 10.1007/s10875-012-9767-z.
6. Robinson CA, Adiele RC, Tham M, Lucchinetti CF, Popescu BF. Early and widespread injury of astrocytes in the absence of demyelination in acute haemorrhagic leukoencephalitis. Acta Neuropathol Commun. (2014) 2:52. doi: 10.1186/2051-5960-2-52
7. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. J Autoimmun. 2014;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022.
8. Pfausler B, Engelhardt K, Kampfl A, Spiss H, Taferner E, Schmutzhard E. Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating Mycoplasma pneumoniae infection. Report of three cases and review of the literature. Eur J Neurol. 2002;9(1):93-6. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00350.x.
9. Meilof JF, Hijdra A, Vermeulen M. Successful recovery after high-dose intravenous methylprednisolone in acute hemorrhagic leukoencephalitis. J Neurol. 2001;248(10):898-9. doi: 10.1007/s004150170076.
10. Tanser SJ, Walker MB, Hilton DA. Acute haemorrhagic leucoencephalitis complicating sepsis. Anaesth Intensive Care. 2001;29(1):54-7.
11. Gibbs WN, Kreidie MA, Kim RC, Hasso AN. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: neuroimaging features and neuropathologic diagnosis. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(5):689-93.
12. Scolding N. Inflammatory demyelinating disease (II): syndromes and disorders related to multiple sclerosis. In: Scolding N, ed. Immunological and Inflammatory Disorders of the Central Nervous System. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999:74-92.
13. Bernarding J, Braun J, Koennecke H. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in a patient with acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). J Magn Reson Imaging. 2002;15:96-100.
14. Dale RC. Acute disseminated encephalomyelitis. Semin Pediatr Infect Dis. 2003;14(2):90-5. doi: 10.1053/spid.2003.127225.
15. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010.
16. Lee HY, Chang KH, Kim JH, Na DG, Kwon BJ, Lee KW, et al. Serial MR imaging findings of acute hemorrhagic leukoencephalitis: a case report. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26:1996-9.
17. Sureshbabu S, Babu R, Garg A, Peter S, Sobhana C, Mittal GK. Acute hemorrhagic leukoencephalitis unresponsive to aggressive immunosuppression. Clin Exp Neuroimmunol. 2017;2017:63-6.
18. Payne ET, Rutka JT, Ho TK, Halliday WC, Banwell BL. Treatment leading to dramatic recovery in acute hemorrhagic leukoencephalitis. J Child Neurol. 2007;22(1):109-13.
19. Ryan LJ, Bowman R, Zantek ND, Sherr G, Maxwell R, Clark HB, Mair DC. Use of therapeutic plasma exchange in the management of acute hemorrhagic leukoencephalitis: a case report and review of the literature. Transfusion. 2007;47(6):981-6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01227.
20. Nabi S, Badshah M, Ahmed S, Nomani AZ. Weston-Hurst syndrome: a rare fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). BMJ Case Rep. 2016.

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina. Reporte de caso

Severe rhabdomyolysis associated with atorvastatin. Case report

Jorge Medina-Romero[1a], Otoniel Toledo-Salinas[2b], Francisco Javier Reyes-Álvarez[1c], Saira Sanjuana Gómez-Flores[2d]

Resumen

Introducción: la dislipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de ateroesclerosis y cardiopatía isquémica. Las estatinas son fármacos seguros que forman parte del tratamiento de rutina en el paciente con infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, la rabdomiólisis asociada a mionecrosis severa por estatinas puede presentarse y las complicaciones asociadas como la lesión renal aguda incrementan la mortalidad. El objetivo principal de este artículo es reportar el caso de un paciente críticamente enfermo con IAM que presentó rabdomiólisis severa asociada a estatinas documentada con biopsia muscular.

Caso clínico: hombre de 54 años que presentó IAM, choque cardiogénico y paro cardiorrespiratorio, que ameritó reanimación cardiopulmonar, fibrinólisis y angiografía coronaria de rescate exitosa. Sin embargo, presentó rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina que requirió de suspensión del fármaco y soporte multiorgánico en una unidad de cuidados coronarios.

Conclusiones: la prevalencia de la rabdomiólisis asociada a estatinas es baja, sin embargo, la elevación tardía de la CPK por arriba de 10 veces su valor superior normal en aquellos pacientes con angiografía coronaria percutánea exitosa debe llamar la atención, generar un abordaje diagnóstico hacia causas adquiridas no traumáticas de rabdomiólisis y valorar la suspensión de estatinas.

Abstract

Background: Dyslipidemia is a risk factor for the development of atherosclerosis and ischemic heart disease. Statins are safe drugs that are part of the routine treatment in patients with Acute Myocardial Infarction (AMI), however, rhabdomyolysis associated with severe myonecrosis due to statins can occur and associated complications such as acute kidney injury increase mortality. The main objective of this article is to report the case of a critically ill patient with AMI who presented severe statin-associated rhabdomyolysis documented with muscle biopsy.

Description of the case: A 54-year-old man who presented with AMI, cardiogenic shock, and cardiorespiratory arrest requiring cardiopulmonary resuscitation, fibrinolysis, and successful salvage coronary angiography. However, he presented severe rhabdomyolysis associated with atorvastatin that required suspension of the drug and multi-organ support in a Coronary Care Unit.

Conclusions: The prevalence of statin-associated rhabdomyolysis is low, however, the late elevation of CPK above 10 times its upper normal value in those patients with successful percutaneous coronary angiography should promptly draw attention, generate a diagnostic approach towards non-traumatic acquired causes of rhabdomyolysis and assess the suspension of statins.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Cardiología. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2425-1264[a], 0000-0003-1459-4527[b], 0000-0003-0564-7287[c], 0000-0002-3820-1938[d]

Palabras clave
Rabdomiólisis
Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas
Infarto del Miocardio

Keywords
Rhabdomyolysis
Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors
Myocardial Infarction

Fecha de recibido: 23/072022

Fecha de aceptado: 10/08/2022

Comunicación con:
Otoniel Toledo Salinas
otoniel_toledo@live.com.mx
55 3507 7210

Cómo citar este artículo: Medina-Romero J, Toledo-Salinas O, Reyes-Álvarez FJ, Gómez-Flores SS. Rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):245-50.

Introducción

La dislipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de ateroesclerosis y para la aparición de cardiopatía isquémica. El colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es la fracción más asociada a la presentación temprana del infarto agudo de miocardio (IAM).[1] Las estatinas son fármacos que forman parte del tratamiento de rutina en el paciente con IAM, ya que además de reducir la concentración de LDL-C cuentan con efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, antioxidantes y estabilizadores de la placa trombótica que disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores.[2] El tamaño del efecto terapéutico depende del uso de estatinas en dosis de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg por día) tan pronto como sea posible después de un IAM.[3] Las estatinas son fármacos seguros, sin embargo, la rabdomiólisis asociada a mionecrosis severa es un evento raro pero letal que afecta al 0.1% de los pacientes (0.3-13.5 casos por cada 1,000,000 de prescripciones de estatinas).[4,5]

La rabdomiólisis severa es un síndrome que se caracteriza por la marcada elevación de la creatinina fosfocinasa plasmática (CPK, por sus siglas en inglés), mialgia y mioglubinuria, que precipita el desarrollo de lesión renal aguda (LRA); la mortalidad en aquellos pacientes con LRA es del 24.8%.[6]

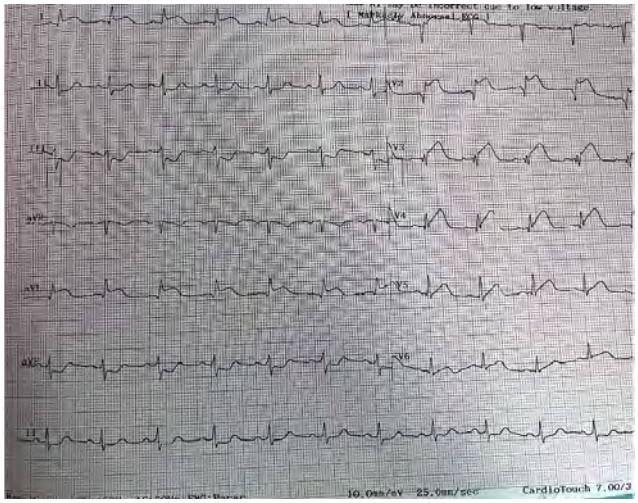
El objetivo principal de este artículo es reportar el caso de un paciente con IAM que presentó rabdomiólisis severa asociada a estatinas y que fue documentada con biopsia muscular.

Caso clínico

Hombre de 54 años que presentó síndrome coronario agudo, el cual ameritó el manejo avanzado de la vía aérea a su llegada a urgencias (figura 1) con suministro de tenecteplase a 0.5 mg/kg con tiempo de isquemia de 1 hora y 40 minutos, sin reperfusión.

El paciente presentó dos episodios de taquiarritmias sin pulso que ameritaron tres eventos de desfibrilación de 200 J, reanimación cardiopulmonar avanzada y amiodarona 300 mg por vía intravenosa para el retorno de la circulación espontánea. El tiempo acumulado de paro cardiorrespiratorio aproximado fue de 11 minutos. En la angiografía coronaria de rescate se colocó un *stent* medicado a la descendente anterior y un *stent* no medicado a la primera diagonal, flujo final TIMI 3, Blush 3. El paciente ingresó a la unidad de cuidados coronarios (UCC) con sedación profunda, ventilación mecánica, choque cardiogénico y puntaje SOFA de 7 puntos.

Figura 1 Electrocardiograma de 12 derivaciones al ingreso a la unidad coronaria. Ritmo sinusal con desnivel positivo del segmento ST en derivaciones DI, aVL y V1-V6

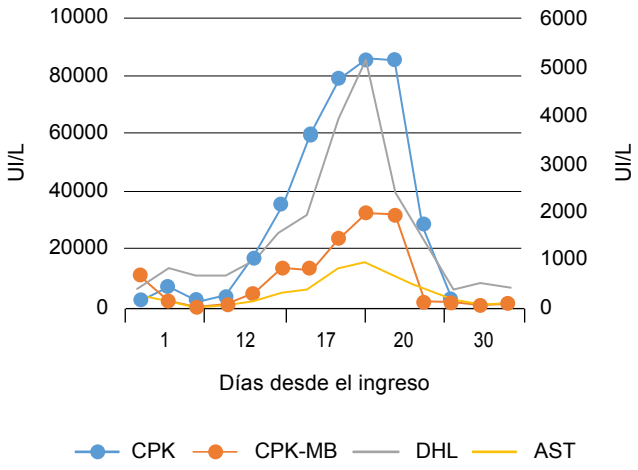


El paciente fue extubado a los 6 días de su ingreso, sin embargo, presentó delirio postextubación, estridor y neumotórax iatrogénico, que ameritó colocación de sonda endopleural y reintubación a las 48 horas. Durante ese periodo recibió fármacos asociados a miositis, como haloperidol (5 mg) por vía intravenosa en dosis intermitente (acumulado 30 mg), olanzapina (acumulado 20 mg) e hidrocortisona (200 mg). Posterior a la reintubación el paciente desarrolló choque séptico, por lo que se le dio tratamiento de soporte y se inició con vancomicina y meropenem a dosis plenas (con posterior ajuste a función renal) durante seis días como tratamiento de neumonía nosocomial. Se continuó la atorvastatina vía enteral a dosis de 80 mg cada 24 horas y se detectó elevación del nivel sérico de la creatina fosfocinasa (CPK) que superó 10 veces su límite superior normal a los dos días de la reintubación (10 días después del ingreso a la UCC), alcanzando su pico máximo a los cinco días (momento en que se suspendió la atorvastatina) y teniendo una meseta de tres días más. El tiempo total de uso de la atorvastatina (80 mg cada 24 horas) fue de 15 días (figura 2).

La LRA KDIGO 3 oligúrica alcanzó su máximo nivel de azoados ocho días después de la reintubación (figura 3a y 3b).

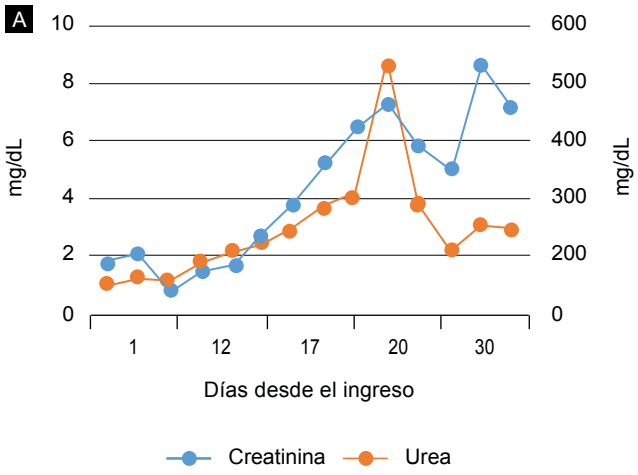
Se realizó la colocación de catéter para hemodiálisis, se otorgaron dos sesiones intermitentes y la extubación fue exitosa a los seis días del inicio de la terapia de reemplazo renal. Se realizó biopsia de músculo deltoides derecho en el pico máximo de elevación de enzimas musculares (figura 4) y, finalmente, el paciente egresó tres días después a sala general de hospitalización.

Figura 2 Evolución de los niveles séricos de las enzimas musculares

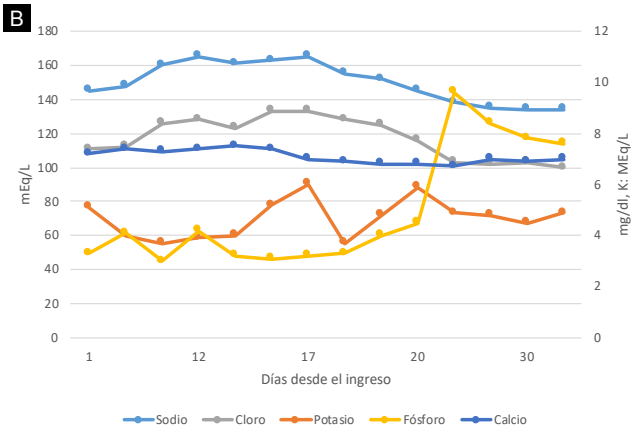


CPK: Creatinfosfocinasa; CPK-MB: Fracción MB de la CPK; DHL: Deshidrogenasa láctica; AST: Aspartato aminotransferasa

Figura 3 Biomarcadores de lesión renal y electrolitos séricos

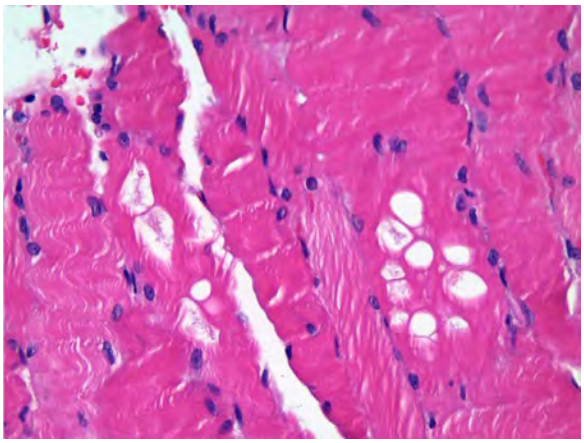


A. Evolución de los niveles séricos de los biomarcadores de lesión renal



B. Evolución de los niveles séricos de electrolitos

Figura 4 Imagen histopatológica de biopsia de músculo deltoides derecho del paciente (tinción hematoxilina-eosina, 400x)



Miopatía vacuolar, necrosis y regeneración de fibras sin evidencia de características infiltrativas o autoinmunes
Fuente: Dra. Magdalena Sánchez Uribe

Discusión

Realizamos una exploración de los términos MeSH "*Rhabdomyolysis*", "*Atorvastatin*" y "*Myocardial Infarction*" en PubMed durante el mes de junio del 2022, encontrando solo seis reportes de caso. Hasta donde sabemos, a nivel nacional solo se han reportado dos casos: un caso similar al nuestro con desenlace fatal[7] y otro que no alcanzó el nivel de rabdomiólisis ni la gravedad del cuadro clínico que aquí documentamos[8] (anexo).

La atorvastatina es un fármaco que forma parte del grupo de las estatinas, las cuales fueron descubiertas en 1976 e inhiben la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A o β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sobre el mevalonato como paso limitante en la síntesis de colesterol.[9] Las estatinas cuentan con efectos pleiotrópicos, antiinflamatorios, antitrombóticos e inmunomoduladores sobre la función endotelial y las vías de inflamación, sin embargo, su efecto en los dolicoles, la producción de la coenzima Q[10] y de ubiquinonas tiene un gran efecto deletéreo sobre la producción de energía por la célula muscular.[10]

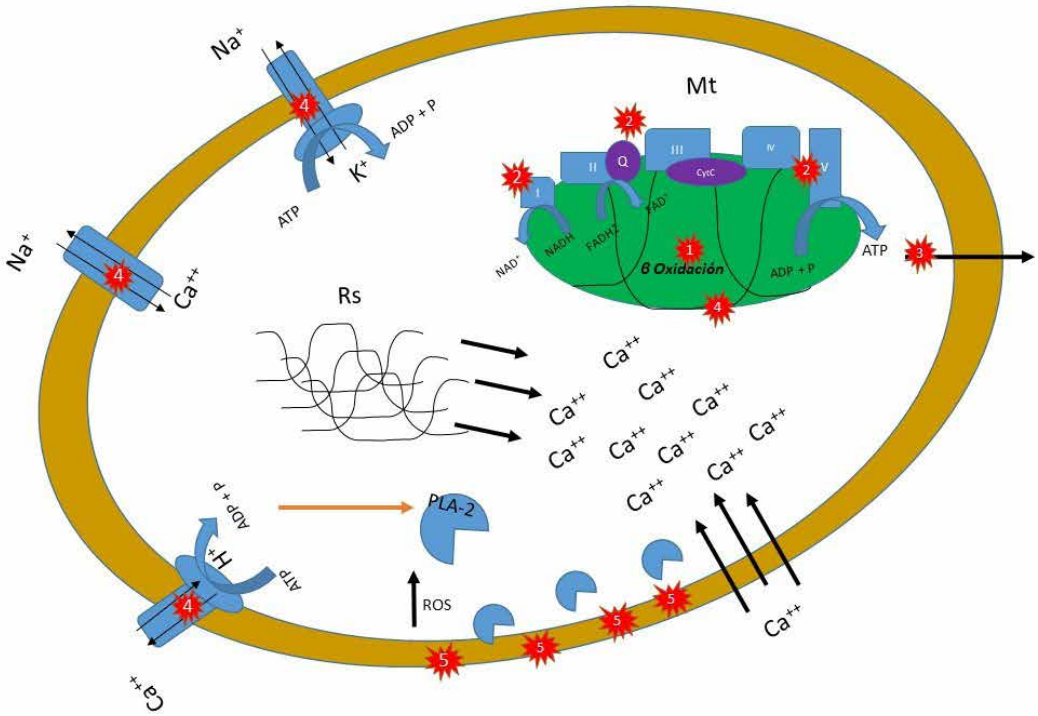
La eficacia del uso de estatinas en dosis altas y a largo plazo en el contexto del infarto agudo de miocardio como prevención secundaria de eventos cardiovasculares se encuentra ampliamente demostrado con nivel de evidencia científica IA.[11,12] El perfil de seguridad de las estatinas ha sido evaluado en ensayos clínicos que reportan diferencia mínima (1 al 2%) en la frecuencia de los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS, por sus siglas en inglés) entre los grupos de intervención y placebo;[13] sin

embargo, algunos estudios observacionales reportaron una frecuencia de SAMS (asintomático, mialgia, miositis, rabdomiólisis) del 10 al 29% en aquellos pacientes que usan estos fármacos.[14]

La rabdomiólisis puede clasificarse de acuerdo a su etiología en *adquiridas* (de origen traumático o no traumático) y *hereditarias*, por lo que realizamos un amplio abordaje diagnóstico que descartó por su naturaleza clínica, motivo de ingreso a la UCC, resultados paraclínicos y tiempo de evolución de acuerdo a la vida media de las enzimas (elevación > 10 veces su límite superior normal más de 10 días después de la reanimación cardiopulmonar y el IAM), así como aquellas causas de origen hereditario, traumático, isquémico (coronario y musculoesquelético), convulsivo y mionecrótico (sepsis de tejidos blandos), entre otras (hipertermia, electrolíticas, endocrinopatías, interacción farmacológica). Finalmente, elegimos la atorvastatina como la opción etiológica más plausible, la cual, al ser suspendida y en combinación con la hemodiálisis, permitió el descenso abrupto del nivel sérico de enzimas musculares.[15] La rabdomiólisis por estatinas es infrecuente (1:10,000) y se define como la elevación > 10 veces el límite normal de la enzima CPK en sangre asociada a la elevación de creatinina sérica (disfunción renal por depleción de volumen intravascular, depósito de mioglobina y cristales de ácido úrico, especies reactantes de oxígeno y peroxidación lipídica).[16] Algunos de los mecanismos moleculares por los cuales las estatinas generan rabdomiólisis ya fueron mencionados previamente y se amplía su explicación en la figura 5.

La electromiografía es de poca utilidad para realizar el diagnóstico de SAMS,[17] mientras que la biopsia muscular solo es necesaria en aquellos casos atípicos y/o con rabdomiólisis severa persistente, la patología muscular no es específica y se reporta como necrosis, degeneración-regeneración de fibras e infiltración fagocíticas, en algunos casos puede observarse vacuolas llenas de lípidos, fibras rojas irregulares y acumulaciones-fisuras subsarcolémicas por ruptura de los túbulos en T.[18,19]

Figura 5 Mecanismos de daño celular asociado a estatinas



1. Inhibición de la enzima HMG-CoA con disminución de la síntesis de mevalonato, farnesil-pirofosfato que genera disminución de la síntesis proteica, alteración de la señalización intracelular y de expresión de genes de supervivencia celular. 2. Disminución de la síntesis de proteínas de la cadena mitocondrial de transporte de electrones (ubiquinona y coenzima Q). 3. Disminución de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). 4. Disminución en la síntesis de colesterol que genera inestabilidad de la membrana y de los canales iónicos, daño mitocondrial y autofagia. 5. Activación de fosfolipasa A2 (PLA-2), destrucción de la membrana celular y de los organelos, liberación de mediadores inflamatorios y especies reactantes de oxígeno (ROS). 6. Inestabilidad de los transportadores transmembrana de calcio y de los receptores de rianodina del retículo sarcoplásmico que resulta en acumulación intracelular de calcio y citotoxicidad
Fuente: elaboración propia

El tratamiento de la rabdomiólisis severa se realiza mediante la corrección de la causa, el empleo de líquidos intravenosos, corrección de anormalidades electrolíticas, alcalinización urinaria con bicarbonato, administración de manitol y la terapia de sustitución renal en aquellos casos refractarios al tratamiento.[20]

Conclusiones

La prevalencia de la rabdomiólisis asociada a estatinas es baja, sin embargo, en aquellos pacientes con IAM y angiografía coronaria percutánea exitosa que presentan un incremento persistente de la CPK por encima de 10 veces su valor superior normal, se recomienda suspender las estatinas, iniciar un rápido abordaje diagnóstico de rabdomiólisis y establecer el tratamiento encaminado a prevenir la lesión renal aguda o evitar su progresión.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Magdalena Sánchez Uribe, especialista en Anatomía Patológica, por su apoyo en el otorgamiento de las imágenes histopatológicas.

Agradecemos al jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios, Dr. Ernesto García Hernández, por las facilidades otorgadas para la recolección de los datos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Bødtker H, Gunnersen S, Adelborg K, Kulenovic I, Kanstrup H, Falk E, et al. Association between lipid fractions and age of first myocardial infarction. Scand Cardiovasc J. 2020;54(6): 346-351.
2. Han X, Zhang Y, Yin L, et al. Statin in the treatment of patients with myocardial infarction: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(12):e0167.
3. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2014;113:1753.
4. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA. 2004;292 (21):2585.
5. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. Am J Cardiol. 2006;97(8A):32C-43C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.008.
6. Yang J, Zhou J, Wang X, Wang S, Tang Y, Yang L. Risk factors for severe acute kidney injury among patients with rhabdomyolysis. BMC Nephrol. 2020;21:498.
7. Delgado-Leal L, Álvarez-Camarena B, de la Cruz-Valdivia JM, Hernández-Godínez E, Ramírez-Salazar A. Rabdomiólisis por estatinas: Reporte de un caso fatal y revisión de la literatura. Rev Mex Cardiol. 2012;23(1):27-32.
8. Olmedo-Alcántara AI, Cobo-Abreu C, Espinoza-Vázquez BJ, Carrillo-Esper R, Fabián-San Miguel MG. Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex. 2011;27(6):621-623.
9. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. Med Clin (Barc). 2018;150(10):398-402.
10. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2231-7.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39 (2):119-177.
12. Corbett SJ, Ftouh S, Lewis S, Lovibond K; Guideline Committee. Acute coronary syndromes: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2021;372:m4760.
13. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016;388(10059):2532-2561.
14. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. J Clin Lipidol. 2012;6:208-215.
15. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Crit Care. 2016;20(1):135.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36(17):1012-22.
17. Abdulrazaq M, Hamdan F, Al-Tameemi W. Electrophysiologic and clinico-pathologic characteristics of statin-induced muscle injury. Iran J Basic Med Sci. 2015;18(8):737-44.
18. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ. 2008; 337:a2286.
19. Meng L, Lu Y, Zhang W, Wang Z, Lyu H, Yuan Y. The clinical and muscular pathological features of statin-induced myopathy. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2015;54(8):716-20.
20. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Ochsner J. 2015;15(1):58-69.

Anexo Casos clínicos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Descripción del caso
México	2011	Desconocido	66 años	IAM en tratamiento con bezafibrato (800 mg al día) y atorvastatina (20 mg al día), rabdomiólisis, CPK máxima: 4160 UI/L, lesión renal aguda, hemodiálisis intermitente, presentó mejoría
México	2012	Mujer	70 años	IAM en tratamiento con simvastatina (80 mg), CPK máxima: 44,760 UI/L, hemodiálisis, paciente crítico, falleció
Qatar	2018	Hombre	67 años	Cardiopatía isquémica crónica, atorvastatina (40 mg), CPK máxima: 26,774 UI/L, hepatitis aguda y lesión renal aguda, hemodiálisis, falleció
EUA	2015	Mujer	62 años	Cardiopatía isquémica crónica, atorvastatina (80 mg), CPK: 5270 UI/L, sin disfunción orgánica, presentó mejoría
India	2011	Hombre	54 años	Infarto agudo de miocardio, CPK: 21,025 UI/L, diálisis peritoneal, paciente crítico, falleció
EUA	2017	Hombre	91 años	Infarto antiguo, atorvastatina (80 mg), CPK: 13,050 UI/L, lesión rena aguda sin terapia de sustitución renal, presentó mejoría

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 2

Síndrome autoinmunitario inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Case report

Sergio Ignacio Moreno-Urbina[1a], Carla Paola Gameros-Palma[2b], Jorge Gaspar Ramos-Estrada[3c], Alberto Hiracheta-Torres[4d]

Resumen

Introducción: la aplicación de sustancias con fines estéticos de forma indiscriminada, como es el caso de la silicona en los implantes mamarios, lleva a la producción de signos locales comunes como: inflamación, irregularidad en la piel, edema, eritema, neoformaciones vasculares y úlceras, que pueden evolucionar a síntomas generales como la fiebre, astenia, adinamia, artralgias o a activar, de manera anómala, el sistema inmunitario, causando la aparición de enfermedades autoinmunitarias. A este conjunto de signos y síntomas se le denomina síndrome autoinmunitario/inflamatorio inducido por adyuvantes.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer de 50 años con antecedente de implantes mamarios a base de silicona que desarrolla, de manera espontánea, una coagulopatía hemorrágica, se documenta hemofilia tipo A adquirida, es decir, autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación. Gracias al trabajo de un equipo multidisciplinario se consigue diagnosticar y tratar de manera exitosa a la paciente con agentes de puente, remoción de los implantes y manejo de los síntomas asociados.

Conclusión: se reconoce la importancia de conocer la patología que, si bien es rara, cuando se presenta tiene alta tasa de mortalidad si no se diagnostica y trata a tiempo.

Abstract

Background: The indiscriminate application of substances for aesthetic purposes, such as silicone in breast implants, leads to the production of common local signs such as inflammation, skin irregularities, edema, erythema, vascular neoformations, and ulcers, which can evolve into general symptoms such as fever, asthenia, weakness, arthralgia or activate the immune system abnormally, causing the appearance of autoimmune diseases. This set of signs and symptoms is called adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome.

Clinical case: We present the case of a 50-year-old woman with a history of silicone-based breast implants who spontaneously developed a hemorrhagic coagulopathy, type A acquired hemophilia was documented, that is, autoantibodies against coagulation factor VIII. Thanks to the work of a multidisciplinary team, it is possible to successfully diagnose and treat the patient with bridging agents, implant removal and management of associated symptoms.

Conclusion: The importance of knowing the pathology is recognized, which, although it is rare, when it occurs has a high mortality rate if it is not diagnosed and treated on time.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Servicio de Hematología. Chihuahua, Chihuahua, México
[2]Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Departamento de Medicina. Chihuahua, Chihuahua, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Servicio de Reumatología. Chihuahua, Chihuahua, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Chihuahua, Chihuahua, México

ORCID: 0000-0003-1164-4963[a], 0000-0002-1547-2233[b], 0000-0003-3356-944X[c], 0000-0003-3917-4289[d]

Palabras clave
Hemofilia A
Implantes de Mama
Enfermedades Autoinmunes

Keywords
Hemophilia A
Breast Implants
Autoimmune Diseases

Fecha de recibido: 14/04/2022

Fecha de aceptado: 05/09/2022

Comunicación con:
Sergio Ignacio Moreno Urbina
semoreno@uach.mx
61 4561 8645

Cómo citar este artículo: Moreno-Urbina SI, Gameros-Palma CP, Ramos-Estrada JG, Hiracheta-Torres A. Síndrome autoinmunitario inflamatorio inducido por adyuvantes. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):251-5.

Introducción

La aplicación de sustancias con fines estéticos de forma indiscriminada, como es el caso de la silicona en los implantes mamarios, lleva a la producción de signos locales comunes, como inflamación, irregularidades en la piel, edema, eritema, neoformaciones vasculares y úlceras. Esto puede evolucionar a síntomas generales como fiebre, astenia, adinamia, artralgias o a la activación de manera anómala del sistema inmunitario, causando la aparición de enfermedades autoinmunitarias. A este conjunto de signos y síntomas se le denomina *síndrome autoinmunitario/inflamatorio inducido por adyuvantes* (ASIA, por sus siglas en inglés), término acuñado por Shoenfeld y Agmon Levin en 2011.[1, 2]

Las enfermedades autoinmunitarias más comunes asociadas a este síndrome son la artritis reumatoide, la esclerodermia, el lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes; sin embargo aquí se presenta un caso de hemofilia A grave adquirida como parte del síndrome de ASIA, la cual se presenta con la aparición de autoanticuerpos del tipo IgG4 contra el factor VIII o IX, causando su inhibición y provocando cuadros hemorrágicos en pacientes sin coagulopatía previa, siendo el factor VIII el blanco más frecuente de los anticuerpos, que en ocasiones puede aparecer de forma espontánea o asociado a enfermedades.[3,4]

La información e identificación del síndrome ASIA nos permite prevenir, diagnosticar y tratar a los pacientes que se encuentran con mayor riesgo de presentar cuadros de enfermedades autoinmunitarias, las cuales pueden llegar hacer reversibles siempre y cuando su tratamiento sea oportuno.[5,6,7]

Caso clínico

Se trata de una paciente mujer de 51 años de edad con antecedentes de importancia alérgica a nitrofurantoína y fenazopiridina, portadora de implantes mamarios desde el 2010, que manifestó pénfigo ampolloso en el 2015 (diagnóstico por biopsia) y aparente diagnóstico de hemofilia adquirida en el 2016, con la presencia de equimosis espontánea en brazos y piernas, gonalgia intermitente no inflamatoria, acompañada de mialgias de miembros superiores e inferiores y hemorragias prolongadas sin petequias, así como cuadro doloroso en fosa ilíaca izquierda, resultado de hemorragia renal izquierda con derrame pleural ipsilateral.

Acude al servicio de urgencias el 22 de septiembre del 2020 por síndrome hemorragíparo en mama derecha, el cual inició con aumento de volumen y alteración de la consistencia de mama derecha, causando un desplazamiento hacia la línea media, sin manejo médico. Posteriormente presentó habones con eritema alrededor de la areola, aproximadamente de 5 mm de diámetro, dolorosos, hipersensibilidad, no prurito, presentando salida de contenido hemático espontáneo. A la exploración física se encuentra mama derecha con crecimiento evidente, desviación lateral del pezón, salida hemática de zona infraalveolar medial, concluyendo en contractura capsular grado IV de Baker de mama derecha y grado I de la mama izquierda. Se trató con antibioticoterapia y factor VIII en el servicio de urgencias, sin mejoría.

Posteriormente, ingresó a cargo del servicio de hematología por la sospecha de coagulopatía, al contar con franca prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) de 107.4 segundos (testigo 27.6 s) y TP 14 s (testigo 11.8 s). repitiendo el estudio con TTPa > 180 s, y correcciones-diluciones de coagulación resultando en *no corrección*, continuando con la toma de muestra de plasma para método de Bethesda, así como el cambió del tratamiento a factor VIIa (NovoSeven) a dosis de 5 mg cada tres horas por vía intravenosa (IV). Dadas estas características se sospechó de hemofilia adquirida, siendo confirmada con el resultado de 30,000 unidades de Bethesda, alta respuesta.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC), la cual evidenció un hematoma en el implante de la mama derecha, respetando su cápsula (figura 1). Por dicha razón se tuvo contacto con el servicio de cirugía plástica para el retiro de ambos implantes mamarios.

Se programó a la paciente para ser ingresada a quirófano el día 28 de septiembre del 2020 a las 16:00 horas, se realizó capsulectomía bilateral, obteniendo un hematoma intracapsular de 320 mL (figura 2), así como la inspección macroscópica patológica de la capsula afectada. El procedimiento concluyó exitosamente.

Figura 1 En la TAC se puede observar la capsula del implante de la mama derecha (A) engrosada en comparación con el del lado izquierdo, así como la presencia de hematoma intracapsular de aproximadamente 320 mL (B). Contenido de silicona (C)

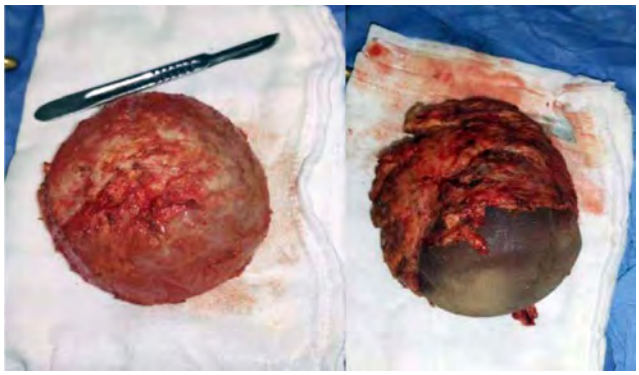


Figura 2 Gran engrosamiento y crecimiento irregular de la cápsula que envuelve el implante mamario derecho comparado con el de la mama izquierda que es delgada y uniforme

Previo al procedimiento quirúrgico antes descrito se llevó a cabo el control de hemostasia por parte del servicio de hematología, utilizando factor VIIa (NovoSeven) con una dosis (70-90 mcg/kg/cada 3 horas) respecto al peso (70 kg), correspondiendo a 5 mg cada 3 horas durante 7 días, logrando hemostasia adecuada. Posterior a la cirugía (72 horas) se indicó rituximab semanal (600 mg por cuatro dosis); el día 3 de octubre del 2020 se sustituyó el factor VIIa por ácido tranexámico (650 mg cada 8 horas por vía oral) para un control hemostásico completo y para el manejo ambulatorio de la paciente, por lo que se decidió su egreso, cumpliendo una estancia intrahospitalaria de 12 días y continuando, posteriormente, el 9 de diciembre del 2020 con deflazacort (30 mg/día) por parte del servicio de reumatología. En el cuadro I se observan los resultados de las pruebas laboratoriales por cronología.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, niega la presencia de episodios hemorrágicos y reporta la mejoría clínica de los eventos inflamatorios musculares y articulares, la cicatriz del evento quirúrgico se encuentra sin problemas hemostáticos.

El resultado histopatológico realizado a la cápsula de implante mamario derecho, con tejido fibroadiposo y

Cuadro I Resultados de pruebas laboratoriales por cronología

	20/09/20	24/09/20	30/09/20	19/11/20	31/12/20
Hemoglobina	10.7 g/L				
Hematocrito	32.8%				
Leucocitos	15,000/mL				
Neutrófilos	11,200/mL				
Linfocitos	2,800/mL				
Plaquetas	572,000				
TTPa	107.4 s	> 180 s			104.5 s
TP	14 s				
%FVIII	< 1%				
Fibrinógeno		545mg/dL			482 mg/dL
ALT	8.09 UI/L				
AST	10.76 UI/L				
BT	0.3 mg/dL				
BI	0.1 mg/dL				
BD	0.13 mg/dL				
Creatinina	0.67 mg/dL				
DHL	372 UI/L				
FA	203.27 UI/L				
TSH	2.5 mUI/L				
Prueba Bethesda			30,000 UI Bethesda		
Ab B2GLPI (G, A, y M)				Negativos	
Ab ACL (G y M)				Negativos	
ANAs				1:80 (Patrón moteado grueso)	
AntiDNA				Negativo	

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada; TP: Tiempo de protrombina; %FVIII: Porcentaje de actividad del Factor VIII; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BT: Bilirrubina total; BI: Bilirrubina indirecta; BD: Bilirrubina directa; DHL: Deshidrogenasa láctica; FA: Fosfatasa alcalina; TSH: Hormona estimulante de tiroides; Ab B2GLPI: Anticuerpos contra B2-Glicoproteina; Ab ACL: Anticuerpos Anticardiolipina; ANAs: Anticuerpos antinucleares

fibroconectivo maduro permitió identificar un prominente infiltrado inflamatorio mixto (agudo y crónico) transmural, acompañado de escasas células gigantes múltinucleadas de tipo cuerpo extraño (figura 3), mientras que la cápsula del implante mamario izquierdo presentaba discreto infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

Discusión

El caso antes expuesto pone de manifiesto el inicio insidioso de las enfermedades autoinmunes, así como la ausente sospecha por parte del personal de atención primaria, donde la paciente ya había sido valorada previamente.[8,9,10] Si bien la principal causa de prolongación del TTPa es una hemofila congénita, es importante pensar en el escenario clínico (paciente femenina en la sexta decada de la vida con un síndrome hemorragíparo) y, sobre todo, hacer hincapie en los antecedentes de las prótesis mamarias y las probables enfermedades autoinmunes mal abordadas.

Si bien es cierto que en el último coagulograma el TTPa aún no se corrige, recordemos que al principio no coagulaba y que la clínica, como siempre, madre de toda la Medicina, es la que debe guiarnos en el manejo de los pacientes y en este caso ya no se han presentado episodios hemorrágicos. Si bien al administrar rituximab, junto con esteroides con fines inmunosupresores, hemos logrado controlar parcialmente los síntomas, aún persisten los inflamatorios sistémicos. Por otra parte, investigando con el servicio de cirugía plástica y reconstructiva, nos comentan que, si bien las prótesis han ido cambiando y mejorando con el tiempo, a la fecha todas se basan en el mismo compuesto de silicona.

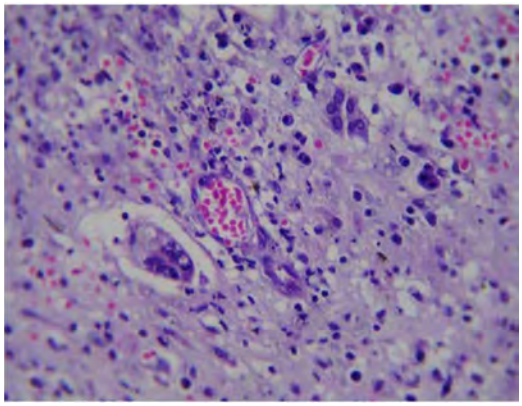


Figura 3 Imagen histológica de la muestra patológica del tejido mamario (mama derecha)

Conclusiones

Después del trabajo interdisciplinario de los servicios de hematología, reumatología y cirugía plástica, se diagnosticó a la paciente con síndrome de ASIA, ya que cumple con los criterios diagnósticos del síndrome de inflamatorio inducido por adyuvantes, como son: presencia de los criterios mayores de exposición a estimulante externo (silicona) antes de las manifestaciones clínicas: mialgias, artralgias, mejoría después de la eliminación del agente estimulante, hallazgos típicos en la biopsia del tejido afectado (infamación granulomatosa, presencia de células gigantes por la exposición de cuerpo extraño), y como criterios menores: aparición de enfermedades autoinmunitarias (pénfigo ampolloso y hemofilia adquirida).[11] En casos anteriores no se tenía conocimiento acerca de las manifestaciones hematológicas asociadas al síndrome de ASIA, siendo el primer reporte de caso en el que se documenta. Otro de los puntos a resaltar del caso es la importancia del trabajo multidisciplinario para un diagnóstico preciso y la plena comunicación del equipo de salud a cargo de un paciente. El hecho de tener antecedentes familiares o predisposición genética a desarrollar este tipo de síndrome es un aspecto de gran interés, susceptible de desarrollar en el futuro, para poder seleccionar de mejor manera a los pacientes candidatos a dicha terapia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Carbón AMT, Jaramillo MAO, Ruiz DAP. Sustancias adyuvantes y síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes. Presentación de un caso. Panor Cuba Salud. 25 de octubre de 2019;15(1 (40)):59-64.
2. Poucel-Sánchez-Medal F, Salomón CMC, Villalpando EV, Salgado JEG. Riego de enferemdades del tejido conectivo en pacientes con implantes mamarios de silicón. Cir Plástica. 2014; 24(2):101-105.
3. Arias S, Fonsalía V, Casavieja G, Ruiz Díaz E, Chapper C, Magariños A. Inhibidor adquirido del factor VIII en paciente no hemofílico: Caso clínico y actualización. Rev Médica Urug. Diciembre de 2006;22(4):305-10.
4. Duboscq C, Ceresetto JM, Arias M, Forastiero R. Detección de inhibidor adquirido específico de factor VIII. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2016;50(2):223-232.
5. Torres-Ruíz JJ, Martín-Nares E, López-Íñiguez A . Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Rev Med MD. 2016;7.8(3):170-181.

6. Síndrome ASIA: prótesis mamarias y enfermedad de Still. Medicina Buenos Aires. 2017;77(5).
7. Health C for D and R. Breast Implants. FDA; 2021. Disponible en: https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/breast-implants.
8. Majluf A, García J. Hemofilia adquirida. Permanyer: Ciudad de México; 2020.
9. Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Tezanos-Pinto M. Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII). Rev Medicina (B. Aires). 2015;75(4):231-238.
10. Giangrande P. Hemofilia Adquirida. Federación mundial de hemofilia: Quebéc, Canada; 2012.
11. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. Autoimmun Rev. 2018;17(12):1259-64.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Seguridad y Solidaridad Social

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación en Salud
Coordinación de Investigación en Salud