



Supervivencia del trasplante hematopoyético con donante idéntico y donante haploidéntico

Marco Alejandro Jiménez-Ochoa *et al.*

Aportaciones originales

**Perfil clínico-radiológico de la neuropatía
craneal múltiple y factores de recurrencia**
Alejandra Martínez-Vázquez *et al.*

**Disfunción tiroidea oculta en pacientes
ambulatorios con cirrosis hepática**
Nayeli Ortiz-Olvera *et al.*

**Evaluación de complicaciones y estado
libre de litos en nefrolitotomía percutánea**
Jorge Moreno-Palacios *et al.*

Artículos de opinión

**Medicina traslacional en dermatología:
experiencia en un hospital de tercer nivel**
Elizabeth Michel Ortega-Rocha *et al.*



DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Hermilo Domínguez Zárate

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

**TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD**

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Rodolfo Rivas Ruiz

EDITORES EMÉRITOS

Guillermo Fajardo Ortíz
Juan Manuel Saucedo García

EDITORIA

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

EDITORES ASOCIADOS

Eduardo Ferat Osorio
María del Rosario Niebla Fuentes
José Moreno Rodríguez
Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte
Aidé Pérez Holguín
Victor Saúl Vital Reyes
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 Geriátria
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

DOCUMENTALISTA EDITORIAL

Omar Chávez Martínez

ASESORÍA BIBLIOGRÁFICA

Citlali Betsabe Rivera Contreras
Lissette Gómez Rivera
Rosa Isela Avila Malpica

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: 04-2023-062115195400-102, 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. 2024;62 Supl 2.

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: Grúa subiendo a Ocelote a camión para ser trasladado

Técnica: Fotografía

Autor: Alejandro Moctezuma Paz

Editorial

Editorial

e6284

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI: 60 años a la vanguardia de la medicina en México

21st National Medical Center's Specialties Hospital: 60 years at the forefront of medicine in Mexico

Natividad Neri-Muñoz

Cartas al editor

Letters to the editor

e5607

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI: 60 años de vanguardia en la medicina mexicana

The Specialties Hospital of the 21st Century National Medical Center: 60 trailblazing years in Mexican medicine

Francisco José Avelar-Garnica

Aportaciones originales

Original contributions

e5569

Supervivencia del trasplante hematopoyético con donante idéntico y donante haploidéntico

Survival after hematopoietic stem cell transplantation with identical and haploidentical donors

Marco Alejandro Jiménez-Ochoa,

María Margarita Contreras-Serratos,

Martha Leticia González-Bautista,

Constantino López-Macías, Lourdes Andrea

Arriaga-Pizano, Miriam Elizabeth Aguilar-

Márquez

e5583

Perfil clínico-radiológico de la neuropatía craneal múltiple y factores de recurrencia

Radiological clinical profile of multiple cranial neuropathy and recurrence risk factors

Alejandra Martínez-Vázquez,

Ricardo Jorge García-Bermúdez,

Julián Alberto Hernández-Domínguez,

José Alfredo Sierra-Ramírez

e5595

Manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19

Gastrointestinal manifestations and liver disorders in patients with COVID-19

Elmer Vázquez-Cruz, Jorge Alonso Garay-

Ortega, Aleida Bautista-Santos,

Rosalba Moreno-Alcántar

e5623

Factores predictivos de MASLD en diabetes tipo 2: estudio de seguimiento de un año

Predictive factors for MASLD in type 2 diabetes: 1 year follow-up study

Niels H. Wachter, Rita A. Gómez-Díaz,

Adriana L. Valdez-González,

Ximena Duque-López, Segundo Morán-

Villota, Rafael Mondragón-González,

Miguel Cruz-López, Víctor H. Borja-Aburto



e5575

Disfunción tiroidea oculta en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática

Occult thyroid dysfunction in outpatients with liver cirrhosis

Nayeli Ortiz-Olvera, Araceli Muñoz-Bautista, Mario Molina-Ayala, Rita A. Gómez-Díaz, Segundo Morán-Villota

e5563

Evaluación de complicaciones y estado libre de litos en nefrolitotomía percutánea

Assessment of complications and stone free status in percutaneous nephrolithotomy

Jorge Moreno-Palacios, Efraín Maldonado-Alcaraz, Rodolfo Rivas-Ruiz, Romina Vega-Hermosillo, Virgilio Augusto López-Sámano

Artículo de opinión

Opinion articles

e5596

Medicina traslacional en dermatología: experiencia en un hospital de tercer nivel

Translational medicine in dermatology: experience in a third-level hospital

Elizabeth Michel Ortega-Rocha, Brenda Hernández-Rico, Laura Cecilia Bonifaz-Alfonzo, Alicia Lemini-López

Casos clínicos

Clinical cases

e5223

Reporte de 3 casos de leucoencefalitis hemorrágica aguda en México

Report of 3 cases of acute hemorrhagic leukoencephalitis in Mexico

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez, Carlos César Reyes-Hernández, Julián Alberto Hernández-Domínguez, Alejandra Diana Raymundo-Carrillo, Elizabeth Damaris Flores-Vivaldo

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI: 60 años a la vanguardia de la medicina en México

21st National Medical Center's Specialties Hospital:
60 years at the forefront of medicine in Mexico

Natividad Neri-Muñoz^{1a}

Resumen

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social fue inaugurado en 1963 y hasta nuestros días mantiene 3 pilares fundamentales: el asistencial, la docencia y la investigación científica. Cuenta con 429 camas hospitalarias, 80 consultorios, 19 quirófanos, 30 especialidades médicas y está integrado por más de 800 médicos residentes, además de 8 unidades de investigación. Como una forma de reconocer más de 60 años de historia, nuestro hospital presenta una serie de artículos de investigación en temas actuales.

Abstract

21st Century National Medical Center's Specialties Hospital from the *Instituto Mexicano del Seguro Social* (IMSS, Mexican Institute for Social Security) was inaugurated in 1963 and up until this day it maintains three fundamental pillars: care, teaching, and scientific research. The hospital has 429 hospital beds, 80 consultation rooms, 19 operating rooms, 30 medical specialties made up of more than 800 resident doctors, in addition to 8 research units. As a form of recognizing more than 60 years of history, our hospital presents a series of research articles on current topics.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Dirección Médica. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-0028-4026^a](https://orcid.org/0000-0003-0028-4026)

Palabras clave

Medicina Social
Historia de la Medicina
Especialidades Médicas

Keywords

Social Medicine
History of Medicine
Medical Specialties

Cuando me disponía a escribir esta editorial, recordé lo que mencionó Pellegrino en un documento en 1993: "La Medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades";¹ el acto médico de cada época ha estado relacionado con el conocimiento de su momento y afortunadamente en la actualidad se encuentra basado en el método científico, en hechos reales y verificables, lo que dio el paso a la medicina basada en

evidencia (MBE).² Durante el siglo XX y que actualmente en pleno siglo XXI estemos realizando "La medicina predictiva y personalizada"³ en el marco de una gran cantidad de tecnología gracias a los avances en diversas áreas del conocimiento tanto tecnológico como de la genética o la biología molecular, por ejemplificar solo algunos, es innegable que resulta de vital importancia el encuentro médico-paciente, tan antiguo como el acto médico en sí mismo y que, con todo, continúa siendo

Comunicación con:

Natividad Neri Muñoz

 natividad.neri@imss.gob.mx
 55 5627 6900, extensión 20901

Cómo citar este artículo: Neri-Muñoz N. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI: 60 años a la vanguardia de la medicina en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62 Supl 2:e6284. doi: 10.5281/zenodo.10814249

una relación de vital importancia hasta el día de hoy. Esta relación puede llevarse a cabo en una entrevista persona a persona o ahora incluso por la consulta digital o telemedicina. El éxito de este encuentro depende de la conexión que pueda establecerse entre ese binomio (médico-paciente), de la capacidad de comprensión y respeto que el médico pueda establecer con el enfermo y de la comunicación surgida de ese acercamiento. El quehacer médico se vuelve entonces todo un arte humanístico, ya que representa la unión de 2 seres humanos con diferente perspectiva en búsqueda del mismo objetivo: mejorar o recuperar la salud.

Contar con un espacio hospitalario para reunir a médicos altamente calificados, especializados, con tecnología y recursos de vanguardia para la atención de la población en la Ciudad de México fue el objetivo que hizo que en los años 30 del siglo pasado se concibiera el Centro Médico de la Ciudad de México.⁴ Muchas cosas pasaron, se adaptaron, se construyeron y, finalmente, el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se inauguró oficialmente el 15 de marzo de 1963; fue declarado unidad médica de alta especialidad (UMAE) en 2004⁴ y el pasado 13 de abril del 2024 se catalogó como el mejor complejo hospitalario de atención pública y el segundo mejor en todo el país. Somos herederos de una gran historia, trayectoria, tradición y compromiso con la población derechohabiente, mantenemos 3 pilares fundamentales: el asistencial, la docencia y la investigación científica, para lo cual este hospital cuenta con 8 unidades de investigación que están dirigidas e integradas por personal altamente calificado e integrante del

Sistema Nacional de Investigadores (SNI), e incluso contamos con investigadores eméritos —que es el más alto nivel que otorga el SNI—, 429 camas hospitalarias, 80 consultorios, 19 quirófanos, 30 especialidades médicas integradas por más de 800 médicos residentes.

Por tanto, la medicina es una ciencia y un arte en constante desarrollo con una serie de variables que pueden impactar en la calidad de la atención, por lo que los profesionales de la salud debemos contar con información adecuada y completa para la toma de decisiones, aunque siempre se hace presente la incertidumbre en mayor o menor medida. Asimismo, hay que recordar que todo conocimiento adquirido debe ser tomado con prudencia. Dar a conocer los resultados de estudios por medio de artículos médicos científicos en revistas especializadas cobra gran relevancia, ya que contienen la experiencia, los datos y las observaciones de grupos de trabajo altamente calificados y fundamentan el progreso de la medicina.

Por todo lo comentado y como una forma de reconocimiento a más de 60 años de historia, la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI presenta una serie de artículos de investigación en temas actuales publicados por médicos investigadores, clínicos y médicos residentes como muestra de nuestro compromiso de mejorar la salud, o incluso con el pretencioso objetivo de vencer la enfermedad y, si esto ya no fuera posible, mejorando la calidad de vida, todo ello estando conscientes de que nunca venceremos a la muerte, al menos no en un futuro mediato.

Referencias

1. Pellegrino ED, Thomasma DC. The virtues in Medical Practice. First edition. New York, USA: Oxford University Press; 1993.
2. Mellis C. Evidence-based medicine: what has happened in the past 50 years? *J Pediatric Child Health*. 2015;51(1):65-8.
3. Regierer B, Zazzu V, Sudbrak R, et al. Future of medicine: models in predictive diagnostics and personalized medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2013;133:15-33. doi: 10.1007/10_2012_176
4. Fajardo-Ortiz G. Cuatro etapas en la historia del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(5):656-63. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744939024>

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI: 60 años de vanguardia en la medicina mexicana

The Specialties Hospital of the 21st
Century National Medical Center:
60 trailblazing years in Mexican medicine



Francisco José Avelar-Garnica^{1a}

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Imagenología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-4595-7581^a

Comunicación con: Francisco José Avelar Garnica
Correo electrónico: francisco.avelar@imss.gob.mx
Teléfono: 55 5627 6900, extensión 21307

El objetivo de la presente carta es hacer una reflexión acerca del pasado, presente y futuro del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con motivo de su 60 aniversario.

Palabras clave: Educación Médica; Historia

The objective of this letter to the editor is to make a reflection about the past, present and future of the Specialties Hospital "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" of the 21st Century National Medical Center, on its 60th anniversary.

Keywords: Medical Education; History

Estimado editor:

Me gustaría comentar algunos aspectos de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El 15 de marzo de 1963 el C. Presidente de la República, Licenciado Adolfo López Mateos, declaró solemnemente inaugurados los servicios del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la totalidad de las unidades hospitalarias, entre ellas el Hospital de Especialidades Médico-Quirúrgicas, designación original para el Hospital General.¹

El Subdirector General Médico, el doctor Luis Méndez Hernández, y el doctor Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, realizaron la contratación de los médicos especialistas de las diferentes ramas de la medicina y de la cirugía; se trataba de jóvenes entusiastas, preparados en el extranjero y en las mejores instituciones del país, que forjarían los pilares para el desarrollo del Hospital General. El personal médico y paramédico unido por el ideal de servicio se entregó en cuerpo y alma para integrar los diferentes servicios y departamentos que hasta la fecha son orgullo del hospital y de la medicina mexicana. Al practicar la medicina de vanguardia con vocación de servicio conformaron el paradigma del

CMN. La calidad y la eficiencia para otorgar la asistencia se acompañó de docencia e investigación del más alto nivel.

Inicié mi vida institucional en el CMN el 1 de marzo de 1970, después de escuchar la conferencia magistral del doctor Luis Lombardo Rivera, Jefe de Neurología del hospital, quien nos motivó a buscar mejores proyectos profesionales. No nos equivocamos los que optamos por una residencia matizada por la disciplina, el orden, el trabajo intenso y la satisfacción de alcanzar los logros de cada rotación, con la oportunidad de interactuar con grandes maestros: mi maestro, el doctor Armando Cordera Pastor, formado en Suecia y en Francia; así como el doctor Gregorio Mintz Spiro en Reumatología; el doctor Gilberto Flores Izquierdo en Angiología; el doctor Luis Landa Verdugo, el doctor Fernando Flores Barroeta y el doctor Jesús Aguirre García, en Anatomía Patológica; el doctor Gustavo Baz Díaz Lombardo y el doctor Roberto Blanco Benavides en Cirugía General; el doctor Federico Ortiz Quezada y el doctor Rodolfo Gómez Rodríguez en Urología; el doctor José Humberto Mateos en Neurocirugía; el doctor Jorge Corvera Bernardelli en Otorrinolaringología; el doctor Emilio Exaire Murad en Nefrología; el doctor Javier Pizzuto Chávez en Hematología; el doctor Andrés Lisci Garmilla en Endocrinología; el doctor Ernesto Macotela Ruiz en Dermatología; el doctor Héctor Aguirre Gas y el doctor Alberto Lifshitz Guinzberg en Medicina Interna; el doctor Rafael Álvarez Cordero en Cirugía; el doctor Manuel Díaz de León Ponce en Terapia Intensiva; el doctor Jorge Escudero de la Peña y el doctor Xavier Palacios Macedo en Cardiología; el doctor David González Bárcena en Endocrinología, quien en 1977 compartió el premio Nobel de Fisiología y Medicina con el doctor Andrew Schally por su trabajo en las hormonas hipotalámicas. Cada uno de ellos destacó por su talento, responsabilidad y orgullo de clase, que trascendió hasta nuestros días en los miles de especialistas egresados del hospital, que en nuestro país o en el extranjero vuelan muy alto con las alas fortalecidas por su formación integral en el hospital que forma parte de la insignia de la seguridad social de México.

Desde su fundación, los médicos residentes han sido y son la esencia y energía del hospital. Cada uno se ha beneficiado de la atención que se presta a innumerables pacientes, con la tutela de especialistas altamente calificados y los mejores recursos tecnológicos. A lo largo de los años, los cambios sociales y tecnológicos han influido en la diversificación de su participación asistencial, así como en las actividades académicas y de investigación, en un proceso inmutable de adaptación para consolidar los equipos de atención a la salud.

La colaboración interdisciplinaria logró que el primer trasplante renal en México se realizara en el entonces Hospital General del CMN en 1963² y no imaginé vaticinar que la Radiología se transformaría en una especialidad con los más amplios horizontes y aportaciones en el diagnóstico y la terapéutica. Hoy, el mayor conocimiento de cada área, el perfeccionamiento evolutivo

de las nuevas energías y la tecnología, integradas para múltiples aplicaciones de diagnóstico y tratamiento, proporcionan una mayor viabilidad a la aplicación en el corto plazo de la telemedicina, la automatización y la inteligencia artificial. Los equipos de trabajo serán cada vez más interdisciplinarios y colaborarán de manera empática y armónica. El hospital seguirá formando las nuevas generaciones de personal de salud acordes a los avances globales de la medicina.

El brillante neurocirujano y Premio Nacional de Medicina, el doctor Ignacio Madrazo Navarro, cuando recibió las instalaciones del Hospital de Especialidades del CMN SXXI como Director General, el 23 de marzo de 1992, reconoció “a quienes tuvieron temple, tamaño y personalidad para demostrar a los escépticos que la medicina institucional, la medicina al servicio de todos, es la medicina que más permite la realización profesional, la medicina a la que la docencia le es natural y la investigación le es imperativa”.

Las más sinceras felicitaciones a todo el personal que con su trabajo comprometido y solidario marca-

ron la excelencia en la atención médica en el Hospital General, ahora Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Referencias

1. Argüero-Sánchez R, Sánchez-Ramírez O, Olivares-Durán EM. Donación de órganos y trasplantes en México, ¿Todo está resuelto? *Gac Méd Méx.* 2020;156(3). doi: 10.24875/gmm.20000070
2. Fajardo-Ortiz G. Cuatro etapas en la historia del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(5):656-63.

Cómo citar este artículo: Avelar-Garnica FJ. El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI: 60 años de vanguardia en la medicina mexicana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62 Supl 2:e5607. doi: 10.5281/zenodo.10814287

Supervivencia del trasplante hematopoyético con donante idéntico y donante haploidéntico

Survival after hematopoietic stem cell transplantation with identical and haploidentical donors

Marco Alejandro Jiménez-Ochoa^{1a}, María Margarita Contreras-Serratos^{1b}, Martha Leticia González-Bautista^{1c}, Constantino López-Macías^{2d}, Lourdes Andrea Arriaga-Pizano^{2e}, Miriam Elizabeth Aguilar-Márquez^{1f}

Resumen

Introducción: el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una terapia que ofrece potencial curación de neoplasias hematológicas. Una limitante es que solo 25% de los pacientes tendrán un donante idéntico. El uso de donantes haploidénticos permite que el 95% de los pacientes tengan donador. La experiencia en México con TCPH haploidéntico es limitada. En 2018 se inició el Programa de Trasplantes Haploidénticos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivo: comparar la supervivencia global de los pacientes sometidos a TCPH con donante idéntico y haploidéntico en el Hospital de Especialidades.

Material y métodos: se hizo un estudio tipo observacional, retrospectivo, en pacientes sometidos a TCPH en el Hospital de Especialidades, de enero de 2018 a diciembre de 2022. Se incluyeron todos los pacientes trasplantados. Se realizó un análisis de supervivencia global por curvas de Kaplan-Meier. Se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados: se analizaron 109 pacientes sometidos a TCPH alogénico, 34% de ellos tuvieron un donante haploidéntico. No hubo diferencias en la supervivencia. El grupo haploidéntico presentó mayor reactivación de citomegalovirus y menor enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH) crónica.

Conclusiones: no se encontraron diferencias en la supervivencia en ambos grupos, por lo que el trasplante haploidéntico es una opción de tratamiento en los pacientes que no cuentan con donante idéntico en nuestra institución.

Abstract

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapy that offers the potential to cure hematological malignancies. One limitation is that only 25% of patients will have an identical donor. The use of haploidentical donors allows 95% of patients to have a donor. Experience in Mexico with haploidentical HSCT is limited. In 2018, the Haploidentical Transplantation Program began at the *Hospital de Especialidades* (Specialties Hospital) from the *Centro Médico Nacional Siglo XXI* (21st Century National Medical Center).

Objective: To compare the overall survival of patients undergoing HSCT with an identical or haploidentical donor at the *Hospital de Especialidades*.

Material and methods: A retrospective, observational study was carried out in patients undergoing HSCT at the *Hospital de Especialidades*, from January 2018 to December 2022. All patients who received HSCT were included. Overall survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves. A significance level of $p < 0.05$ was considered.

Results: 109 patients who underwent to allogeneic HSCT were analyzed, 34% of them had a haploidentical donor. There were no differences in overall survival. The haploidentical group presented greater cytomegalovirus reactivation and less chronic graft-versus-host disease (GVHD).

Conclusions: No differences in survival were found in both groups, which is why haploidentical transplantation could be a good treatment option in patients who do not have an identical donor at our institution.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2710-4956^a, 0000-0001-7599-7413^b, 0000-0002-4872-7060^c, 0000-0003-0530-492X^d, 0000-0003-4433-2106^e, 0000-0002-0875-0522^f

Palabras clave
Trasplante
Médula Ósea
Sobrevivencia

Keywords
Transplantation;
Bone Marrow
Survival

Fecha de recibido: 06/08/2023

Fecha de aceptado: 30/08/2023

Comunicación con:

Marco Alejandro Jiménez Ochoa
 mark2145@hotmail.com
 55 5627 6900, extensión 21413

Cómo citar este artículo: Jiménez-Ochoa MA, Contreras-Serratos MM, González-Bautista ML, *et al.* Supervivencia del trasplante hematopoyético con donante idéntico y donante haploidéntico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62 Supl 2:e5569. doi: 10.5281/zenodo.10814305

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una opción potencialmente curativa en enfermedades hematológicas.^{1,2} Su objetivo principal es restablecer la función hematopoyética y eliminar las células malignas a través de un esquema de acondicionamiento basado en quimioterapia citotóxica y aunado al efecto del nuevo injerto en contra de la neoplasia.^{3,4}

El sistema HLA determina la compatibilidad del donante.^{5,6} De acuerdo con el grado de compatibilidad, podemos clasificar los trasplantes en donante idéntico y donante haplo-idéntico. El donador óptimo se considera aquel HLA-idéntico y debido al patrón de transmisión de HLA, solo el 25% de los pacientes tendría un donante compatible.^{3,6} Un donador haplo-idéntico es aquel que comparte al menos un haplotipo con el receptor. Esta modalidad permite el acceso al trasplante en un mayor número de pacientes.^{7,8}

El TCPH en adolescentes y adultos es una opción que ofrece mejores resultados que la quimioterapia convencional a largo plazo; sin embargo, se asocia con eventos adversos de alta complejidad potencialmente mortales, entre los que destacan la neutropenia febril, la toxicidad por quimioterapia y las reactivaciones virales, por lo que los resultados dependen en gran medida de la terapia de soporte, la profilaxis infecciosa y la experiencia del centro de trasplante.⁹ La mayoría de las muertes después del TCPH ocurren dentro de los primeros 2 años y la principal causa es la recaída de la malignidad hematológica que originó el trasplante, seguida por la enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH) y en tercer lugar los eventos infecciosos.^{10,11}

En la última década, el TCPH haplo-idéntico ha cobrado gran importancia, por lo que su prevalencia sigue en aumento debido a la disponibilidad universal de encontrar un donante si se compara con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, como el cordón umbilical o el donante no relacionado.¹² En un reporte publicado por el Hospital Johns Hopkins, en el 96% de todos los pacientes se encontró al menos un donante haplo-idéntico,¹³ lo que contrasta con tan solo el 25% de los pacientes con donador idéntico.^{14,15}

Hay estudios retrospectivos en los que se ha descrito que no hay diferencia en la probabilidad de recaída de los pacientes con trasplante haplo-idéntico en comparación con los trasplantes idénticos.^{16,17} Sin embargo, la bibliografía es discordante y en experiencias prospectivas se demuestra una supervivencia global a 2 años de 49% para HLA idéntico y 60% para haplo-idéntico,^{18,19} así como reportes variables de mayor recaída en los donantes haplo-idénticos.^{20,21} No obstante, también hay información que muestra que los resultados entre ambos grupos de pacientes son similares.^{22,23}

El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI es pionero en materia de TCPH nacional, ya que fue el primer centro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en iniciar un programa de trasplante hematopoyético en 1979.²⁴ Debido a que la plataforma de trasplante haplo-idéntico se inició en el Hospital de Especialidades hace 5 años, el objetivo de este estudio fue evaluar la supervivencia de los pacientes con patologías hematológicas malignas trasplantados con donante idéntico o haplo-idéntico, así como las causas de muerte y desenlaces clínicos, e intentar dar valor a esta opción de tratamiento innovadora en un contexto nacional.

Material y métodos

Se hizo un estudio observacional, retrospectivo, analítico, sobre la base de recolección del Servicio de Trasplante. Se incluyeron todos los pacientes trasplantados en plataforma alogénica de enero de 2018 a diciembre de 2022 en la Unidad de Trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital de Especialidades. Se excluyeron los pacientes sometidos a trasplante de cordón umbilical, ya que las variables de injerto, desenlace y EICH serían consideradas extremas. Se eliminaron los pacientes sin disponibilidad de obtención de datos para el análisis. Se realizó un muestreo a conveniencia por inclusión consecutiva de todos los pacientes trasplantados en la unidad durante 5 años. Se tomaron los datos del expediente clínico y de la base de datos de exámenes de laboratorio institucional de pacientes, de acuerdo con el protocolo habitual de la unidad de TCPH. El protocolo fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética e Investigación en Salud 3601, con el número de registro R-2023-3601-008. Al ser catalogado como sin riesgo, estuvo exento de consentimiento informado. Se registraron variables epidemiológicas y de desenlace tanto en el grupo con trasplante de progenitores con donante idéntico como en el haplo-idéntico. Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS, versión 21, y se registraron los valores de cada variable. Los datos se presentaron con medidas de tendencia central y de dispersión por medio de cuadros y gráficas. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba chi cuadrada de McNemar, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó *U* de Mann-Whitney y *t* de Student, según si se ajustaba o no a la curva de distribución normal. La supervivencia fue calculada mediante curvas de Kaplan-Meier y se analizaron las diferencias entre el grupo con donante idéntico y haplo-idéntico mediante *log-rank*. Se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados

Se realizaron 163 trasplantes en el periodo compren-

dido de enero de 2018 a diciembre de 2022. Se excluyeron 54 pacientes por utilizar una plataforma de trasplante autóloga, cordón umbilical, o por trasplantarse por una patología benigna hematológica. Por lo tanto, se incluyeron 109 trasplantes alogénicos y de estos, los 72 pacientes (66%) tuvieron un donante alogénico idéntico y 37 (34%) un donante alogénico haploideéntico.

Las variables epidemiológicas se encuentran descritas en el cuadro I. Para la variable edad se empleó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov con significación estadística que tuvo libre distribución; la mediana de ambos grupos fue 31 años, sin diferencias estadísticas. El diagnóstico más frecuente por el que se hizo el trasplante fue leucemia linfoblástica aguda, seguida de leucemia mieloblástica aguda, debido a lo cual la gran parte de los casos fueron patologías malignas de pobre pronóstico. Del mismo modo, entre ambos grupos se comparó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, sin encontrar diferencias en frecuencia. No se encontraron diferencias en el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes ni en la escala de comorbilidad previa al trasplante HCT-CI. El acondicionamiento más empleado en el grupo de trasplantes con donante idéntico fue el BUCY2 (busulfán 16 mg/kg, ciclofosfamida 120 mg/kg) y en el trasplante haploideéntico fue BUCYFLU (busulfán 16 mg/kg, ciclofosfamida 29 mg/kg, fludarabina 40 mg/m²), ambos en su mayoría catalogados como mieloablativos, en concordan-

cia con el diagnóstico de leucemia aguda. En el acondicionamiento no se utilizó de rutina la globulina antitumoral, debido a la proporción de pacientes con patología maligna, lo cual pudiera comprometer la EICH y consecuentemente el efecto del injerto en contra del tumor. Se reportó una mediana de cuenta CD34 entre 5.5 y 6.3 X 10⁶ en ambos grupos, sin diferencias estadísticas. Se utilizó profilaxis de EICH en el grupo idéntico con ciclosporina con metotrexato los días +1, +3 y +6; asimismo, en el grupo haploideéntico se empleó ciclofosfamida posterior al trasplante 50 mg por kg en los días +3 y +4, aunado a ciclosporina con micofenolato a partir del día +5. La mediana de injerto mieloide fue mayor comparativamente en el grupo haploideéntico por 4 días. Todos los pacientes recibieron profilaxis infecciosa con fluconazol, aciclovir, trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacino, además de la administración de una dosis de inmunoglobulina intravenosa con fines de reposición.

Enfermedad del injerto en contra del hospedero

No hubo diferencias en la prevalencia de la EICH aguda en ambos grupos, con donante idéntico 31 pacientes la presentaron (43%), mientras que 16 pacientes del grupo haploideéntico (43%). La topografía más frecuentemente encontrada resultó la cutánea con 20 pacientes (86%) en

Cuadro I Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a TCPH

Variables	Idéntico		Haploidéntico		p
	n = 72 pacientes (66%)		n = 37 pacientes (34%)		
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Edad (en años)	31 (17-64)		31 (17-61)		NS
	n	(%)	n	(%)	
Hombres (%)	41	(57)	23	(62)	NS
Diagnóstico					
LLA	43	(60)	18	(49)	NS
LMA	16	(22)	8	(22)	NS
LMC	7	(10)	10	(27)	0.001
Mielodisplasia	6	(8)	1	(3)	NS
Acondicionamiento (número)					
BUCY2	56	(78)	0	(100)	NA
BUCYFLU	8	(11)	37		0.001
MELFLU	7	(10)	0		NA
TBI-CY	1	(1)	0		NA
Intensidad					
Mieloablativo	56	(78)	32	(86)	NS
Intensidad reducida	16	(22)	15	(14)	NS
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Dosis CD34 (millones/kg)	5.5 (2.4-17)		6.3 (2.1-11.7)		NS
Injerto mieloide (días)	12 (9-28)		16 (10-23)		0.01

RIC: rangos intercuartílicos; NS: no significativo; NA: no se aplica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; BUCY2: busulfán/ciclofosfamida; BUCYFLU: busulfán/ciclofosfamida/fludarabina; BUCY2-E: busulfán/ciclofosfamida/VP16; MELFLU: melfalán/fludarabina; TBI- CY: irradiación corporal total/ciclofosfamida

el grupo idéntico y 12 trasplantados del grupo haploidéntico (67%), seguidos de la variedad hepática y finalmente la intestinal. No se encontró diferencia en la prevalencia por localización en ninguno de los grupos. En cuanto a la gravedad de la EICH aguda, la presentación leve grado 1-2 correspondió a 70% del grupo idéntico y 83% del grupo haploidéntico; la EICH aguda grado 4 se presentó en 3 pacientes en el grupo idéntico (13%) y un paciente del grupo haploidéntico (6%). Con respecto a la EICH crónica se encontró mayor prevalencia en el grupo de trasplantes idéntico con 35 (50%), comparado con el haploidéntico 15 (40%). Estos resultados se pueden visualizar en el **cuadro II**.

Cuadro II Desenlaces clínicos de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Idéntico <i>n</i> = 72	Haploidéntico <i>n</i> = 37	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
EICH aguda	31 (43)	16 (43)	NS
EICH crónica	35 (50)	15 (40)	0.01
Citomegalovirus	16 (22)	19 (51)	0.002
Recaída	17 (23)	10 (27)	NS

EICH: enfermedad del injerto en contra del hospedero; NS: no significativo

Reactivación del citomegalovirus

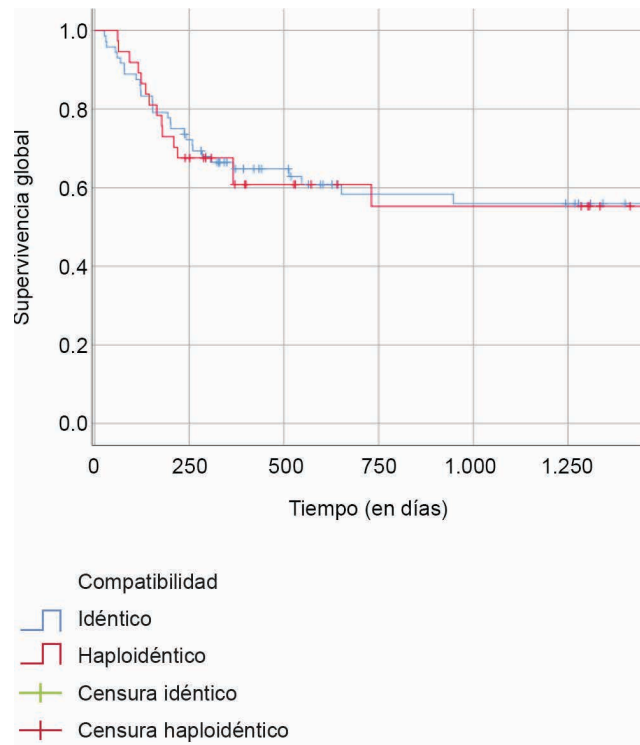
El seguimiento de búsqueda de citomegalovirus se hizo con PCR en todos los pacientes de manera semanal los primeros 100 días tras el trasplante. Hubo una prevalencia de reactivación de citomegalovirus en 16 pacientes, que correspondieron a 22% de los trasplantes idénticos y 19 pacientes que correspondieron a 51% de los trasplantes haploidénticos, con mayor frecuencia en el grupo haploidéntico. La mediana del día de diagnóstico fue de 40 días en el grupo idéntico y 41 días en el grupo haploidéntico. La presentación clínica fue asintomática en el 71% de los trasplantes idénticos y en el 86% de los haploidénticos, y en segundo lugar fue la neumonía.

Supervivencia

En la **figura 1** se muestra la supervivencia del TCPH de ambos grupos. No se alcanzó la mediana de supervivencia; sin embargo, el indicador de la función de sobrevida a 3 años para el grupo idéntico fue de 52%, mientras que para el haploidéntico fue de 56% mediante una gráfica de Kaplan-Meier. Se hizo una prueba de *log-rank* y una de Breslow en las que se demuestra que no hay diferencia en la sobrevida de los grupos, con una *p* de 0.91 y 0.93, respectivamente. En total en los primeros 3 años posteriores

al trasplante fallecieron 30 pacientes del grupo idéntico y 15 del grupo haploidéntico. La primera causa de muerte fue recaída de la enfermedad hematológica maligna en ambos grupos, seguida de infecciones, luego EICH y finalmente síndromes sinusoidales. Los resultados se describen en el **cuadro III**.

Figura 1 Supervivencia global posterior al TCPH idéntico y haploidéntico



TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Cuadro III Causas de muerte de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Idéntico <i>n</i> = 30	Haploidéntico <i>n</i> = 15
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Recaída	15 (43)	8 (53)
Infección	10 (29)	2 (13)
EICH	3 (9)	3 (20)
Venoclusiva	2 (6)	2 (13)

EICH: enfermedad del injerto en contra del hospedero

Discusión

El Hospital de Especialidades es un centro de tercer nivel con concentración de patologías de alta complejidad.

La frecuencia de los diagnósticos que motivaron el TCPH incluyó mayoritariamente leucemias agudas, en especial la linfoblástica aguda, lo cual difiere con la bibliografía internacional, en la que la leucemia mieloblástica aguda por mucho es la más frecuente en el mundo; sin embargo, en cohortes nacionales y en pacientes latinoamericanos se invierte esta prevalencia. No se encontraron diferencias en las variables epidemiológicas de ambos grupos. El índice de comorbilidad de toda la cohorte fue homogéneo: no se incluyeron pacientes de alto riesgo, probablemente debido a la mediana de edad de los pacientes trasplantados (de 31 años), por lo que la posibilidad de otras enfermedades disminuyó. Las diferencias en los acondicionamientos usados son claras, ya que el protocolo haploidéntico requiere el uso de fludarabina y ciclofosfamida posterior al trasplante para asegurar la recuperación de neutrófilos, por lo que la totalidad de pacientes haplocompatibles se trasplantaron con dicho esquema. Se reportaron diferencias en la mediana del día de injerto mieloide y fue más tardío en el trasplante haploidéntico, lo cual concuerda con estudios como el de Ruggeri *et al.*,²⁵ en el que el injerto mieloide de 1931 pacientes trasplantados en haploidéntico con leucemia aguda fue del día 17 al 23 post-trasplante, con una mediana de 19 días, y secundario al uso de ciclofosfamida posterior al trasplante, lo cual disminuyó la cantidad de células viables que permitieran el injerto y la reconstitución inmunológica.

La EICH aguda no tuvo diferencias en ambos grupos. La presentación clínica cutánea fue la más frecuente en toda la cohorte, independientemente del donante. Las series internacionales consideran números similares entre un 40 y un 80% de este tipo de EICH. La presentación intestinal del mismo modo fue la más infrecuente. No hubo diferencias en la cantidad de trasplantados con manifestaciones grado III-IV que pudieran comprometer la vida de los pacientes. Por otro lado, la EICH crónica fue estadísticamente menor en el grupo haploidéntico. Esta reducción de la EICH crónica está relacionada con el uso de la ciclofosfamida posterior al trasplante, la cual se asocia al aumento de los linfocitos T reguladores en el seguimiento. Recientemente estos datos han sido validados por Bolaños *et al.*,²⁶ quienes, en un ensayo clínico fase III con 210 pacientes trasplantados por grupo notaron que aquel en el que se utilizó la ciclofosfamida post-trasplante tuvo una menor incidencia de EICH aguda y crónica, además de una menor gravedad de las mismas, con un aumento de la supervivencia libre de inmunosupresores, y sin disminuir la supervivencia global.

La supervivencia global fue similar en ambos grupos y en ninguno se alcanzó la mediana durante el seguimiento. La comparación por medio de estadística no arrojó resultados significativos. Este hallazgo es muy relevante, ya que confirma que en el contexto hospitalario con población nacional, la opción de trasplantar un paciente con un

donante haploidéntico no lleva consigo una disminución de la supervivencia. La bibliografía internacional es discordante y se reportan series donde la mortalidad es mayor, menor o incluso similar, como en nuestro estudio. La causa más común de muerte en nuestra serie y en general en toda la bibliografía internacional es la recaída de la malignidad hematológica, lo que incluyó entre 40 y 50% de todas las muertes de los pacientes en ambos grupos, que fueron ocasionadas por un pobre efecto injerto en contra del tumor y la biología agresiva de las leucemias agudas. La mayoría de los trasplantes se realizaron en leucemias de pobre pronóstico en segunda respuesta completa. La segunda causa de muerte fue la infección en la que la neumonía ocupó el primer sitio en esos pacientes, secundaria al estado de inmunosupresión *per se* del TCPH. Es importante recalcar que aunque el pronóstico de ambos tipos de donante es similar, la tasa de infecciones virales es mucho mayor en el trasplante haploidéntico, especialmente el citomegalovirus, del que se reportaron frecuencias de reactivación sobre 50% en el haplotrasplante con una mediana de día de positividad de la PCR en el +40 posterior al trasplante. Esto se relaciona con un evidente retraso en la reconstitución de linfocitos CD4 los primeros 100 días del haplotrasplante. Las limitantes principales del estudio corresponden a las propias de los estudios retrospectivos, al tener sesgos de temporalidad en la recolección de datos.

Conclusiones

No se encontraron diferencias en la supervivencia global en los pacientes sometidos a trasplante con donante idéntico y haploidéntico. Los pacientes con trasplante haploidéntico tienen una mayor prevalencia de reactivación de citomegalovirus y un injerto mieloide más tardío; sin embargo, la posibilidad de presentar EICH crónica es menor. La principal causa de muerte en ambos grupos es la recaída. El trasplante con donante haploidéntico es una buena opción en los pacientes que no cuentan con donante idéntico en nuestra institución.

Agradecimientos

Al Servicio de Hematología y al personal del Laboratorio de Investigación Médica en Inmunoquímica por su colaboración.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Kaleka G, Schiller G. Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia: Allogeneic hematopoietic cell transplantation is here to stay. *Leuk Res.* 2022;112:106732. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106732
- Rafiee M, Abbasi M, Rafieemehr H, et al. A concise review on factors influencing the hematopoietic stem cell transplantation main outcomes. *Health Sci Rep.* 2021;4(2):e282. doi: 10.1002/hsr2.282
- Greer JP, Wintrobe MM, Gilleece MH. Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. In: Wintrobe's clinical hematology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. pp: 6821-40.
- Dekker L, Sanders E, Lindemans CA, et al. Naive T Cells in Graft Versus Host Disease and Graft Versus Leukemia: Innocent or Guilty? *Front Immunol.* 2022;13:893545. doi: 10.3389/fimmu.2022.893545
- Ab Rahman S, Matic T, Yordanova M, et al. HLA-Haploidentical Family Donors: The New Promise for Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia? *Front Pediatr.* 2022 Jan 21;9:758680. doi: 10.3389/fped.2021.758680
- Mangum DS, Caywood E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Hum Immunol.* 2022;83(10):687-94. doi: 10.1016/j.humimm.2022.03.002
- Grifoni A, Moore E, Voic H, et al. Characterization of Magnitude and Antigen Specificity of HLA-DP, DQ, and DRB3/4/5 Restricted DENV-Specific CD4+ T Cell Responses. *Front Immunol.* 2019;10:1568. doi: 10.3389/fimmu.2019.01568
- Little AM, Akbarzad-Yousefi A, Anand A, et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet.* 2021;48(2):75-109. doi: 10.1111/iji.12527
- Calvo C, Ronceray L, Dhédin N, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukaemia: Special Considerations and Challenges. *Front Pediatr.* 2022;9:796426. doi: 10.3389/fped.2021.796426
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1999;341(1):14-21. doi: 10.1056/NEJM199907013410103
- Ringdén O, Labopin M, Ciceri F, et al. Is there a stronger graft-versus-leukemia effect using HLA-haploidentical donors compared with HLA-identical siblings? *Leukemia.* 2015;30(2):447-55. doi: 10.1038/leu.2015.232
- Lv M, Chang YJ, Huang XJ. Update of the "Beijing Protocol" haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(Suppl 2):703-7. doi: 10.1038/s41409-019-0605-2
- Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1011-6. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6693
- Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood.* 2015;125(25):3956-62. doi: 10.1182/blood-2015-02-627786
- Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, et al. High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(3):385-92. doi: 10.1038/bmt.2010.115
- Yan CH, Xu LP, Wang FR, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(3):391-7. doi: 10.1038/bmt.2015.306
- McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood.* 2019;134(21):1802-10. doi: 10.1182/blood.2019001323
- Fabricius WA, Ramanathan M. Review on Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. *Adv Hematol.* 2016;2016:5726132. doi: 10.1155/2016/5726132
- Spierings E, Fleischhauer K. Histocompatibility. In: The EBMT Handbook. Switzerland: Springer; 2019. pp: 93-100.
- Trucco JI, Berro M, Basquiera AL, et al. Comparación de donantes relacionados, no relacionados y haploidenticos en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Experiencia del Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO-TC). *Medicina (Buenos Aires).* 2020;80:654-62.
- Meybodi MA, Cao W, Luznik L, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2019;10;3(17):2581-5. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000614
- McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica.* 2017;102(2):391-400. doi: 10.3324/haematol.2016.144139
- Pond GR, Lipton JH, Messner HA. Long-term survival after blood and marrow transplantation: comparison with an age- and gender-matched normative population. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(4):422-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.11.518
- Morales Polanco MR, Pizzuto Chavez J. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Estado actual y revisión de los primeros trasplantes alogénicos en México. *Gac Med Mex.* 1984;120(2):49-57. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1984%20v120%20n2%20%5B49-57%5D.pdf
- Ruggeri A, Labopin M, Angelucci E, et al. Prognostic factors for neutrophil engraftment after haploidentical cell transplantation with PT-Cy in patients with acute myeloid leukemia in complete remission, on behalf of the ALWP-EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(8):1842-9. doi: 10.1038/s41409-021-01248-3
- Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J. Post-Transplantation Cyclophosphamide- Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *N Engl J Med.* 2023;388(25):2338-48. doi: 10.1056/NEJMoa2215943

Perfil clínico-radiológico de la neuropatía craneal múltiple y factores de recurrencia

Radiological clinical profile of multiple cranial neuropathy and recurrence risk factors

Alejandra Martínez-Vázquez^{1a}, Ricardo Jorge García-Bermúdez^{2b}, Julián Alberto Hernández-Domínguez^{1c}, José Alfredo Sierra-Ramírez^{3d}

Resumen

Introducción: la neuropatía craneal múltiple (NCM) es la disfunción de 2 o más nervios del cráneo, contiguos o no. Las etiologías asociadas son la tumoral, las causas vasculares, traumáticas, las infecciones de sistema nervioso central y el síndrome de Guillain-Barré.

Objetivo: identificar el perfil clínico-radiológico de la NCM en pacientes de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico en pacientes > 18 años de edad, con diagnóstico de NCM. Se usó estadística descriptiva y curvas de normalidad. Para establecer diferencias, se empleó chi cuadrada o *t* de Student con el paquete estadístico SPSS, versión 29.

Resultados: se estudiaron 46 pacientes, con una media de edad de 49 años (± 16). Fueron hombres 29 (63%). La resonancia magnética de cráneo fue normal en 34%; el reforzamiento del seno cavernoso en 26%. La etiología más común fue la inflamatoria no infecciosa (43%). En 83% de la etiología inflamatoria hubo mejoría al egreso y los de etiología no inflamatoria sin mejoría (razón de momios [RM] 8, p 0.001). En 87% hubo dolor en su cuadro clínico a diferencia de los sujetos con etiología no inflamatoria (RM 4, p < 0.01). El 73% de etiología inflamatoria presentaron recurrencia y ninguno de los sujetos de causa no inflamatoria (RM 0.5, p 0.022).

Conclusión: la presentación más común de NCM en nuestro estudio fue la de síndrome de seno cavernoso o hendidura esfenoidal, con una evolución no aguda. La posibilidad de documentar etiología inflamatoria impacta en el riesgo de recurrencia y de mejoría al egreso hospitalario.

Abstract

Background: Multiple cranial neuropathies (MCN) are the dysfunction of 2 or more cranial nerves, simultaneously or sequentially. The most common causes are tumors, followed by vascular and traumatic causes, central nervous system infections and Guillain-Barré syndrome.

Objective: To identify the radiological clinical profile of MCN in patients of a tertiary-care hospital.

Material and methods: Observational, cross-sectional, retrospective and analytical study in patients of 18 years of age or older, with a diagnosis of MCN. It was used descriptive statistics, and normality curves were determined. To establish differences, it was used chi-squared or Student's *t* test with the statistical package SPSS, version 29.

Results: 46 patients with a mean age of 49 years (± 16) were studied. 29 (63%) were male. Findings in the magnetic resonance of the skull were normal in 34%; the reinforcement of the cavernous sinus in 26%. Non-infectious inflammatory was the most frequent etiology (43%). 83% of the inflammatory etiology presented improvement at discharge while those of non-inflammatory etiology were discharged without improvement (odds ratio [OR] 8, p 0.001). 87% had pain in their clinical picture unlike subjects with non-inflammatory etiology (OR 4, p < 0.01). 73% of the population with inflammatory etiology presented recurrence, and none of the subjects with a non-inflammatory cause (OR 0.5, p 0.022).

Conclusions: The most common presentation of MCN in our study was cavernous sinus syndrome or sphenoidal cleft, with a non-acute course. The possibility of documenting an inflammatory etiology impacts the risk of recurrence and improvement upon hospital discharge.

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

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 25, Servicio de Neurología. Monterrey, Nuevo León, México

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0008-4773-0672^a, 0000-0003-2394-7355^b, 0000-0003-1028-6885^c, 0000-0001-5060-5882^d

Palabras clave

Neuropatías Craneales Múltiples
Trastornos de Nervios Craneales
Enfermedades de los Nervios Craneales
Estudios Transversales

Keywords

Cranial Neuropathies, Multiple
Cranial Nerve Disorders
Cranial Nerve Diseases
Cross-Sectional Studies

Fecha de recibido: 09/08/2023

Fecha de aceptado: 19/10/2023

Comunicación con:

Julián Alberto Hernández Domínguez

 carlosjuhd@gmail.com

 55 1566 6815

Cómo citar este artículo: Martínez-Vázquez A, García-Bermúdez RJ, Hernández-Domínguez JA, *et al.* Perfil clínico-radiológico de la neuropatía craneal múltiple y factores de recurrencia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5583. doi: 10.5281/zenodo.10814313

Introducción

La *neuropatía craneal múltiple* (NCM) se define como la disfunción de 2 o más nervios de cráneo que ocurre de manera simultánea o secuencial.¹ Las causas pueden ser atribuidas a enfermedades de las meninges que rodean a los nervios del cráneo o a procesos que afectan a estructuras próximas a los nervios del cráneo en la base de este.²

Es una patología poco común, pues se reporta una frecuencia de hasta 8% en hospitales de neurología.³ En población europea se reportan como las causas más comunes la etiología tumoral, seguida por las causas vasculares en tallo cerebral de predominio en puente y bulbo raquídeo, las causas traumáticas, las infecciones del sistema nervioso central y en quinto lugar aquellas asociadas a síndrome de Guillain-Barré y sus variantes.⁴

Causas menos frecuentes, con afección de nervios craneales bajos, como la disección arterial cervical, se presentan en pacientes jóvenes con antecedentes de procedimientos traumáticos o alteraciones del tejido conectivo y son poco investigadas.⁵ En un estudio realizado en Bogotá, Colombia, con 142 pacientes, se demostró que el curso de la enfermedad fue agudo en la mayoría de los pacientes (54.92%). La diplopía fue el síntoma asociado más frecuente, seguido de parálisis facial. De los síntomas sistémicos, la cefalea se presentó en el 45% de los pacientes y las comorbilidades que se encontraron con mayor frecuencia fueron los procesos neoplásicos, seguidos por la diabetes mellitus. La etiología principal reportada fue la autoinmune y dentro de esta categoría la *miastenia gravis* y el síndrome de Guillain-Barré predominaron en frecuencia. Las variantes de esta patología como faringo-cervico-braquial y el síndrome de Miller-Fisher destacaron. La segunda causa fue la vascular, debido al accidente cerebrovascular, seguida en frecuencia por las causas neoplásicas, infecciosas e idiopáticas. El nervio periférico fue el sitio más comúnmente involucrado y el tercer nervio del cráneo fue el más afectado.²

Su diagnóstico diferencial es complejo e incluye varias enfermedades raras, como las causas infiltrativas, entre las que están más frecuentemente reportadas el linfoma no Hodgkin y leucemias.^{6,7}

Durante la reciente pandemia por COVID-19 se reportaron casos de afectación múltiple de nervios de cráneo. Debido a su mecanismo patogénico, que causa inflamación y respuesta autoinmune exacerbada, así como por su neurotrofismo,⁸ es capaz de desencadenar enfermedades como síndrome de Guillain-Barré y sus variantes como el síndrome de Miller-Fisher, cuya principal base fisiopatológica es la afectación de nervios periféricos por autoanticuerpos, que es desencadenada por causas infecciosas.^{9,10}

La detección de la patología relacionada con los 12 nervios craneales representa un importante desafío, tanto para los clínicos como para los radiólogos. Las técnicas de imagen son fundamentales para el manejo de muchos de los pacientes. Adicionalmente al conocimiento anatómico y a las entidades patológicas que potencialmente puedan afectarlos, la evaluación por imagen de los nervios de cráneo requiere protocolos de exploración y técnicas específicas de adquisición y procesamiento.^{11,12}

El objetivo de este estudio fue identificar el perfil clínico-radiológico de la neuropatía craneal múltiple en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), debido a que es una patología poco estudiada y esto sirve como referencia para nuestros centros de atención, para el correcto abordaje y el diagnóstico temprano, a fin de evitar las comorbilidades y emitir un tratamiento adecuado.

Material y métodos

Se hizo un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico. La población fue de 46 pacientes, mayores de 18 años de edad y de ambos sexos que acudieron al hospital mencionado de enero de 2015 a diciembre del 2022, con diagnóstico de neuropatía craneal múltiple. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 18 años, pacientes con etiología ya conocida, pacientes que no contaran con protocolo completo (neuroimagen, líquido cefalorraquídeo, estudios de laboratorio). El diagnóstico se basó en una evaluación intensiva del paciente con estudios de neuroimagen, análisis del líquido cefalorraquídeo, así como historia clínica y exploración física; después de que terminó el tratamiento, se evaluó la respuesta al tratamiento médico instaurado. Se establecieron las características clínicas del líquido cefalorraquídeo. El análisis principalmente se basó en el recuento celular, la presencia de monocitos o neutrófilos y el conteo de las proteínas. Para el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré se utilizaron los Criterios de Asbury con presencia de disociación albumino-citológica; para determinar si era un proceso inflamatorio, la elevación de las proteínas era de más de 45 mg/dL. Asimismo, las características neurorradiológicas se obtuvieron a partir de imágenes del equipo de 3T del hospital, secuencias de imágenes T1, T2, FLAIR, T1 con gadolinio, DWI, ADC y SWI en cortes axiales, coronales y sagitales, análisis de las imágenes por médicos radiólogos expertos en neurorradiología y corroborados por médicos neurólogos del servicio. También se buscó determinar los factores de respuesta al tratamiento y el riesgo de recurrencia (seguimiento por un año). El análisis estadístico se hizo con estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad. Se hizo un análisis bivariado mediante chi-

cuadrada y *t* de Student para variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. Se utilizó el programa de IBM, SPSS, versión 29.

Resultados

Se incluyeron un total de 46 pacientes con edad promedio 49 años (± 16) y fue más prevalente el sexo masculino. Entre los antecedentes crónico-degenerativos, la hipertensión arterial se presentó en el 34% de los pacientes, seguida por la diabetes mellitus tipo 2 en el 26% de los pacientes. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 14 días (rango intercuartílico [RIC] 8, 35). Los nervios del cráneo más afectados fueron el III nervio, seguido en frecuencia por el VI nervio y en tercer lugar el IV. Los hallazgos que se presentaron con mayor frecuencia en la resonancia magnética de encéfalo fueron normales en el 34% y los del reforzamiento del seno cavernoso en un 26%. La mayor parte de los pacientes no presentaron síntomas extraneuronales. De los 46 pacientes, solo 21 presentaron respuesta a esteroides. El 83% de estos no presentó recurrencia. De las características del líquido cefalorraquídeo de células la mediana fue de una célula/dL (RIC 0, 4 células/dL), proteínas de 34 mg/dL (RIC 28, 54 mg/dL) y glucosa 59 mg/dL (RIC 54, 68 mg/dL) (cuadro I).

La etiología más frecuente fue la inflamatoria no infecciosa en 43% de los pacientes, incluido el síndrome de Tolossa-Hunt, que se presentó en 12 pacientes, el síndrome de Guillain-Barré, incluido síndrome de Miller-Fisher en 6 pacientes, y 8 pacientes presentaron causa infecciosa. El tiempo de evolución se dividió en agudo (menos de 14 días) y crónico (más de 14 días). Al correlacionarse con la etiología se encontró una media de edad de presentación en etiología inflamatoria de 49 ± 19 años y en la etiología no inflamatoria de 52 ± 10 años.

Para el análisis bivariado, se agrupó la NCM en etiología inflamatoria o no inflamatoria, según la presencia de captación del medio de contraste en la resonancia magnética de encéfalo o en el líquido cefalorraquídeo con presencia de hiperproteínorraquia o pleocitosis, tras lo cual, en relación con el sexo, el 63% de las causas de etiología inflamatoria fueron en varones y el resto en mujeres ($p < 0.956$). Sin embargo, la presencia de una etiología inflamatoria en pacientes con neuropatía craneal múltiple con mejoría al egreso se presentó en el 80% de estos y mientras que en la población de etiología no inflamatoria la gran mayoría fueron egresados sin mejoría (razón de momios [RM] 8, $p 0.001$) (cuadro II). Asimismo, el 87% de pacientes con NCR tuvieron antecedentes de dolor en su cuadro clínico, a diferencia de los sujetos con etiología no inflamatoria (RM 4, $p < 0.01$) (cuadro III). Al correlacionar la presencia o no de recurrencia, el 73% de la población de

etiología inflamatoria presentó recurrencia, mientras que en ninguno de los sujetos de causa no inflamatoria hubo recurrencia (RM 0.5, $p 0.022$) (cuadro IV).

Discusión

Este estudio evaluó las características clínicas, radiológicas y del líquido cefalorraquídeo, en sujetos con NCM atendidos de 2015 a 2022 en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI, que es un centro de referencia de pacientes de población mexicana. La población más frecuente en este estudio fueron los hombres y la media de edad fue de 49 años (± 16 años). Esta información es equiparable con lo reportado en población latinoamericana.²

En relación con la etiología más comúnmente documentada, fue la de causa inflamatoria no infecciosa, la cual incluye el síndrome de Tolossa-Hunt y el síndrome de Guillain-Barré, 2 de ellas asociadas a infección por COVID-19, lo cual se ha reportado en múltiples estudios desde el inicio de la pandemia, como principales causas el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome de Miller-Fisher, así como accidentes cerebrovasculares.^{13,14} Esto difiere de lo reportado en 2005 por Keane *et al.*,⁴ quienes documentaron principalmente la etiología tumoral (30%), causada sobre todo por schwannomas, causas vasculares (12%), aquellas asociadas a trauma (12%) y las infecciones (10%). Mientras que Moutran-Barroso *et al.*,² demostraron que la causa autoinmune ocurrió en un 28%, principalmente por *miastenia gravis*, seguida por el síndrome de Guillain-Barré. Otras causas raras como las infiltrativas del tipo leucemias únicamente se han presentado en reportes de casos, principalmente en edades pediátricas.^{15,16} En nuestra unidad no encontramos reportes de casos asociados a estas patologías, debido a la edad de pacientes atendidos en este centro (> 18 años). En adultos se han reportado casos en relación principalmente con el linfoma Hodgkin o neoplasias como adenocarcinomas.^{17,18} El linfoma de células B o enfermedades como arteritis de células gigantes son otras causas raras que se han documentado.^{19,20} Consideramos que nuestra unidad, al ser un centro de referencia de patologías neurológicas y neuroquirúrgicas, hace notar que las causas inflamatorias o autoinmunes son realmente prevalentes en nuestra población. De las comorbilidades en nuestro estudio se encontró que las más prevalentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, en comparación con el estudio colombiano que reportó como principales comorbilidades la presencia de una neoplasia, seguida por la diabetes mellitus y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En raras ocasiones, tanto la infección aguda por VIH como la sífilis temprana pueden presentarse como parálisis de uno o varios nervios craneales.²¹

Cuadro I Características basales de la población ($n = 46$)

	Media $\pm$ DE
Edad (años)	49 ($\pm$ 16)
	Mediana (RIC: 25, 75)
Tiempo de evolución del cuadro clínico (días)	14 (8, 35)
Características del LCR	
Células, células/dL	1 (0, 4)
Proteínas, mg/dL	34 (28, 54)
Glucosa, mg/dL	59 (54, 68)
	n (%)
Sexo	
Masculino	29 (63)
Femenino	17 (37)
Antecedentes crónico-degenerativos	
Diabetes mellitus	12 (26)
Hipertensión arterial	16 (34)
Enfermedad reumatológica	3 (6.5)
Enfermedad cardiovascular	8 (17)
Nervio del cráneo	
NC I	4 (8)
NC II	8 (17)
NC III	36 (78)
NC IV	26 (56)
NC VP1	19 (41)
NC VP2	15 (32)
NC VP3	7 (15)
NC VI	33 (71)
NC VII	23 (50)
NC VIII	7 (15)
NC IX y X	5 (10)
NC XI	1 (2)
NC XII	2 (4)
Hallazgos en IRM de encéfalo	
Normales	17 (34)
Reforzamiento seno cavernoso	12 (26)
Reforzamiento paquimeníngeo	5 (10)
Reforzamiento	3 (6)
Tumor intracraneano	3 (6)
Síntomas extraneuronales	
Sí	10 (22)
No	36 (78)
Respuesta a esteroides	
Sí	21 (46)
No	25 (54)
Recurrencia	
Sí	8 (17)
No	38 (83)

LCR: líquido cefalorraquídeo; IRM: imagen de la resonancia magnética; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico (25, 75)

Cuadro II Grado de mejoría de la NCM al egreso de acuerdo con el tipo de etiología ($n = 46$)

Etiología	Mejoría	Sin mejoría	RM	p^*
	n (%)	n (%)		
Inflamatoria	24 (80)	6 (20)	8	0.001
No inflamatoria	5 (31)	11 (69)		

*Se empleó chi cuadrada; RM: razón de momios

Cuadro III Presencia del dolor de acuerdo con el tipo de etiología de la NCM ($n = 46$)

Etiología	Con dolor	Sin dolor	RM	p^*
	n (%)	n (%)		
Inflamatoria	26 (87)	4 (13)	4	0.010
No inflamatoria	8 (50)	8 (50)		

*Se usó chi cuadrada; RM: razón de momios

Cuadro IV Riesgo de recurrencia de la NCM de acuerdo con su tipo de etiología ($n = 46$)

Etiología	Recurrencia	Sin recurrencia	RM	p
	n (%)	n (%)		
Inflamatoria	8 (27)	22 (73)	0.5	0.022
No inflamatoria	0 (0)	16 (100)		

*Se utilizó chi cuadrada; RM: razón de momios

Las conexiones aferentes y eferentes de los nervios craneales atraviesan las meninges, el espacio subaracnoideo, las estructuras óseas del cráneo y los tejidos blandos superficiales. Los núcleos de los nervios craneales se encuentran dentro del tronco encefálico, por lo que el proceso patológico intraaxial puede presentarse en un inicio solamente con disfunción de los nervios craneales.^{22,23} Los nervios del cráneo más afectados fueron en orden de frecuencia el III, VI y IV, en comparación con los reportados por Keane *et al.*,⁴ para quienes los principales nervios del cráneo afectados en su estudio fueron el VI, el VII y el III; asimismo, en los registros latinoamericanos hubo predominio del III, el VII y el V,² lo que lleva a considerar que el cuadro clínico más habitual de presentación puede ser el de un síndrome de neuropatía craneal múltiple de fosa media, como el síndrome de ápex orbitario, la hendidura esfenoidal o el seno cavernoso.

En cuanto al involucro de otros nervios del cráneo como el VII y el VIII, se ha reportado que las principales afecta-

ciones se deben a causa tumoral, infecciosa y en menor medida autoinmune.^{24,25} Dicho orden de frecuencia se asemeja a lo reportado por nuestro estudio.

Tras la evaluación de los antecedentes clínicos de NCM y evolución clínica, documentamos que de acuerdo con la etiología, sea inflamatoria o no, el dolor y la mejoría clínica de la NCM están más asociados a etiología inflamatoria, y en aquellos sujetos en los que no se evidenció proceso inflamatorio el riesgo de recurrencia es menor.

Conclusiones

La NCM es una entidad neurológica poco frecuente que afecta a una variedad de nervios del cráneo y está asociada a procesos inflamatorios o estructurales contiguos, cuya presentación más habitual en nuestra unidad fue la de síndrome de seno cavernoso o hendidura esfenoidal, con una evolución no aguda. La NCM tiene una multicausalidad. Para nuestro centro aquella inflamatoria autoinmune fue la más común y la posibilidad de documentar esta etiología impacta en el riesgo de recurrencia y de mejoría al egreso hospitalario.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Carroll CG. Multiple cranial neuropathies. *Semin Neurol.* 2009; 29(1):53-65. doi: 10.1055/s-0028-1124023
- Moutran-Barroso H, Kreinter-Rosembaum H, Zafra-Sierra MP, et al. Multiple cranial neuropathy: Clinical findings in a case series of 142 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65:103997. doi: 10.1016/j.msard.2022.103997
- Bater MC, Ramchandani PL, Ramchandani M, et al. An orbital apex fracture resulting in multiple cranial neuropathies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(2):163-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.03.001
- Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases: Analysis of 979 cases. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1714-7. doi.org/10.1001/archneur.62.11.1714
- English SW, Passe TJ, Lindell EP, et al. Multiple cranial neuropathies as a presentation of spontaneous internal carotid artery dissection: A case report and literature review. *J Clin Neurosci.* 2018;50:129-131. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.056
- Diezma-Martín AM, Morales-Casado MI, de la Torre de la Paz M, et al. Multiple cranial neuropathy secondary to neurolymphomatosis as initial presentation of lymphoma. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(1):54-55. doi: 10.1016/j.nrleng.2022.02.005
- Diamanti L, Berzero G, Franciotta D, et al. Cranial nerve palsies in patients with hematological malignancies: a case series. *Int J Neurosci.* 2020 Aug;130(8):777-780. doi: 10.1080/00207454.2019.1705810
- Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pandemic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. *Neurology.* 2020; 95(7):312-3.
- Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619
- Finsterer J, Scorza FA, Scorza C, et al. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(1):39-45. doi: 10.17305/bjbm.2021.6341
- Jorquera Moya M, Merino Menéndez S, Porta Etessam J, et al. Sintomatología derivada de los pares craneales: Clínica y topografía. *Radiología.* 2019;61(2):99-123. doi: 10.1016/j.rx.2018.09.005
- Klimaj Z, Klein JP, Szatmary G. Cranial Nerve Imaging and Pathology. *Neurologic Clinics.* 2020;38(1):115-47.
- Gogia B, Gil Guevara A, Rai PK, et al. A case of COVID-19 with multiple cranial neuropathies. *Int J Neurosci.* 2022;132(12):1187-9. doi: 10.1080/00207454.2020.1869001
- Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. *Neurology.* 2020;95(5):195-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000009921

15. Lim SH, Nam HN, Lim KI, et al. A case of myeloid sarcoma presenting with an orbital mass, hearing loss, and multiple cranial neuropathies. *Turk J Pediatr.* 2018;60(3):322-5. doi: 10.24953/turkjpeds.2018.03.015
16. Lulla D, Altinok D, Sivaswamy L. Recurrent Painful Cranial Neuropathy in a Child Involving Multiple Cranial Nerves. Headache. 2019;59(1):111-12.
17. Li JJ, Qiu BS, Chen JX, et al. Multiple cranial nerve deficits as preceding symptoms of systemic non-Hodgkin's lymphoma. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(3):409-11. doi:10.1111/cns.13097
18. Kim JS, Proia AD, Liss J, et al. Multiple Cranial Neuropathies as the Initial Presentation of Primary Ductal Adenocarcinoma of the Lacrimal Gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2022;38(3):e75-7. doi: 10.1097/IOP.0000000000002111
19. Kristono GA, Benoiton L, Lance S, et al. Multiple cranial neuropathies as the initial presentation of EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *N Z Med J.* 2021;134(1539):77-83.
20. Ye JJ, Bouffard MA, Brooks E, et al. Giant Cell Arteritis Presenting With Multiple Cranial Neuropathies - Case Report. *Neurohospitalist.* 2023;13(2):188-91. doi:10.1177/19418744221139893
21. Piura Y, Mina Y, Aizenstein O, et al. Neurosyphilis presenting as cranial nerve palsy, an entity which is easy to miss. *BMJ Case Rep.* 2019;12(2):e226509. doi: 10.1136/bcr-2018-226509
22. Mehta MM, Garg RK, Rizvi I, et al. The Multiple Cranial Nerve Palsies: A Prospective Observational Study. *Neurol India.* 2020;68(3):630-5. doi: 10.4103/0028-3886.289003
23. Lauria Pinter G, Ferracci F, Usai S, et al. Headache, chest pain, and multiplex cranial neuropathy. *Neurol Sci.* 2019;40(7):1477-80. doi: 10.1007/s10072-019-3718-x
24. Ananthapadmanabhan S, Soodin D, Sritharan N, et al. Ramsay Hunt syndrome with multiple cranial neuropathy: a literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(5):2239-44. doi: 10.1007/s00405-021-07136-2
25. Gwathmey KG, Satkowiak K. Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases. *J Neurol Sci.* 2021;424:117421. doi:10.1016/j.jns.2021.117421

Manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19

Gastrointestinal manifestations and liver disorders in patients with COVID-19

Elmer Vázquez-Cruz^{1a}, Jorge Alonso Garay-Ortega^{1b}, Aleida Bautista-Santos^{1c}, Rosalba Moreno-Alcántar^{1d}

Resumen

Introducción: la infección por SARS-CoV-2 se dio por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, donde se describieron los primeros casos de neumonía. La infección se diseminó rápidamente y se estableció como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2020. En México los primeros casos fueron en marzo del mismo año. Aunque los síntomas clásicos son respiratorios, también se han descrito síntomas gastrointestinales en 17% de los casos, así como alteraciones hepáticas.

Objetivo: describir las manifestaciones gastrointestinales y las alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19 de julio del 2020 a enero del 2021 en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: estudio clínico, transversal, prolectivo, observacional, analítico que incluyó mayores de 18 años, hospitalizados con COVID-19 con diagnóstico por PCR para SARS-CoV-2.

Resultados: se incluyeron 84 pacientes, 65% (55) del sexo masculino. La edad media fue 59 años (± 13.38). Las comorbilidades reportadas fueron: hipertensión arterial sistémica (51%), diabetes tipo 2 (38%), obesidad (26%). El patrón que predominó fue el hepatocelular, con elevación de AST en 45% (38), ALT en 42% (36), GGT en 34% (30) y FA en 13% (11). La prevalencia de los síntomas gastrointestinales fue del 71% (60/84) y fueron los más frecuentes la diarrea en 53% (4 evacuaciones/día) y la disgeusia (36.9%). Hubo 12 pacientes (10.02%) que presentaron diarrea como síntoma inicial con complicaciones respiratorias entre 5 y 7 días después.

Conclusiones: las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas se presentaron en 71% de los pacientes.

Abstract

Background: SARS-CoV-2 infection began in Wuhan, China, in December 2019, where the first cases of pneumonia were described. The infection spread rapidly and was established as a pandemic by the World Health Organization (WHO) in February 2020. In Mexico, the first cases were in March 2020. Although the classic symptoms are respiratory, gastrointestinal symptoms have been described in 17%, as well as hepatic disorders associated with pneumonia.

Objective: To describe gastrointestinal manifestations and hepatic alterations in patients with COVID-19 from July 2020 to January 2021 in a tertiary-care hospital.

Material and methods: Clinical, cross-sectional, prolective, observational, analytical study, which included patients of 18 years or older hospitalized with COVID-19, confirmed by PCR for SARS-CoV-2.

Results: 84 patients were included, 65% male (55). Mean age was of 59 (± 13.3) years. Reported comorbidities were systemic arterial hypertension (51%), type 2 diabetes (38%), and obesity (26%). The predominant pattern was hepatocellular with elevation of AST (38) 45%, ALT (36) 42%, GGT (30) 34% and FA (11) 13%. The prevalence of gastrointestinal symptoms was 71% (60/84), with diarrhea being the most frequent in 53% (4 bowel movements/day) and dysgeusia (36.9%). There were 12 patients (10.02%) who presented diarrhea as the initial symptom with respiratory complications 5-7 days later.

Conclusions: Gastrointestinal and hepatic manifestations occurred in 71% of the patients.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Departamento de Gastroenterología. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0004-4672-3068^a, 0009-0003-0574-8712^b, 0000-0001-6658-1168^c, 0000-0002-3945-8663^d

Palabras clave
Hígado
Tracto Gastrointestinal
Estudios Transversales

Keywords
Liver
Gastrointestinal Tract
Cross-Sectional Studies

Fecha de recibido: 10/08/2023

Fecha de aceptado: 14/03/2024

Comunicación con:

Jorge Alonso Garay Ortega
 jorge.garay11@hotmail.com
 55 5627 6900, extensión 21565

Cómo citar este artículo: Vázquez-Cruz E, Garay-Ortega JA, Bautista-Santos A, *et al.* Manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5595. doi: 10.5281/zenodo.10814332

Introducción

En diciembre de 2019 se reportó un incremento de casos de infección y neumonía de causa desconocida en Wuhan, China, una ciudad de 11 millones de personas en la provincia de Hubei. Esa infección se diseminó de manera rápida a otras ciudades del continente asiático y de todo el mundo, lo cual obligó al gobierno de China a establecer medidas de contención; al mismo tiempo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de orden mundial debido a esta nueva patología.¹ El 3 de enero de 2020, un mes después del brote, el SARS-CoV-2, conocido posteriormente por desarrollar un síndrome de distrés respiratorio severo agudo, se identificó en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes de Wuhan, a partir de las cuales se reconoció como un betacoronavirus de linaje B típico y fue nombrado por el Comité Internacional de Taxonomía en Virología.² Desde su brote, en diciembre de 2019, la enfermedad que causa neumonía en su forma más severa se nombró como enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19). Se ha propuesto que dicho virus haya sido transmitido de animales a humanos.³ Los coronavirus (CoV) pertenecen a una familia grande de cadena única de RNA que infectan a humanos y a animales, y causan severas manifestaciones respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. Este virus contiene una envoltura, las partículas son redondas u ovaladas, a menudo polimórficas y de diámetro de 60 a 140 nm.⁴ Un prerrequisito para infectar es la entrada a las células del huésped. De manera similar a su predecesor (el SARS-CoV), el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor viral. El ACE2 es un importante regulador de inflamación intestinal.⁵

El estudio del COVID-19 se vuelve más complejo y extenso progresivamente, puesto que distintas mutaciones y variantes surgen con el paso del tiempo. Se ha decidido clasificar dichos cambios en variantes de preocupación, variantes de interés, variantes bajo monitoreo y variantes de consecuencias mayores.⁶ En distintos metaanálisis se han determinado los síntomas generales que predominan en la infección por SARS-CoV-2 y a partir de ellos se ha establecido que la fiebre es el síntoma principal, con 81% de los casos; seguida por la tos, con 58%; la fatiga, con 38%, y la disnea, con 26%.⁷ Se ha estudiado el impacto del virus en la microbiota y la manera en que una dinámica de citocinas proinflamatorias provocaría alteraciones en los distintos metabolitos intestinales, con una aparente mayor gravedad en la presentación del cuadro infeccioso. Destaca la manera como la microbiota intestinal en una infección por SARS-CoV-2 podría ser similar a la de patologías como la artritis reumatoide.⁸

Los síntomas gastrointestinales son comunes en el COVID-19 y se ha demostrado que pueden estar presentes

hasta en 26% de pacientes en algunas poblaciones. Más importante es que algunos síntomas gastrointestinales pueden preceder a la presentación respiratoria y en otros casos las alteraciones gastrointestinales pueden ser la única presentación de infección por COVID-19, por lo que es de vital importancia el conocimiento para poder determinar pacientes candidatos a pruebas de detección temprana.⁹ Según datos de la OMS, el síntoma más común encontrado de presentación gastrointestinal es la diarrea (3.8-34%), seguido de náusea y vómitos (3.9-10.1%) y dolor abdominal (1.1-2.2%).¹⁰ Al combinar 29 estudios donde se reportaron síntomas gastrointestinales ($n = 6064$), estos tuvieron una prevalencia del 15%, y fueron la náusea o vómito, la diarrea y la pérdida del apetito los síntomas principales. La prevalencia de diarrea fue de 9%, vómito 7%, pérdida de apetito 21% y dolor abdominal 3%. Las manifestaciones gastrointestinales no deben ser abordadas únicamente desde el aspecto agudo de la enfermedad, sino como potenciales secuelas a mediano y largo plazo, que se han evidenciado en distintos aparatos y sistemas (el sistema nervioso, por ejemplo).¹¹ Las manifestaciones gastrointestinales post-COVID-19 y posteriores a la vacunación resultan de gran interés como detonantes de enfermedades autoinmunes, como el reporte de caso de una paciente de 65 años que tras la vacunación contra SARS-CoV-2 presentó cambios serológicos e histopatológicos concordantes con una hepatitis autoinmune.¹² La mortalidad en nuestro país durante la pandemia de COVID-19 fue elevada, pues México fue uno de los 7 países que más contribuyeron al aumento temporal en la tasa de muertes durante dicho periodo de tiempo. Por lo tanto, es de vital importancia continuar estudiando distintos abordajes diagnósticos y terapéuticos que eviten desastres sanitarios.¹³ En México, el Comité de Evaluación Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina ya hace referencia al estudio de las manifestaciones gastrointestinales en la infección por SARS-CoV-2, en donde por medio de un metaanálisis de 60 estudios, se identificó una prevalencia de síntomas gastrointestinales en 17.6% de los pacientes; asimismo, en una revisión sistemática de 45 estudios asiáticos, se identificaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en hasta el 36% de las hospitalizaciones.¹⁴ Schmulson *et al.*, que son miembros de la Unidad de Investigación en Medicina Experimental de la Universidad Nacional Autónoma de México, identificaron tras una revisión exhaustiva de la literatura internacional, la presencia de diarrea en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en hasta el 7.5% de los casos.¹⁵ Remes-Troche *et al.* hicieron el primer reporte mexicano sobre las manifestaciones gastrointestinales asociadas a SARS-CoV-2, el cual se llevó a cabo en un hospital privado. En él se evidenció que hasta el 20% de los pacientes con COVID-19 debutaban con síntomas como diarrea, dolor abdominal y emesis.¹⁶ Por lo tanto, es de nuestro interés reportar los hallazgos realizados en una institución pública y de tercer nivel, por el

impacto que pudiera tener en el diagnóstico y abordaje de esta enfermedad.

El objetivo principal de nuestra investigación fue determinar la prevalencia de los síntomas gastrointestinales y las alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19. Los objetivos secundarios fueron la descripción de las características generales de la población estudiada, sus comorbilidades, el número de casos con síntomas gastrointestinales sin síntomas respiratorios y la presencia de alteraciones en los niveles de aminotransferasas.

Material y métodos

Se realizó un estudio clínico, transversal, descriptivo, observacional y analítico, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México, entre los meses de julio del 2020 y enero del 2021. Los criterios de inclusión consistieron en ser mayor de 18 años, haber sido diagnosticado con COVID-19 con confirmación por PCR para SARS-CoV-2, firmar el consentimiento informado y contar con pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, química sanguínea, hemoglobina glicada y tiempos de coagulación a su ingreso. Los criterios de exclusión consistieron en no firmar la carta de consentimiento informado o encontrarse en ventilación mecánica. Previa autorización del personal directivo y aprobación del Comité de Ética e Investigación Local del IMSS (R-2020-3601-152), procedimos a revisar los censos de pacientes hospitalizados en Área COVID e identificamos a los pacientes con prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2. Los investigadores principales fueron los encargados de la recolección de los datos. Les explicaron a los participantes el estudio y les dieron la carta de consentimiento informado para poder hacer el interrogatorio y la revisión del expediente clínico. Fueron seleccionados quienes cumplieran con los criterios de inclusión y se llenó la hoja de recolección de datos. Las hojas de recolección fueron archivadas en una carpeta y resguardadas en bolsas de plástico en los archivos del Departamento de Gastroenterología del hospital. Una vez obtenida la información, se hizo la base de datos y se codificó cada una de las variables para poder llevar a cabo posteriormente el análisis estadístico. La estadística descriptiva se realizó con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con chi cuadrada y *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El análisis estadístico se hizo con el paquete SPSS, versión 24.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 84 pacientes en total en el

periodo en el que se hizo el estudio con una edad media de 59 años (± 13.38). El 65% de los pacientes fueron del sexo masculino. Se encontraron como comorbilidades más comunes hipertensión arterial sistémica (51%), diabetes tipo 2 (38%) y obesidad (26%). No se encontraron pacientes con cirrosis hepática u otra afección digestiva severa en la población de estudio. En el **cuadro I** se observan las características basales de los pacientes con PCR para SARS-CoV-2 positiva que tuvieron síntomas gastrointestinales o alteración en pruebas de función hepática.

Se recolectaron estudios de laboratorio en la población de estudio (**cuadro II**), en donde se observaron parámetros con alteraciones importantes, entre ellos el recuento total de linfocitos que presentó linfopenia en 69%, con una mediana de 745 linfocitos por mililitro. La mayoría de los pacientes diabéticos tuvieron niveles elevados de glucosa, con un valor promedio de 128 mg/dL. Se observó alteración en las pruebas de función hepática con mayor involucro de aminotransferasas, con elevación de AST en 38 pacientes (45%), ALT en 36 pacientes (42%), GGT en 30 pacientes 34%, fosfatasa alcalina en 11 pacientes (13%) y deshidrogenasa láctica en 58 pacientes, con una mediana

Cuadro I Características de los pacientes con COVID-19

	Total de pacientes (n = 84)
	Media $\pm$ DE
Edad (en años)	59 (± 13.38)
	Mediana (RI)
Peso (kg)	76.5 (69-86)
Talla (m)	1.68 (1.57-1.72)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.48 (25.35-31.08)
	n (%)
Sexo	
Hombres	55 (65.4)
Mujeres	29 (34.6)
Diabetes	32 (38.1)
Hipertensión arterial sistémica	43 (51.2)
Obesidad	22 (26.2)
EPOC	1 (1.2)
Cirrosis	0
Enfermedad renal crónica	2 (2.4)
Neoplasias	0
Tabaquismo	1 (1.2)
Etilismo	23 (27.4)
Inmunosupresión	1 (1.2)
Inmunodeficiencia	0

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

de 396 U/L. Se observó elevación del fibrinógeno (91.6%), con una mediana de 661 mg/dL, dímero D (46.42%) con una mediana de 1.04 mcg/mL, proteína C reactiva (89.28%) con una mediana de 9.04 mg/mL, y ferritina (75%) con una mediana de 810 ng/mL.

En cuanto a los síntomas generales evaluados en la hoja de recolección (cuadro III) se encontró que hubo presencia de fiebre en casi 80% de los pacientes y, en orden de frecuencia: disnea (69%), cefalea (66.7%), mialgias (63%), tos (59%), artralgias (53%) y anosmia (33%). Como hallazgo se encontró que 12 pacientes (10.02%) presentaron únicamente síntomas gastrointestinales iniciales, de los cuales la diarrea fue el síntoma predominante, y desarrollaron disnea aproximadamente 5-7 días después del inicio de los síntomas.

En cuanto a los síntomas gastrointestinales (cuadro IV) la prevalencia fue del 71% (60/84). La diarrea se presentó en 53% de los pacientes con un promedio de 4 evacuaciones al día referidas, seguida por la disgeusia (36.9%), vómitos (26%), singulto (20%), dolor abdominal (12%) y náusea (5%).

Cuadro II Estudios de laboratorio

Total de pacientes (n = 84)	
	Media ± DE
Bilirrubina total, media mg/dL	0.75 ± 0.31
	Mediana (RIC)
Hemoglobina, g/dL	15.3 (13.6-16.27)
Plaquetas*	252,000 (189,500-318,250)
Leucocitos*	9.73 (7.92-12.58)
Neutrófilos*	8.29 (6.12-11.60)
Linfocitos*	745 (520-997)
Glucosa, mg/dL	128.5 (109-187)
Urea, mg/L	40 (28.35-59)
Creatinina, mg/dL	0.86 (0.74-1.19)
Albúmina, g/dL	3.6 (3.22-3.8)
AST, U/L	35 (25-52.7)
ALT, U/L	35 (25-56)
GGT, U/L	76 (47.75- 149)
FA, U/L	85 (62.25-116)
DHL, U/L	396 (324-472)
INR, INR	1.09 (1.01-1.16)
Fibrinógeno, mg/dL	661 (564-740)
Dímero D, µg/mL	1.04 (0.54-2.29)
Ferritina, ng/mL	810 (456-1251)
PCR, mg/dL	9.4 (4.1-15.92)

*Células por microlitro

DE: desviación estándar; RIC: rangos intercuartílicos; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; DHL: lactato deshidrogenasa; INR: *International Normalized Ratio*; PCR: proteína C reactiva

Cuadro III Síntomas generales

Total de pacientes (n = 84)	n (%)
Fiebre	67 (79.8)
Tos	50 (59.5)
Cefalea	56 (66.7)
Disnea	58 (69)
Mialgias	53 (63.1)
Artralgias	45 (53.6)
Anosmia	28 (33.3)
	Mediana (RIC)
Ferritina, ng/mL	810 (456-1251)
PCR, mg/dL	9.4 (4.1-15.92)

RIC: rangos intercuartílicos

Cuadro IV Síntomas gastrointestinales

Total de pacientes (n = 84)	n (%)
Disgeusia	31 (36.9)
Diarrea	45 (53.6)
Vómito	26 (31)
Dolor abdominal	12 (14.3)
Singulto	20 (23.8)
Náusea	5 (6)

En el cuadro V se observan los resultados del análisis bivariado en el que se comparó la asociación de variables en pacientes que tenían alteración en pruebas de función hepática. Como resultados relevantes se encontró que el sexo masculino suponía un riesgo mayor de presentar dichas alteraciones hepáticas (OR 2.33, IC 95%: 0.93-5.84); asimismo, la elevación del índice de masa corporal (IMC) con uno ≥ 25 también mostró una tendencia a presentar mayor riesgo de incremento en química hepática (OR 2.1, IC 95%: 0.693-6.7); sin embargo, no se encontró significación estadística ($p = 0.68$ y $p = 0.17$, respectivamente). Las demás variables no mostraron asociación.

Discusión

Este estudio fue realizado para determinar cuáles son los síntomas gastrointestinales y la alteración en pruebas de funcionamiento hepático que predominan en nuestra población con COVID-19. Se han determinado en múltiples estudios epidemiológicos diferentes fases de la enfermedad. La fase inicial, el periodo inicial de infección, está marcado por una carga viral elevada y actividad inflamatoria disminuida, con pocos síntomas, y en esta etapa se observan síntomas gastrointestinales.¹⁷

Cuadro V Análisis bivariado

Variable	Con alteraciones hepáticas (n = 49) n (%)	Sin alteraciones hepáticas (n = 35) n (%)	OR	IC 95%	p
Edad					
≥ 60 años	23 (57.5)	17 (42.5)	1.06	0.44-2.54	0.883
< 60 años	26 (59.1)	18 (40.9)			
Sexo					
Hombres	36 (65.5)	19 (34.5)	2.33	0.93-5.84	0.68
Mujeres	13 (44.8)	16 (55.2)			
IMC (n)					
≥ 25	36 (54.5)	30 (45.5)	2.1	0.693-6.7	0.17
< 25	13 (72.2)	5 (27.8)			
Obesidad (n)					
Sí (%)	13 (59.1)	9 (40.9)	1.04	0.38-2.80	0.93
No (%)	36 (58.1)	26 (41.9)			
Consumo de alcohol (n)					
Sí	13 (56.5)	10 (43.5)	0.90	0.34-23	0.83
No	36 (59)	25 (41)			
Consumo de tabaco (n)					
Sí	1 (100)	0	1.72	1.43-2.07	0.583
No	48 (57.8)	35 (42.2)			

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Distintos metaanálisis han determinado los síntomas generales que predominan en la infección por SARS-CoV-2; han encontrado que la fiebre es el síntoma principal con 81% de los casos, seguido de tos 58%, fatiga 38%, disnea 26%. En un estudio publicado en torno a la población de nuestro país por Fernández *et al.*, los autores encontraron que los síntomas predominantes para el diagnóstico por COVID-19 fueron fiebre 60%, tos 56%, cefalea en 50%, mialgias o artralgias 38% y odinofagia 36%. En nuestro estudio encontramos una prevalencia similar, con fiebre en 67%, cefalea 56%, mialgias 53%, tos 50%, artralgias 45% y anosmia en 28% de los pacientes estudiados; asimismo, se reportó una alta prevalencia de diarrea (74%), dolor abdominal (63%) y vómitos (49%) en la población con síntomas gastrointestinales.¹⁸ En cuanto a estos, se había observado mucha heterogeneidad inicial. El resultado en nuestra población estudiada arrojó una prevalencia del 71%, con un 14% de pacientes con síntomas gastrointestinales como síntomas iniciales de la enfermedad. La diarrea fue el síntoma más prevalente en 53% de la población estudiada, seguida de disgeusia y vómito. Esto se puede comparar con datos internacionales de reportes y metaanálisis en los que se demuestra un estimado en prevalencia global de síntomas gastrointestinales de 15-21%, y también es la diarrea el síntoma más prevalente con 9% y la náusea o vómito con un 6%.¹⁹ Los síntomas gastrointestinales se han estudiado como factor de riesgo de severidad y se ha encontrado en los últimos metaanálisis que el dolor abdominal es el síntoma gastrointestinal asociado con progresión de la

enfermedad y severidad de esta. Es de notar que el dolor abdominal tuvo una baja prevalencia en nuestra población y se ha visto que esto depende de la región de la población estudiada. En nuestro estudio los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica asistida fueron excluidos, por lo que no se puede corroborar dicho dato en pacientes con enfermedad severa.²⁰

En nuestro estudio se tuvo como objetivo principal identificar las alteraciones en la química hepática y el patrón de daño predominante. Se obtuvieron datos demográficos y de laboratorio al ingreso, previo a la administración de medicamentos intrahospitalarios y se identificó a pacientes que tenían alteraciones en la química hepática (38%). El porcentaje de alteraciones presentó un rango muy amplio (15-65%), el cual estuvo asociado en muchos casos a los valores de referencia de cada laboratorio. Se identificaron elevaciones de ALT en 42% y de AST en 45%, que corresponden con los datos obtenidos en otros estudios publicados, en los que se ha estimado que ocurren incrementos leves (1-2 veces el límite superior normal) de ALT en 29-39% y 38-63% en el caso de AST. Esto constata en nuestra población elevaciones aproximadas a estas cifras. Se ha visto una clara tendencia a la elevación de AST comparada con ALT durante el curso de la enfermedad por COVID-19, lo que puede ser atípico para un patrón clásico de daño hepatocelular fuera de enfermedades como alcoholismo, farmacotoxicidad, hepatitis isquémica y cirrosis. Cabe recalcar que 22% de la población estudiada presentaba obesidad. El seguimiento de

las pruebas de laboratorio suponía un gran reto, ya que se tenía el uso de medicamentos en muchos casos hepatotóxicos, por lo que se tomaron valores iniciales de los estudios de laboratorio y no después del uso de medicamentos confusores. Se ha establecido la hipótesis de que la alteración de las pruebas de función hepática es un valor pronóstico. En un estudio realizado por Wong *et al.*, se encontró que estas alteraciones eran más frecuentes y con valores más elevados en pacientes con enfermedad severa por COVID-19, pero esto aún continúa en debate. Metaanálisis actuales han encontrado estudios con reportes de mayores desenlaces negativos, como choque séptico, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de ventilación mecánica y muerte. Sin embargo, se han percibido sesgos en estos estudios al hacerse patente que estos pacientes requieren una monitorización más exhaustiva de laboratorios y tratamientos que pudiesen condicionar más detección de alteraciones. Otros estudios no encontraron asociación entre elevación de enzimas hepáticas y mortalidad, y otros más encontraron que elevaciones especialmente de AST y ALT por encima de 5 veces el límite superior normal se asociaban a una mayor mortalidad.²¹ Marjot *et al.* abordaron una posible asociación entre la mortalidad post-trasplante hepático y el antecedente de infección por SARS-CoV-2, y determinaron que no hay evidencia que lo sugiera, además de que hicieron hincapié en los potenciales riesgos de retrasar medidas terapéuticas.²² Kopel *et al.* sugieren la medición de aminotransferasas con la intención de evaluar la intensidad de la infección; sin embargo, no hay evidencia científica que confirme lo anterior.²³ Li *et al.* resaltan el uso de antipiréticos, hepatotóxicos e inmunosupresores durante la pandemia por COVID-19, los cuales podrían enmascarar cuadros de daño hepático inducido por medicamentos como alteraciones provocadas por SARS-CoV-2.²⁴ Es necesario estudiar los potenciales factores de riesgo para una afectación hepática secundaria a COVID-19; Hu *et al.* sugieren que el sexo masculino, tener una edad avanzada y la presencia de comorbilidades predisponen al daño hepático durante dicha infección.²⁵ A pesar de su prevalencia anecdótica, hay evidencia de insuficiencia hepática crónica secundaria a SARS-CoV-2 en pacientes en los que predomina la colestasis.²⁶

Es importante considerar las distintas variantes de SARS-CoV-2 y el impacto que este puede generar en las potenciales complicaciones. Wu *et al.* desarrollaron un metaanálisis de estudios epidemiológicos con la intención de determinar los desenlaces clínicos asociados a la variante delta frente a la ómicron. Identificaron que los riesgos relativos de hospitalización, muerte, ingreso a la unidad de terapia intensiva y uso de ventilación mecánica fueron estadísticamente inferiores en la segunda y sugirieron como posibles causas alteraciones inmunitarias asociadas a mutaciones virales.²⁷ Asimismo, Meo *et al.* han reportado un mayor

grado de infectividad en la variante ómicron,²⁸ por lo que no podemos ignorar las nuevas características de este virus, que involucrarían manifestaciones clínicas y perfiles bioquímicos distintos. De la misma manera, las poblaciones que corren el mayor riesgo de infección difieren entre ambas variantes, con una prevalencia mayor de niños y adolescentes por parte de ómicron; sin embargo, se desconoce el impacto que esto tendría en el curso de la enfermedad, así como en las complicaciones a largo plazo. Tokuyama *et al.* realizaron un estudio retrospectivo en población infantil en el que se identificó que aquellos pacientes infectados con la variante ómicron presentaban de manera más frecuente náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea, comparado con las otras variantes.²⁹ Esto es discordante con lo reportado por Li *et al.*, para quienes la variante prototipo de SARS-CoV-2 se asociaba en mayor medida con dichos síntomas; resulta interesante que dicho equipo abordó las alteraciones bioquímicas en los pacientes con la variante ómicron e identificó que los niveles de proteína C reactiva eran un factor de riesgo independiente para que ocurrieran alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. Se encontró además correlación entre lesión hepática y el género e IMC.³⁰

En nuestro estudio excluimos pacientes con ventilación mecánica invasiva o con uso de medicamentos experimentales: la primera por la falta de información para la herramienta de recolección de datos e interrogatorio directo, además de probables tratamientos no mencionados, y la segunda porque en algunos pacientes se utilizaron medicamentos aún experimentales sin un adecuado perfil de seguridad documentado, los cuales suponían factores extras no identificados que pudieran estar relacionados con la alteración en la química hepática. Por lo anterior, no se tomó el desenlace de mortalidad como un objetivo que se debiera evaluar.

Conclusiones

El presente estudio muestra la importancia de los síntomas gastrointestinales y no se trata de un simple hallazgo, sino más bien de un elemento clínico que se debe considerar si se busca un diagnóstico oportuno del COVID-19. El abordaje diagnóstico amerita un enfoque clínico, pero también bioquímico, puesto que las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático sugieren un patrón hepatocelular que se repite en los casos clínicos.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];92(6):577-83. doi: 10.1002/jmv.25757
- Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];26(19):2323-31. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2323
- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024]; 288(2):192-206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348588>
- Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];21(1):3-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253172>
- Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];5(7):667-78. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30126-6
- Dhama K, Nainu F, Frediansyah A, et al. Global emerging Omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies. *J Infect Public Health* [Internet]. 2023 [consultado el 13 de marzo de 2024];16(1):4-14. doi: 10.1016/j.jiph.2022.11.024
- Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, et al. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];61(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150219>
- Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human gut Microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications. *Gastroenterology* [Internet]. 2023 [consultado el 13 de marzo de 2024];164(2):272-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36155191>
- Buscarini E, Manfredi G, Brambilla G, et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients. *Gut* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024]; 69(8):1547-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409587>
- Wong SH, Lui RNS, Sung JJY. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];35(5):744-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215956>
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2023 [consultado el 13 de marzo de 2024];133(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626183>
- Garrido I, Lopes S, Simões MS, et al. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine – more than a coincidence. *J Autoimmun* [Internet]. 2021 [consultado el 13 de marzo de 2024];125 (102741):102741. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717185>
- Wang H, Paulson KR, Pease SA, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet* [Internet]. 2022 [consultado el 13 de marzo de 2024];399(10334):1513-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279232>
- Comité de Evaluación Clínica Terapéutica. Manifestaciones Gastrointestinales del SARS-CoV-2. México: Academia Nacional de Medicina. Boletín de Información clínica Terapéutica; julio-agosto de 2020 [consultado el 12 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/boletin_clinico_terapeutico/2020/BCT-4-2020.pdf
- Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser una manifestación de la COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2020;85(3):282-7. doi: 10.1016/j.rgmex.2020.04.001
- Remes-Troche JM, Ramos-de la Medina A, Manríquez-Reyes M, et al. Initial gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in 112 patients from Veracruz in southeastern Mexico. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(3):1179-81. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.055
- Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];226:57-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827705>
- Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 [consultado el 13 de marzo de 2024];104:572-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434668>
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];159(1):81-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251668/>
- Téllez L, Martín Mateos RM. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024];43(8):472-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727662>
- Wong YJ, Tan M, Zheng Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024]; 19(6):627-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882393>
- Marjot T, Webb GJ, Barritt AS IV, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [consultado el 13 de marzo de 2024];18(5):348-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692570>
- Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, et al. Clinical insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 [consultado el 13 de marzo de 2024]; 65(7):1932-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447742>
- Li P, Liu Y, Cheng Z, et al. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [consultado el 13 de marzo de 2024];154(113568):113568. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029543>
- Hu WS, Jiang FY, Shu W, et al. Liver injury in COVID-19: A minireview. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [consultado el 13 de marzo de 2024];28(47):6716-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36620342>
- Chen H, Chen Q. COVID-19 pandemic: Insights into interactions between SARS-CoV-2 infection and MAFLD. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2022 [consultado el 13 de marzo de 2024];18

- (12):4756–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35874945>
27. Wu Y, Pan Y, Su K, et al. Elder and booster vaccination associates with decreased risk of serious clinical outcomes in comparison of Omicron and Delta variant: A meta-analysis of SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol* [Internet]. 2023 [consultado el 13 de marzo de 2024];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37125157>
 28. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [consultado el 13 de marzo de 2024];25(24). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34982465>
 29. Tokuyama K, Kitamura T, Maruyama K, et al. High number of seizures and unconsciousness in patients with SARS-CoV-2 omicron variants: a retrospective study. *Front Pediatr* [Internet]. 2023 [consultado el 13 de marzo de 2024];11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38034823>
 30. Li J, Zhang Q, Xu C, et al. Differences in clinical characteristics and liver injury between patients diagnosed with the Omicron subvariant BA.5.2 and the prototype of SARS-CoV-2: a single center retrospective study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2023 [consultado el 13 de marzo de 2024];23(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37553605>

Factores predictivos de MASLD en diabetes tipo 2: estudio de seguimiento de un año

Predictive factors for MASLD in type 2 diabetes: 1 year follow-up study

Niels H. Wachter^{1a}, Rita A. Gómez-Díaz^{1b}, Adriana L. Valdez-González^{1c}, Ximena Duque-López^{2d}, Segundo Morán-Villota^{3e}, Rafael Mondragón-González^{1f}, Miguel Cruz-López^{4g}, Víctor H. Borja-Aburto^{5h}

Resumen

Introducción: se ha propuesto la nomenclatura actual de *enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica* (MASLD) como término general para abarcar las diversas etiologías de la esteatosis e incluir la presencia de al menos 1 de 5 factores de riesgo cardiometabólico.

Objetivo: evaluar los factores predictores de incidencia de MASLD en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) a un año de seguimiento en primer nivel de atención.

Material y métodos: cohorte prospectiva que incluyó 5143 pacientes con DT2 (≤ 15 años de diagnóstico) de unidades de medicina familiar del IMSS en Ciudad de México y el área metropolitana. Se tomaron al inicio y a un año de seguimiento: medidas antropométricas, HbA1c, microalbuminuria, creatinina, perfil de lípidos, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa (ALT); se calculó el HSI (Índice de esteatosis hepática) y LAP (productos de acumulación lipídica). Se consideraron como MASLD los casos con la presencia de ALT anormal.

Resultados: al inicio, el 28.2% ($n = 1449$) presentaron MASLD. Los índices HSI y LAP fueron mayores en los casos con MASLD. La edad y tiempo de evolución de DT2 mostró asociación negativa con MASLD y positiva con índice de masa corporal, perímetro de cintura (PCi) y HbA1c. De los casos con MASLD al inicio, el 38% ($n = 452$) revirtieron y persistieron con esta alteración 712 (61.2%) al año de seguimiento. Los *odds ratio* (OR) para MASLD fueron de 1.86 y 1.88 para HbA1c y PCi, respectivamente.

Conclusiones: la combinación de HSI, LAP y el tamizaje con HbA1c y PCi son de utilidad para identificar MASLD en pacientes con DT2.

Abstract

Background: It has been proposed the current nomenclature for *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD) as a general term to encompass the various etiologies of steatosis and to include the presence of at least 1 of 5 cardiometabolic risk factors.

Objective: To evaluate the predictors of the incidence of MASLD in patients with type 2 diabetes (T2D) in primary care at a one-year follow-up.

Material and methods: Prospective cohort study including patients ($n = 5143$) with ≤ 15 years from diagnosis of T2D, treated at primary care units in Mexico City and metropolitan area. At baseline and at one-year follow-up were measured: anthropometry, HbA1c, microalbuminuria, creatinine, lipid profile and hepatic markers aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase (ALT). Hepatic Steatosis Index (HSI) and Lipidic Accumulation Product (LAP) were calculated. MASLD was considered as cases with abnormal ALT.

Results: At baseline, 1449 (28.2%) patients presented MASLD. The HSI and LAP indices were higher in MASLD. Age at diagnosis and time of exposure to T2D were inversely associated with MASLD, and directly proportional to body mass index, waist circumference (WC) and HbA1c. Of the cases with MASLD at baseline, 452 (38.8%) reverted to normal and 712 (61.2%) persisted after follow-up. ORs for MASLD were 1.86 and 1.88 for HbA1c and WC, respectively.

Conclusions: The combination of HSI, LAP and screening with HbA1c and WC are useful to identify MASLD in patients with T2D.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

De la adscripción 2 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0002-7717-6704^a, 0000-0002-2191-4931^b, 0000-0001-7711-8283^c, 0000-0002-7630-0259^d, 0000-0001-6833-2392^e, 0000-0002-5673-3540^f, 0000-0003-4280-4501^g, 0000-0002-7333-5798^h

Palabras clave

Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica
Diabetes Tipo 2
Alanina Aminotransferasa
Índice Esteatosis Hepática
Productos de Acumulación Lipídica

Keywords

Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease
Type 2 Diabetes
Alanine Aminotransferase
Hepatic Steatosis Index
Lipid Accumulation Products

Fecha de recibido: 29/08/2023

Fecha de aceptado: 06/11/2023

Comunicación con:

Rita A. Gómez Díaz

 ritagomezdiaz@yahoo.com.mx

 55 5627 6900, extensión 21481

Cómo citar este artículo: Wachter NH, Gómez-Díaz RA, Valdez-González AL, *et al.* Factores predictivos de MASLD en diabetes tipo 2: estudio de seguimiento de un año. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5623 doi: 10.5281/zenodo.10814344

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) es altamente prevalente en Latinoamérica.¹ Las estimaciones oscilan entre 14.3 y 35.2% en América Latina² y 53.2% en la población mexicana.³

Recientemente el nombre propuesto para remplazar el de NAFLD fue enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés) y se utilizaron como criterios diagnósticos de esteatosis hepática cualquiera de los siguientes: biopsia hepática, estudios de imagen o indicadores/biomarcadores sanguíneos, como es la alanina aminotransferasa (ALT) y la presencia de sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 (DT2) o alteraciones metabólicas. Se ha sugerido que este cambio permitirá identificar a la población con esta patología, así como explorar nuevas fisiopatologías con el fin de diseñar estrategias globales de cambio de estilo de vida con un criterio mucho más amplio y sin términos estigmatizantes.^{4,5,6} Aunque los criterios diagnósticos de la MASLD no han sido validados, recientemente Lin *et al.*⁷ compararon los criterios diagnósticos de la NAFLD y la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) utilizando datos de la NHANES III y concluyeron que en la práctica clínica, la definición de la MAFLD permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión, dadas las alteraciones metabólicas presentes en estos casos. Eslam *et al.* y Lin *et al.* definieron la MAFLD como esteatosis hepática diagnosticada más la presencia de uno de los siguientes factores: 1) diabetes, 2) sobrepeso/obesidad, o 3) al menos 2 anomalías metabólicas.^{4,7}

En el marco de los pacientes con DT2, no siempre se busca el hígado graso, ni marcadores o estudios de imagen. En la actualidad, existen varios biomarcadores e indicadores para evaluar la MAFLD y la NAFLD⁸ y se ha intensificado la búsqueda de puntuaciones no invasivas de la primera, como el Índice de esteatosis hepática (HSI, por sus siglas en inglés) y el producto de acumulación de lípidos (LAP, por sus siglas en inglés),^{8,9,10} ya que varias de las pruebas serológicas no están disponibles para su uso generalizado en la práctica clínica diaria. Tanto el HSI como el LAP han demostrado ser herramientas eficaces para predecir la hepatopatía grasa en diversas poblaciones, como los adultos chinos,¹¹ la población general italiana,¹² la población pediátrica con obesidad¹³ y el adulto mayor.¹⁴ Además, en pacientes con síndrome metabólico, tanto el HSI como el LAP resultaron ser predictores de NAFLD/MAFLD.¹⁵ Ante la ausencia de marcadores no invasivos que tengan alto valor predictivo para tamizaje o detección temprana de MASLD por el médico de primer contacto en nuestras unidades de medicina familiar (UMF), la adopción de nuevos criterios para definir la disfunción metabólica asociada a

hígado graso permitirá que en la práctica clínica se identifique más oportunamente los casos de nuestra población derechohabiente.

Considerando la estrecha asociación de alteraciones metabólicas y obesidad, como la elevación de la ALT, triglicéridos, disminución de HDL-C, así como el HSI (Índice esteatosis hepático) y los LAP (productos de acumulación lipídica) como marcadores de hígado graso, nuestro objetivo fue evaluar los factores predictores de la incidencia de MASLD en pacientes con DT2 en primer nivel de atención a un año de seguimiento.

Material y métodos

Cohorte prospectiva. Se incluyeron 5143 pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión: diagnóstico de DT2 con ≤ 15 años, edad de 18 a 70 años, atendidos en UMF de la Ciudad de México y el área metropolitana, como se muestra en la figura 1. El estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica (17-CI-09-015-006) y el Comité de Ética (Conbioética-09-CEI-009-20160601) (protocolo R2014-785-049). Los pacientes firmaron consentimiento informado antes de participar. La DT2 se diagnosticó por HbA1c $\geq 6.5\%$ o glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL en al menos 2 ocasiones diferentes.¹⁶ Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de ingesta de alcohol (para mujeres: ≥ 140 a 350 g/semana para hombres: ≥ 210 a 420 g/semana); cirugía bariátrica; complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes (pie diabético, enfermedad renal crónica, retinopatía); enfermedades terminales (cáncer, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca); hemoglobinopatía; anemia grave (hemoglobina ≤ 7.5 g/dL), o enfermedad hemolítica conocida, documentados en sus expedientes clínicos, así como positividad para anticuerpos antihepatitis B y C medidos por ELISA con un punto de corte en suero ≥ 1.0 . Se registraron variables clínicas y antropométricas realizadas rutinariamente en sus consultas programadas. Se tomaron muestras de sangre y orina al inicio del estudio previo ayuno de 12 horas. Los análisis de laboratorio incluyeron hemoglobina glicada A1c (HbA1c), microalbuminuria, creatinina, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), aspartato aminotransferasa (AST) y ALT. Todas las mediciones se repitieron a los 12 meses de seguimiento. Durante las visitas de seguimiento, se registró la información sobre el tratamiento farmacológico prescrito por su médico familiar. La creatinina, AST, ALT, triglicéridos, HDL-C y LDL-C se determinaron con el equipo ILab™ 650 (Instrumentation Laboratories, Milán, Italia) y la HbA1c se midió por electroforesis en sangre total con HPLC uti-

lizando el *kit Variant II turbo 2.0* (BioRad, Hercules, CA), según las instrucciones del fabricante. Todas las muestras de sangre se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos. Asimismo, la microalbuminuria se midió con el mismo analizador en una única muestra de orina matutina. Se consideró como MASLD, los casos de DT2 con ALT anormal. La ALT se consideró anormal si ≥ 43.8 UI (hombres) y ≥ 32.8 UI (mujeres); el punto de corte se obtuvo con la media de ALT + 2 SD de un grupo de controles sanos (sin DT2, abuso de alcohol, sobrepeso/obesidad, hipertensión; con perímetro de cintura normal). La AST anormal se definió como ≥ 37 (hombres) y ≥ 31 (mujeres), según lo indicado por las instrucciones de ILab™. La hipertrigliceridemia se definió como triglicéridos ≥ 150 mg/dL, la hipoalfalipoproteinemia como HDL-C < 40 en hombres y < 50 en mujeres. La hipertensión se definió como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o con antecedentes de medicación antihipertensiva. Se calculó el Índice de esteatosis hepática (HSI) = $8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{IMC}$ (+ 2 si es mujer + 2 si tiene DT2); y el LAP = $(\text{PCi (cm)} - 65) \times \text{TG (mmol/L)}$ en hombres y $(\text{PC (cm)} - 58) \times \text{TG (mmol/L)}$ en mujeres.

Análisis estadístico

Las características de la población estudiada se describieron con media y desviación estándar o mediana y los valores en los percentiles 25-75, o porcentajes. Los análisis descriptivos se presentaron por sexo, las variables categóricas se compararon con *t* de Student, *U* de Mann-Whitney y prueba chi cuadrada de Pearson. Los cambios en MASLD en el seguimiento se clasificaron en 4 grupos: 1)

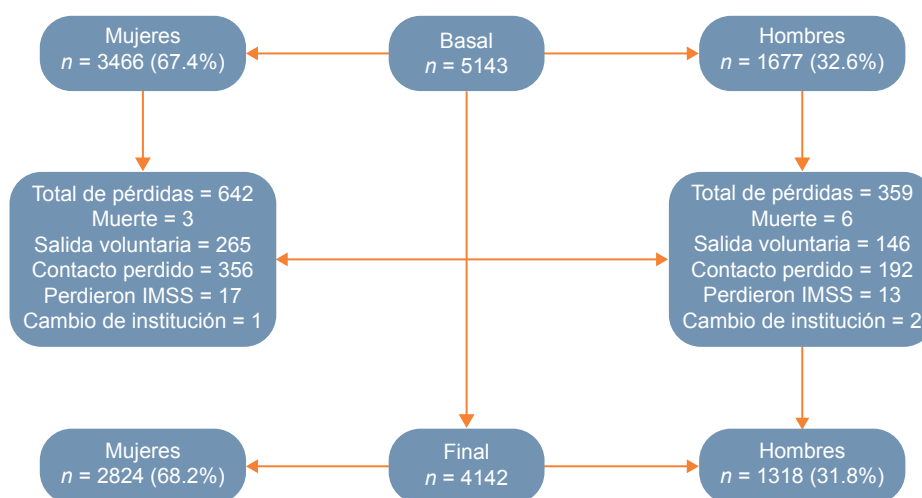
incidencia: casos nuevos de MASLD; 2) reversión MASLD: casos cuya ALT regresó al rango normal en el seguimiento; 3) no MASLD persistente: ALT que persistió normal al seguimiento, y 4) MASLD persistente: ALT que persistió anormal al seguimiento. Los 4 grupos se compararon mediante Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples y la prueba chi-cuadrada de McNemar. Se creó un modelo de regresión logística para evaluar la asociación entre variables antropométricas y metabólicas con MASLD por sexo. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 5143 pacientes (3466 mujeres/1677 hombres). Al cabo de 12 meses, el número total de pacientes perdidos fue de 1001 (19.5%), el 18.5% de las mujeres y el 21.4% de los hombres: 9 fallecieron, 411 se retiraron, 548 perdieron el contacto, 30 perdieron su afiliación al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y 3 cambiaron de institución. De ellos, 252 (25.2%) tenían ALT anormal (figura 1).

Los pacientes tenían 56.8 ± 8.9 (mujeres 56.4 ± 8.7 /hombres 57.4 ± 9.3) años al inicio, el 67.4% eran mujeres; la media de años con DT2 era de 6.5 ± 4.3 ; el 54.6% de los pacientes tenían HbA1c $\geq 7.0\%$; el 92.9% tenían LDL-C ≥ 100 mg/dL; el 58.7% tenían triglicéridos ≥ 150 mg/dL. Al inicio del estudio, solo el 15.5% de la población tenía un índice de masa corporal (IMC) normal, mientras que el 40.8% presentaron obesidad (cuadro I).

Figura 1 Algoritmo de la población de estudio



De los 5143 participantes iniciales, 4142 completaron el estudio, 2824 mujeres y 1318 hombres

Cuadro I Características basales de la población de estudio

Variables	n = 5143	%
Edad (años) (media ± DE)	56.8 ± 8.9	
Mujeres	3466	67.4
Índice de masa corporal (kg/m ²) (media ± DE)	29.5 ± 4.7	
Normal < 25.0	795	15.5
Sobrepeso 25.0-29.9	2248	43.7
Obesidad ≥ 30.0	2100	40.8
Perímetro de la cintura (cm) (media ± DE)		
Mujeres	97.2 ± 11.2	
Hombres	99.0 ± 11.1	
Adiposidad central ≥ 90 cm: hombres, ≥ 80 cm: mujeres	4709	91.6
Presión arterial (mm Hg)		
≥ 140/90*	857	16.7
Años con diagnóstico de DT2 (media ± DE)	6.5 ± 4.3	
HbA1c (%), (mediano, p25-p75) [†]	7.3 (6.3-9.4)	
≥ 7.0%	2901	54.6
Creatinina (mg/dL) (mediana, p25-p75)	0.7 (0.6-0.8)	
< 1.02 en mujeres, < 1.18 en hombres	5021	97.6
Microalbuminuria (mg/L) [†]		
< 30	3848	74.8
30-299	1021	19.9
≥ 300	237	4.6
HDL-C (mg/dL) (media ± DE)	46.2 ± 10.8	
En hombres	42.2 ± 9.3	
En mujeres	48.0 ± 11.0	
< 40 en hombres, < 50 en mujeres	2721	52.9
LDL-C (mg/dL) (media ± DE)	144.5 ± 32.7	
≥ 100	4777	92.9
Triglicéridos (mg/dL) (mediana, p25-p75)	164 (122-226)	
≥ 150	3017	58.7
AST (U/L) (mediana, p25-p75)	22 (18-29)	
Hombres	23 (18-29)	
Mujeres	22 (18-30)	
≥ 37 en hombres, ≥ 31 en mujeres	1024	19.9
ALT (U/L) (mediana, p25-975)	24 (18-35)	
Hombres	26 (19-36)	
Mujeres	23 (17-35)	
≥ 43.8 en hombres, ≥ 32.8 en mujeres	1449	28.2

DT2: diabetes tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa.

*≥ 140/90mmHg o tratamiento antihipertensivo

[†]Valores faltantes: 13 de HbA1c, 37 de microalbuminuria

Hubo un número significativamente mayor de mujeres ($n = 1119/3466$) que de hombres ($n = 330/1677$) con ALT anormal ($p < 0.001$).

Al inicio del estudio, las mujeres con MASLD eran más jóvenes y llevaban menos tiempo con DT2 que las mujeres sin esta condición. El 70% de las mujeres con MASLD también tenían una AST anormal, y el 84.6% de ellas tenían un

cociente ALT/AST ≥ 1. El IMC, la obesidad y la adiposidad central eran mayores en las mujeres con MASLD. El síndrome metabólico estaba presente en el 88.2% de las mujeres con MASLD frente al 89.3% con ALT normal. El 88.6% de las mujeres estaban bajo tratamiento farmacológico para la DT2; 2387 de 3466 (68.9%) tomaban metformina. El HSI y el LAP estaban más elevados en las mujeres con MASLD (cuadro II).

Cuadro II Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica por sexo

Variables ¹ media ± DE o ² mediana (p25-p75) o ³ n (%)	En mujeres (n = 3466)		p	En hombres (n = 1677)		p
	No MASLD n = 2347 (67.7%)	MASLD n = 1119 (32.3%)		No MASLD n = 1347 (80.3%)	MASLD n = 330 (19.7%)	
Edad (años) ¹	57.2 ± 8.5	54.8 ± 8.8	< 0.001	58.2 ± 9.0	53.9 ± 10.3	< 0.001
Años diagnóstico de DT2 ¹	6.7 ± 4.3	5.6 ± 3.9	< 0.001	6.9 ± 4.3	5.6 ± 4.0	< 0.001
AST (UI) ²	20 (17-23)	35 (28-47)	< 0.001	21 (18-25)	39 (31-50)	< 0.001
≥ 31 mujer, ≥ 41 hombre ³	78 (3.3)	730 (65.2)	< 0.001	35 (2.6)	181 (54.8)	< 0.001
Proporción ALT/AST ²	0.96 (0.82-1.13)	1.28 (1.08-1.48)	< 0.001	1.10 (0.93-1.29)	1.50 (1.25-1.74)	< 0.001
Proporción ALT/AST ≥ 1 ³	1161 (49.5)	947 (84.6)	< 0.001	905 (67.2)	309 (93.6)	< 0.001
HbA _{1c} % ²	7.0 (6.2-9.2)	7.4 (6.5-9.3)	< 0.001	7.8 (6.6-9.8)	7.4 (6.4-9.6)	0.066
≥ 7.0 % ³	1207 (51.4)	683 (61.0)	< 0.001	793 (58.9)	218 (66.1)	0.016
IMC (kg/m ²) ^{2†}	29.0 (26.1-32.2)	30.0 (27.3-33.4)	< 0.001	27.8 (25.5-30.7)	29.4 (27.1-32.3)	< 0.001
Normal (IMC < 25.0) ³	383 (16.3)	112 (10.1)		277 (20.6)	23 (7.0)	
Sobrepeso (IMC 25.0-29.9) ³	987 (42.1)	441 (39.4)		656 (48.7)	163 (49.4)	
Obesidad (IMC ≥ 30.0) ³	977 (41.6)	565 (50.5)	< 0.001	414 (30.7)	144 (43.6)	< 0.001
Perímetro de la cintura (cm) ¹	96.4 ± 11.1	98.8 ± 10.9	< 0.001	98.3 ± 11.1	102.0 ± 10.1	< 0.001
Adiposidad central*	2172 (92.5)	1085 (97.0)	< 0.001	1049 (75.6)	292 (88.5)	0.054
Con hipertensión arterial Sí ³	82 (3.5)	65 (5.8)	0.004	104	25 (7.6)	0.738
Tx para la hipertensión Sí ³	1061 (45.2)	467 (41.7)	0.026	526 (39.0)	125 (37.9)	0.901
Tx para DT2 No ³	264 (11.2)	130 (11.6)		168 (12.5)	38 (11.5)	
Metformina ³	1569 (66.9)	818 (73.1)		923 (68.5)	239 (72.4)	
Insulina ³	119 (5.0)	38 (3.4)		60 (4.5)	10 (3.0)	
Metformina + Insulina ³	273 (11.6)	82 (7.3)	< 0.001	107 (7.9)	19 (5.8)	0.416
Otros hipoglucemiantes orales ³	122 (5.2)	51 (4.6)		89 (6.6)	24 (7.3)	
Sí ³	2083 (88.8)	989 (88.4)	0.749	1179 (87.5)	292 (88.5)	0.635
HDL-C (mg/dL) ¹	49.1 ± 11.1	45.8 ± 10.2	< 0.001	40.7 ± 9.5	42.5 ± 9.2	0.001
< 50 mujer, < 40 hombre ³	1312 (55.9)	746 (66.7)	0.001	514 (38.2)	149 (45.2)	0.020
LDL-C (mg/dL) ¹	145.3 ± 33.8	147.5 ± 33.2	0.070	142.0 ± 34.3	139.2 ± 31.7	0.177
≥ 100 ³	2222 (94.7)	1037 (92.7)	0.020	1222 (90.7)	296 (89.7)	0.570
Triglicéridos (mg/dL) ²	160 (119-215)	165.5 (125-223)	0.003	164 (122-233)	190 (142-270.25)	< 0.001
≥ 150 ³	1337 (57.0)	674 (60.2)	0.069	770 (57.2)	236 (71.5)	< 0.001
Tx para dislipidemia Sí ³	678 (28.9)	311 (27.8)	0.504	383 (28.4)	111 (33.6)	0.063
Creatinina (mg/dL) ²	0.6 (0.5-0.7)	0.6 (0.5-0.7)	< 0.001	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.854
≥ 1.02 mujer, ≥ 1.18 hombre ³	39 (1.7)	6 (0.5)	0.006	68 (5.0)	9 (2.7)	0.071
Microalbuminuria (mg/g) ^{3†}						
< 30	1887 (81.0)	906 (81.5)		846 (63.3)	209 (63.3)	
30-299	357 (15.3)	181 (16.2)	0.044	380 (28.4)	103 (31.2)	0.059
≥ 300	87 (3.7)	24 (2.1)		111 (8.3)	15 (4.5)	
Síndrome metabólico Sí ³	2096 (89.3)	987 (88.2)	0.333	1202 (89.2)	311 (94.2)	0.006
HSI ²	41.0 (37.8-44.6)	44.7 (41.3-48.2)	< 0.001	38.6 (35.7-42.1)	43.4 (40.6-47.1)	< 0.001
Alto ≥ 36 ³	2006 (85.5)	1086 (97.1)	< 0.001	988 (73.4)	318 (96.4)	< 0.001
LAP ²	40.19 (32.9-47.3)	42.4 (35.3-49.7)	< 0.001	34.9 (27.8-41.8)	39.1 (33.0-46.2)	< 0.001

MASLD: hígado graso asociado a disfunción metabólica; DT2: diabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; Tx: tratamiento; HSI: Índice de esteatosis hepática = 8 x (ALT/AST) + IMC (+2 si mujeres + 2 si DT2); LAP: producto de acumulación lipídica = (PC (cm) – 65) x TG (mmol/L) en hombres y (PC (cm) – 58) x TG (mmol/L) en mujeres *Adiposidad central se define como cintura ≥ 80 en mujeres y ≥ 90 en hombres

†Valores faltantes: 1 para IMC en mujeres con MASLD; 16 para microalbuminuria en mujeres y 10 en hombres con ALT normal; 6 en mujeres y 2 en hombres con MASLD; 1 para HSI en mujeres con MASLD

En el análisis multivariado, las variables asociadas con MASLD en mujeres fueron edad, años con DT2, obesidad, perímetro de cintura ≥ 80 cm, HbA1c $\geq 7\%$, HDL-C ≤ 50 mg/dL y tratamiento con insulina, donde edad, años con DT2 e insulina fueron protectores. Por cada año de aumento de la edad, el coeficiente β fue de -0.02, OR = 0.97 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0.96-0.98). Las mujeres con > 10 años con DT2 tenían 0.58 (IC 95%, 0.47-0.72) menos riesgo de MASLD. Las mujeres con obesidad tenían 1.51 (IC 95%: 1.16-1.98) más posibilidad de MASLD que las mujeres con IMC normal. Las mujeres con perímetro de cintura ≥ 80.0 cm tenían más riesgo de MASLD, (OR = 1.82; IC 95%: 1.20-2.76), al igual que las mujeres con HbA1c $\geq 7\%$ (OR = 1.91; IC 95%: 1.62-2.25) o colesterol HDL ≤ 50 mg/dL (OR = 1.39; IC 95%: 1.18-1.63). Por último, las mujeres en tratamiento con insulina (OR = 0.53; IC 95%: 0.41-0.67) tenían menos riesgo de MASLD (cuadro III).

En los hombres, al inicio del estudio, el 19.7% ($n = 330$) presentaba MASLD. Estos hombres eran más jóvenes y llevaban menos tiempo con DT2 que los hombres con ALT normal, además de tener niveles más altos de AST (mediana 39 frente a 21, $p < 0.001$). El IMC y el perímetro de cintura fueron mayores en los hombres con MASLD. El porcentaje de hombres con HDL-C < 40 mg/dL fue mayor en los casos con MASLD. El 94.2% de los hombres con MASLD frente

al 89.2% de los hombres sin MASLD tenía síndrome metabólico (SM). Más de dos tercios de los hombres tomaban metformina, aunque el tratamiento farmacológico no fue estadísticamente significativo. Los índices HSI y LAP fueron más elevados en aquellos con MASLD (cuadro II). En el análisis multivariado, los factores asociados con MASLD en los hombres fueron: edad, sobrepeso/obesidad y hipertrigliceridemia. La edad fue protectora en los hombres; por cada año adicional de edad, el coeficiente β fue de -0.034 para MASLD, OR = 0.96 (IC 95% 0.95-0.98). Los hombres con sobrepeso tenían 2.30 (IC 95%: 1.42-3.72) y con obesidad 2.54 (IC 95%: 1.46-4.24) más riesgo de MASLD. Los hombres con HbA1c ≥ 7 tenían 1.39 veces más riesgo de MASLD (IC 95%: 1.05-1.85), y aquellos con triglicéridos ≥ 150 mg/dL tenían 1.47 veces más riesgo de MASLD (IC 95%: 1.10-1.97) (cuadro III).

A los 12 meses de seguimiento, se perdieron 1001 pacientes, 63.9% mujeres/36.1% hombres (figura 1). Las características de los pacientes que finalizaron el seguimiento se muestran en el cuadro IV.

De los pacientes que completaron el estudio, 701 mujeres (24.9%) frente a 179 hombres (13.6%), $p < 0.001$, cumplieron con criterios para MASLD.

Cuadro III Variables de enfermedad hepática esteatósica asociadas a disfunción metabólica por sexo

Variables	Mujeres ($n = 2832$)			Hombres ($n = 1321$)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años)	0.97	0.96-0.98	< 0.001	0.96	0.95-0.98	< 0.001
Tiempo con diagnóstico de DT2						
< 3 años	1.00					
3-5 años	0.80	0.64-1.00	0.056		0.68-1.46	0.938
6-10 años	0.79	0.63-1.00	0.054		0.47-1.05	0.092
> 10 años	0.50	0.37-0.57	< 0.001		0.38-1.00	0.055
IMC (kg/m^2)						
< 25.0	1.00			1.00		
25.0-29.9	1.23	0.92-1.64	0.160	2.48	1.45-4.24	0.001
≥ 30.0	1.52	1.14-2.03	0.004	2.29	1.24-4.24	0.008
Perímetro de la cintura (cm)						
≥ 80 en mujeres; ≥ 90 en hombres	1.88	1.21-2.91	0.005	1.35	0.95-1.92	0.093
HbA1c (%)						
≥ 7	1.86	1.55-2.23	< 0.001	1.35	0.99-1.84	0.051
HDL-C (mg/dL)						
≤ 50 en mujeres, ≤ 40 en hombres	0.68	0.57-0.81	< 0.001	0.95	0.71-1.28	0.757
Tratamiento con insulina						
Sin	1.00					
Con	0.52	0.46-0.68	< 0.001	0.80	0.49-1.29	0.362
Triglicéridos, (mg/dL)						
≥ 150	0.97	0.81-1.15	0.763	1.58	1.15-2.16	0.004

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DT2: diabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad

Cuadro IV Características en el seguimiento de la población ($n = 4142$)

Características	n	%
Edad (años) (media $\pm$ DE)	58.14 $\pm$ 8.5	
Sexo		
Mujeres	2824	68.2
Índice de masa corporal (kg/m ²) (media $\pm$ DE)	29.54 $\pm$ 4.94	
Normal < 25.0	679	16.4
Sobrepeso 25.0-29.9	1762	42.5
Obesidad $\geq$ 30.0	1701	41.1
Perímetro de la cintura (cm) (media $\pm$ DE)		
Mujeres	96.18 $\pm$ 11.73	
Hombres	97.92 $\pm$ 11.08	
Adiposidad central $\geq$ 90 cm en hombres, $\geq$ 80 cm en mujeres	3719	89.8
Presión arterial (mmHg)		
$\geq$ 140/90*	618	14.9
Años con diagnóstico de DT2 (media $\pm$ DE)	7.22 $\pm$ 4.26	
HbA1c (%), (mediana, p25-p75)	7.3 (6.4-9.1)	
$\geq$ 7.0 %	2368	57.2
Creatinina (mg/dL) (mediana, p25-p75)	0.7 (0.6-0.8)	
< 1.02 en mujeres, < 1.18 en hombres	4022	97.1
Microalbuminuria (mg/L)		
< 30	3491	84.3
30-299	510	12.3
$\geq$ 300	126	3.0
HDL-C (mg/dL) (media $\pm$ DE)		
Hombres	47.82 $\pm$ 10.78	
Mujeres	43.63 $\pm$ 8.88	
Mujeres	49.78 $\pm$ 11.03	
< 40 en hombres, < 50 en mujeres	1916	46.3
LDL-C (mg/dL) (media $\pm$ DE)	141.95 $\pm$ 33.05	
$\geq$ 100	3782	91.3
Triglicéridos (mg/dL) (mediana, p25-p75)	159 (119.5-219.5)	
$\geq$ 150	2306	55.7
AST (UI/L) (mediana, p25-p75)		
Hombres	22 (18-29)	
Mujeres	22 (19-29)	
Mujeres	22 (18-29)	
$\geq$ 37 en hombres, $\geq$ 31 en mujeres	777	18.8
ALT (UI/L) (mediana, p25-p75)		
Hombres	23 (17-34)	
Mujeres	25 (19-35)	
Mujeres	22 (17-33)	
$\geq$ 43.8 en hombres, $\geq$ 32.8 en mujeres	1040	25.1

DT2: diabetes tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa

* $\geq$ 140/90, y/o $\geq$ 130/80 en la presencia de tratamiento antihipertensivo

A los 12 meses de seguimiento, los pacientes se clasificaron en 4 categorías según los cambios en la ALT en comparación con el valor basal: 1) incidencia: nuevos casos de MASLD (20.5%); 2) reversión: casos que normalizaron la ALT (8.1%); 3) no MASLD persistente: pacientes que mantuvieron la ALT normal (68.6%), y 4) MASLD persistente: pacientes que mantuvieron la ALT anormal (16.2%).

El **cuadro V** muestra las comparaciones entre grupos por sexo respecto a los cambios en las categorías de MASLD desde el inicio hasta los 12 meses de seguimiento. Los principales cambios positivos en las variables antropométricas y metabólicas se produjeron en el grupo que presentó reversión.

En las mujeres, la distribución por grupos al final del seguimiento fue: 1) incidencia 8.7%; 2) reversión 11.9%; 3) no MASLD persistente 59.2%, y 4) MASLD persistente 20.2%. Los principales cambios observados en el grupo de reversión fueron la reducción del IMC -0.01 unidades (-0.04 a 0.01), perímetro de cintura -0.01 cm (-0.05 a 0.01), triglicéridos -0.06 mg/dL (-0.27 a 0.18), HbA1c -0.01% (-0.09 a 0.04), HSI -0.06 unidades (-0.09 a -0.02) y aumento del HDL-C 0.06 mg/dL (-0.04 a 0.18).

Al comparar el grupo de reversión con los otros 3, se observó mayor reducción en IMC, perímetro de cintura, HbA1c, HSI y LAP, mientras que una mayor proporción mostró síndrome metabólico frente al grupo de MASLD persistente; asimismo, al comparar el grupo de incidencia, los parámetros de IMC, triglicéridos, HDL-C, HbA1c, HSI y LAP mostraron reducción significativa en el grupo de reversión. Asimismo, los pacientes que revirtieron disminuyeron IMC, el perímetro de cintura, HbA1c, HSI y LAP en comparación con los pacientes del grupo no MASLD persistente. Por otro lado, el grupo incidencia presentó un aumento significativo del IMC de 0.009 (-0.01 - 0.03), del perímetro de cintura 0.0 (-0.04 - 0.03), de los triglicéridos 0.05 (-0.14 - 0.33), de la HbA1c 0.04 (-0.01 - 0.13) y HDL-C 0.0 (-0.01 - 0.08), sin cambios en comparación con el grupo no MASLD persistente, y aumento del HSI de 0.03 (0.006 - 0.08) en comparación con el grupo MASLD persistente. Por último, al comparar los grupos MASLD persistente y no MASLD persistente, la única diferencia significativa observada fue en la HbA1c (0.2 frente a 0.1 ; $p = 0.019$), lo cual mostró un aumento en el grupo MASLD persistente.

En los hombres, la distribución de las 4 categorías tras el seguimiento fue: 6.3% en el grupo de incidencia, 8.9% en el grupo de reversión, 74.3% en el grupo de no MASLD persistente y 10.5% en el grupo de MASLD persistente. En el grupo de reversión, el IMC se redujo en -0.01 (-0.03 a 0.01), el perímetro de cintura en -0.02 cm (-0.06 a 0.01), los triglicéridos en -0.14 mg/dL (-0.34 a 0.22), la HbA1c en -0.01% (-0.11 a 0.06), y tanto el HSI como el LAP tuvieron un aumento del HDL-C de 0.05 mg/dL (-0.04 a 0.16). La principal diferencia observada entre los grupos de reversión y de incidencia fueron las reducciones significativas en todas las variables antropométricas y metabólicas mencionadas. Así, en el grupo de reversión mejoraron las variables IMC, perímetro de cintura, triglicéridos, HbA1c, HSI y LAP frente al grupo de no MASLD persistente; y al comparar el grupo de reversión frente al de MASLD persistente, solo se observaron diferencias en triglicéridos, HbA1c, HSI y LAP. Por el contrario, el grupo incidencia mostró un aumento de la HbA1c de 0.4 (-0.01 - 0.13), HSI 0.05 (0.01 - 0.09) y LAP 0.013 (-0.09 - 0.11) frente al grupo no MASLD persistente. Asimismo, la diferencia entre los grupos MASLD persistente y no MASLD persistente fue un aumento de los niveles de triglicéridos (0.01 frente a -0.01) y HbA1c (0.3 frente a 0.0 ; $p = 0.014$) en el primero.

Discusión

En el presente estudio de pacientes con DT2 de unidades de medicina familiar, encontramos que la concentración anormal de ALT y las puntuaciones HSI y LAP como marcadores de MASLD se asociaron con la edad, el tiempo de evolución, IMC, perímetro de cintura, HbA1c, HDL-C, triglicéridos y tratamiento con insulina. La reversión de la MASLD durante un año de seguimiento se asoció a una mejora de las variables metabólicas y antropométricas.

En el 2006 se propuso la ALT como marcador de NAFLD y desde entonces se sugirió que los niveles de ALT se consideren a la hora de seleccionar opciones de tratamiento.¹⁷ Sin embargo, hace 10 años se consideró que la ALT era un marcador con capacidad limitada para el diagnóstico de NAFLD, con sensibilidad del 88.9% y especificidad de 28.6%.¹⁸ Denova-Gutiérrez *et al.* sugirieron el uso rutinario del Índice de hígado graso (FLI, por sus siglas en inglés) para tamizaje entre la población general mexicana,³ pero la fórmula del FLI resulta ser compleja, ya que se basa en estimaciones del logaritmo de triglicéridos y los niveles de gamma-glutamilo transferasa. Tanto el HSI como el LAP son fórmulas más sencillas, lo que las hace más accesibles para el médico en el primer nivel de atención. A diferencia de lo reportado en la literatura,¹⁹ donde los hombres tienen un mayor riesgo de MASLD, en nuestra población el riesgo de MASLD fue mayor en las mujeres: 28.4%, el doble que el mostrado en los hombres. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la mayoría de las mujeres fueron posmenopáusicas (edad media de 56.4 ± 8.7), como sugiere Lonardo *et al.*²⁰ También encontramos que la MASLD se asoció con el IMC y la HbA1c $\geq 7\%$ tanto en mujeres como en hombres, al igual que Williamson *et al.*, en el *Edinburgh Type 2 Diabetes Study*.²¹ Miranda Manrique *et al.*, encontraron en Perú diferencias significativas en triglicéridos, HbA1c, dosis de metformina y sexo entre pacientes con DT2 y esteatosis hepática de acuerdo con el grado de control glucémico. Sin embargo, se observó que los triglicéridos fueron específicos del sexo y el tratamiento con metformina no fue significativo.²² La MASLD debe considerarse un riesgo en presencia de diabetes.²³ Tang *et al.* reportaron reducción de la grasa hepática cuando los pacientes fueron tratados con insulina, lo que evitó la progresión de la MASLD.²⁴ En el presente estudio, el uso de insulina, sola o en combinación, mostró una asociación protectora con MASLD en ambos sexos. La asociación inversa entre la edad y los años de evolución con DT2 y con MASLD no es fácil de explicar; podría implicar cambios en el estado de salud general de los pacientes con diabetes a lo largo del tiempo, por lo que se necesita un seguimiento a más largo plazo. Un estudio reciente sugirió que la ALT elevada se asocia con el síndrome metabólico y dislipidemia.²⁵ Alsabaani *et al.*, en una cohorte de pacientes saudíes con DT2, descubrieron que

Cuadro V Cambios en los variables antropométricas y metabólicas relacionadas con MASLD basal y a 12 meses de seguimiento por sexo

Cambio en variables independientes	Mujeres				Entre grupos
	Incidencia <i>n</i> = 244	Reversión <i>n</i> = 336	No MASLD persistente <i>n</i> = 1671	MASLD persistente <i>n</i> = 573	
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
IMC (kg/m ²) <i>p</i> [†]	0.009 (-0.01-0.03)	-0.01 (-0.04-0.01) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	0 (-0.03-0.02) 3 vs 2 < 0.001	0 (-0.02- 0.02)	< 0.001
Perímetro de la cintura (cm) <i>p</i> [†]	0 (-0.04-0.03)	-0.01 (-0.05-0.01) 2 vs 4 = 0.001	-0.01 (-0.05-0.03) 3 vs 1 = 0.002	0 (-0.04-0.03) 4 vs 3 < 0.001	0.001
Triglicéridos (mg/dL) <i>p</i> [†]	0.05 (-0.14-0.33)	-0.06 (-0.27-0.18) 2 vs 4 < 0.001	-0.02 (-0.22-0.23) 3 vs 4 = 0.001	-0.02 (-0.2-0.22) 4 vs 2 = 0.005	0.001
LDL-C (mg/dL)	0 (-0.1-0.09)	0 (-0.11-0.12)	0.01 (-0.12-0.1)	-0.009 (-0.1-0.08)	0.776
HDL-C (mg/dL) <i>p</i> [†]	0 (-0.1-0.08)	0.06 (-0.04-0.18) 2 vs 4 < 0.001	0.03 (-0.05-0.13) 3 vs 4 = 0.041	0.02 (-0.05-0.12)	< 0.001
%HbA1c <i>p</i> [†]	0.04 (-0.01-0.13)	-0.01 (-0.09-0.04) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	0.01 (-0.05-0.07) 3 vs 2 = 0.003 3 vs 2 < 0.001 3 vs 4 < 0.001	0.02 (-0.03-0.1) 4 vs 1 < 0.003 4 vs 3 < 0.001	< 0.001
SM, (<i>n</i> , %) Casos nuevos De con SM a sin SM	13 (5.3) 2 (0.8) [‡]	24 (7.1) 18 (5.4) [‡]	117 (7.0) 55 (3.3) [‡]	35 (6.1) 20 (3.5) [‡]	0.189
HSI <i>p</i> [†]	0.03 (0.006-0.08)	-0.06 (-0.09-0.02) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	-0.007(-0.04-0.03) 3 vs 4 < 0.001	-0.007 (-0.04-0.02) 4 vs 2 < 0.001	< 0.001
LAP	-0.0001 (-0.08-0.09)	-0.04 (-0.13-0.04) 2 vs 1 = 0.005 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	-0.02 (-0.12-0.09)	-0.006 (-0.10-0.10)	0.001
	Hombres				
	Incidencia <i>n</i> = 84	Reversión <i>n</i> = 116	No MASLD persistente <i>n</i> = 979	MASLD persistente <i>n</i> = 139	
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
IMC (kg/m ²) <i>p</i> [†]	0.01 (-0.007-0.03)	-0.01 (-0.03-0.01) 2 vs 1 = 0.002 2 vs 3 = 0.049 2 vs 4 < 0.001	0 (-0.02-0.02) 3 vs 2 = 0.049	0 (-0.02-0.01)	< 0.001
Perímetro de la cintura (cm) <i>p</i> [†]	0.003 (-0.03-0.03)	-0.02 (-0.06-0.01) 2 vs 4 = 0.001	-0.01 (-0.04-0.03) 3 vs 1 = 0.008	-0.01 (-0.04-0.02) 4 vs 3 = 0.015	0.008
Triglicéridos (mg/dL) <i>p</i> [†]	0.06 (-0.18-0.41)	-0.14 (-0.34-0.22) 2 vs 4 < 0.001	-0.01 (-0.24-0.28) 3 vs 4 = 0.023	0.01 (-0.22-0.29)	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	0.02 (-0.06-0.11)	-0.04 (-0.16-0.11)	-0.01 (-0.11-0.08)	-0.02 (-0.12-0.06)	0.056
HDL-C (mg/dL) <i>p</i> [†]	0 (-0.09-0.09)	0.05 (-0.04-0.16) 2 vs 4 = 0.021	0.02 (-0.05-0.12) 3 vs 1 = 0.001 3 vs 4 < 0.001	0.02 (-0.05-0.1) 4 vs 3 = 0.002 4 vs 2 < 0.001	0.075
%HbA1c <i>p</i> [†]	0.04 (-0.01-0.13)	-0.01 (-0.11-0.06) 2 vs 1 = 0.001 2 vs 4 < 0.001	0 (-0.07-0.07) 3 vs 2 = 0.006 3 vs 1 = 0.070 3 vs 4 = 0.001	0.03 (-0.04-0.1) 4 vs 3 = 0.001	< 0.001
SM (<i>n</i> , %) Casos nuevos De con SM a sin SM	4 (4.8) 7 (8.3)	3 (2.6) 7 (6.0) [‡]	46 (4.7) 42 (4.3) [‡]	4 (2.9) --	0.086
HSI <i>p</i> [†]	0.05 (0.01-0.09)	-0.04 (-0.09-0.005) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	-0.008 (-0.04-0.03) 3 vs 4 < 0.001	-0.01 (-0.04-0.02) 4 vs 2 < 0.001	< 0.001
LAP <i>p</i> [†]	0.013 (-0.09-0.11)	-0.08 (-0.18-0.03) 2 vs 1 = 0.005 2 vs 3 = 0.001 2 vs 4 = 0.001	-0.03 (-0.13-0.09)	-0.01 (-0.08-0.08)	0.002

IMC: índice de masa corporal; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; SM: síndrome metabólico; HSI: Índice de esteatosis hepático = 8 x (ALT/AST) + IMC (+2 si mujeres + 2 si DTM2); LAP: Producto de Acumulación Lipídica = (PC (cm) – 65) x TG (mmol/L) en hombres y (PC (cm) – 58) x TG (mmol/L) en mujeres.

*Prueba de Kruskal-Wallis

[†]U de Mann-Whitney, prueba chi cuadrada de McNemar

[‡]*p* ≤ 0.05 Solamente se muestran las diferencias significativas en la comparación entre grupos

la ALT anormal aumentaba el riesgo de NAFLD en más del doble, mientras que la AST no tenía ningún efecto.²⁶ Sin embargo, en otro estudio llevado a cabo en población asiática se observó que una elevación de 2 veces lo normal de la AST predecía de forma independiente la fibrosis.²⁷ Con el cambio propuesto en los criterios diagnósticos en la nomenclatura de NAFLD a MASLD, la identificación de los pacientes con enfermedad del hígado graso será más fácil. Según Zheng *et al.*, la adopción de la nueva nomenclatura abarcaría el espectro completo de la enfermedad del hígado graso, e impulsaría la investigación y las estrategias de detección y tratamiento.²⁸ Los criterios de NAFLD, que incluyen descartar otras causas de daño hepático como el consumo de alcohol o hepatitis viral, limitan la posibilidad de detección de esta entidad en la atención primaria real. Como informan Alexander *et al.*, ya existe un infradiagnóstico de la enfermedad del hígado graso en el primer nivel de atención.²⁹ La adopción de los criterios diagnósticos de la MASLD permite una identificación más amplia entre la población con DT2. Recientemente, Lin *et al.* concluyeron que la aplicación de los nuevos criterios de la MASLD permite distinguir mejor a los pacientes con hígado graso en la práctica clínica.⁹ Asimismo, Yamamura *et al.* informaron que la definición de MASLD identifica un mayor número de pacientes con hígado graso y fibrosis en comparación con los criterios de la NAFLD,³⁰ y destacaron el papel relevante de alteraciones metabólicas como la DT2 en su presentación y gravedad. Ciardullo *et al.* subrayaron la necesidad de marcadores y el uso de puntuaciones no invasivas, como el HSI, en pacientes con DT2 para evaluar los estadios de fibrosis y reducir la toma de biopsias hepáticas. Sin embargo, en los estadios iniciales de la esteatosis, el marcador sigue siendo la ALT en el tamizaje de pacientes con DT2.³¹ De acuerdo con nuestros hallazgos, proponemos que en personas con DT2 y obesidad se realice la búsqueda intencionada de MASLD, con tamizaje de marcadores no invasivos como ALT, HSI y LAP, de modo que estos pacientes deban ser derivados a segundo o tercer nivel de atención para el manejo de la MASLD, tal como lo sugieren tanto el Colegio Americano de Gastroenterología³² como las guías clínicas de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades del Hígado,⁶ y también recientemente Binet *et al.*³³

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra varió entre mediciones debido a la pérdida de sujetos, e incluyó el doble de mujeres que de hombres; además, no fue posible realizar biopsias ni ultrasonidos para confirmar la presencia de hígado graso. En segundo lugar, fue un estudio abierto, sin control sobre

la prescripción de medicamentos basado en el control metabólico indicado por el médico tratante. Cabe destacar que el uso de medicación aumentó a lo largo del año que duró el estudio. En tercer lugar, no se evaluó la adherencia al tratamiento. La medición de la dieta y el ejercicio solo se realizó en la segunda visita, por lo que no se tomaron en cuenta en las evaluaciones. Por último, uno de los criterios de inclusión fue tener < 15 años de diagnóstico de DT2, lo que puede haber afectado algunos de los resultados.

Conclusiones

En conclusión, el IMC ≥ 30 kg/m² es el principal factor de riesgo para MASLD. En mujeres la HbA1c > 7% y el perímetro de cintura son factores de riesgo de MASLD, mientras que la edad, el tiempo de evolución de DT2 y HDL-C se comportaron como factores protectores. En hombres los triglicéridos son factor de riesgo mientras que la edad es un factor protector. Las mujeres con DT2 presentaron ALT e índices HSI y LAP elevados con mayor frecuencia que los hombres. Además, la normalización de los niveles de ALT durante el seguimiento se asoció a una mejora de las variables antropométricas y metabólicas. Con base en los criterios para la MASLD, se sugiere hacer el tamizaje a todos los adultos con diagnóstico de DT2 utilizando la combinación de ALT, así como el cálculo de HSI y LAP, que son marcadores disponibles en las unidades de primer nivel de atención.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de las unidades de medicina familiar participantes del estudio por su asistencia en el reclutamiento, la toma de muestras y datos; a O. Rojas Montes y MG. Gordillo Pérez por su participación en la determinación de los virus para hepatitis B y C y a MC. Sánchez-Becerra por su asistencia en la medición y el análisis de muestras. Agradecemos a Susan Drier-Jonas la revisión de estilo de este manuscrito. Este trabajo fue financiado por los proyectos FIS/IMSS PROT ESP/ 1367 y FIS/IMSS PROT PRIO/040 del Fomento de Investigación en Salud, 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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Wai-Sun Wong V, Ekstedt M, Lai-Hung Wong G, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. 2023;S0168-8278(23)00324-0.
- Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):674-90.
- Denova-Gutiérrez E, Lara-Castor L, Hernández-Alcaraz C, et al. Prevalence and predictors of elevated liver enzyme levels in Mexico: The Mexican National Health and Nutrition Survey, 2016. *Ann Hepatol*. 2021;26:100562.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.
- Chen L. From metabolic dysfunction-associated fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Controversy and consensus. *World J Hepatol*. 2023;15(12):1253-7.
- Leung PB, Davis AM, Kumar S. Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA*. 2023. doi: 10.1001/jama.2023.17935
- Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020;40(9):2082-9.
- Okada A, Yamada G, Kimura T, et al. Diagnostic ability using fatty liver and metabolic markers for metabolic-associated fatty liver disease stratified by metabolic/glycemic abnormalities. *J Diabetes Investig*. 2023;14(3):463-78.
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42:503-8.
- Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, et al. A simple index of lipid over accumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterology*. 2010;25:10:98. doi: 10.1186/1471-230X-10-98
- Dai H, Wang W, Chen R, et al. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:49. doi: 10.1186/s12986-017-0206-2
- Foschi FG, Conti F, Domenicali M, et al., Bagnacavallo Study Group. External validation of surrogate indices of fatty liver in the general population: the Bagnacavallo Study. *J Clin Med*. 2021;10(3):520. doi: 10.3390/jcm10030520
- Özcabi B, Demirhan S, Akyol M, et al. Lipid accumulation product is a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in childhood obesity. *Korean J Pediatr*. 2019;62(12):450-5.
- Zhang Y, Li B, Liu N, et al. Evaluation of different anthropometric indicators for screening for nonalcoholic fatty liver disease in elderly individuals. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6678755. doi: 10.1155/2021/6678755
- Saokaew S, Kositamongkol C, Charatcharoenwitthaya P, et al. Comparison of noninvasive scoring systems for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e23619.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-40.
- Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:437-43.
- Verma S, Jensen D, Hart J, et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013;33:1398-405.
- Peng H, Pan L, Ran S, et al. Prediction of MAFLD and NAFLD using different screening indexes: A cross-sectional study in U.S. adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1083032.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457-69.
- Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34:1139-44.
- Miranda Manrique G. Metabolic parameters in patients with steatosis non-alcoholic liver and controlled diabetes type 2 versus uncontrolled diabetes type 2. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36:336-9.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
- Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, et al. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1339-46.
- Sehatpour F, Salehi A, Molavi Vardanjani H, et al. Upper normal limit of serum alanine aminotransferase and its association with metabolic risk factors in Pars Cohort Study. *Middle East J Dig Dis*. 2020;12(1):19-26.
- Alsabaani AA, Mahfouz AA, Awadalla NJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease among type-2 diabetes mellitus patients in Abha City, South Western Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2521.
- Suresh S, Rajanbabu B, Mavila Veetil V, et al. A study on the altered glycemic and lipid parameters and prevalence of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Family Med Prim Care*. 2018;7:93-7.
- Zheng KI, Fan JG, Shi JP, et al. From NAFLD to MAFLD: a "redefining" moment for fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(19):2271-3.
- Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2018;16(1):130. doi: 10.1186/s12916-018-1103-x
- Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020;40(12):3018-30.
- Ciardullo S, Sala I, Perseghin G. Screening strategies for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: insights from NHANES 2005-2016. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167:108358. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108358
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18-35.
- Binet Q, Loumaye A, Hermans MP, et al. A cross-sectional real-life study of the prevalence, severity, and determinants of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in type 2 diabetes patients. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(6):1377-86. doi: 10.14218/JCTH.2023.00117.



▲ *Continuación de adscripciones de los autores*

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Ciudad de México, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Atención a la Salud del IMSS-Bienestar. Ciudad de México, México

Disfunción tiroidea oculta en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática

Occult thyroid dysfunction in outpatients with liver cirrhosis

Nayeli Ortiz-Olvera^{1a}, Araceli Muñoz-Bautista^{1b}, Mario Molina-Ayala^{2c}, Rita A. Gómez-Díaz^{3d}, Segundo Morán-Villota^{4e}

Resumen

Introducción: se han identificado diversas alteraciones en la función tiroidea en pacientes con cirrosis hepática (CH).

Objetivo: hacer un cribado de enfermedad tiroidea en pacientes adultos con CH.

Material y métodos: estudio transversal. Se midieron los niveles séricos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tetrayodotironina libre (T4) y se compararon según la etiología de la cirrosis, el sexo, el modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y la clase de Child-Pugh (C-P).

Resultados: la etiología más frecuente fue el virus de la hepatitis C (45%), seguida de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (17%). Encontramos disfunción tiroidea en el 36% de los pacientes. La alteración más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico (34%). Los pacientes con cirrosis inducida por alcohol presentaron la frecuencia más alta de hipotiroidismo subclínico (45%) y los niveles de TSH fueron más altos en pacientes con cirrosis por enfermedad autoinmune y en aquellos con cirrosis inducida por alcohol.

Conclusiones: no encontramos correlación entre los niveles de hormonas tiroideas, la edad, la puntuación MELD o C-P. Nuestros resultados mostraron que la disfunción tiroidea primaria oculta es frecuente en pacientes ambulatorios con CH, independientemente de la edad, etiología o reserva hepática. El hipotiroidismo subclínico fue la principal alteración y se presentó con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis inducida por alcohol. Son necesarios estudios longitudinales para conocer el impacto del hipotiroidismo subclínico en la evolución clínica de los pacientes con cirrosis.

Abstract

Background: Several alterations in thyroid function have been identified in patients with liver cirrhosis (LC).

Objective: To carry out a thyroid disease screening in adult patients with LC.

Material and methods: A cross-sectional study. Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free-tetraiodothyronine (T4) were measured, and compared according to cirrhosis etiology, sex, model of end-stage liver disease (MELD) score, and Child-Pugh (C-P) class.

Results: The most frequent etiology was hepatitis C virus (45%), followed by non-alcoholic fatty liver-disease (17%). We found thyroid dysfunction in 36% of the patients. The most frequent alteration was subclinical hypothyroidism (34%). Patients with alcohol-induced cirrhosis had the highest frequency of subclinical hypothyroidism (45%) and TSH levels were higher in patients with cirrhosis due to autoimmune disease and in those with alcohol-induced cirrhosis.

Conclusion: We found no correlation between thyroid hormone levels, age, MELD score, or C-P. Our results showed that occult primary thyroid dysfunction is frequent in outpatients with LC, regardless of age, etiology, or liver reserve. Subclinical hypothyroidism was the main alteration and presented more frequently in patients with alcohol-induced cirrhosis. Longitudinal studies are needed to know the impact of subclinical hypothyroidism on the clinical progression of patients with cirrhosis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Gastroenterología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Endocrinología. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-3406-2918^a, 0000-0001-8520-4675^b, 0009-0005-7917-4701^c, 0000-0002-2191-4931^d, 0000-0001-6833-2392^e

Palabras clave
Cirrosis Hepática
Estudios Transversales
Hipotiroidismo
Hepatitis C
Hepatitis Autoinmune

Keywords
Liver Cirrhosis
Cross-Sectional Studies
Hypothyroidism
Hepatitis C
Hepatitis, Autoimmune

Fecha de recibido: 03/08/2023

Fecha de aceptado: 21/09/2023

Comunicación con:

Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

✉ nayelxoortiz@yahoo.com.mx

☎ 55 5627 6900, extensión 21565

Cómo citar este artículo: Ortiz-Olvera N, Muñoz-Bautista A, Molina-Ayala M, et al. Disfunción tiroidea oculta en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5575. doi: 10.5281/zenodo.10814357

Introducción

El hígado y el sistema endócrino tienen una relación compleja y bidireccional. Los trastornos endócrinos asociados con mayor frecuencia a enfermedades hepáticas son diabetes mellitus, disfunción tiroidea y disfunción gonadal. El hígado tiene un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas y es el órgano más importante para la conversión periférica de tetraiodotironina (T4) a triiodotironina (T3) por la deiodinasa.^{1,2}

Se han descrito diferentes alteraciones de la función tiroidea en pacientes con cirrosis hepática (CH). El hallazgo más consistente es la disminución de T3 total y T3 libre en plasma; la T4 libre (T4L) y la hormona estimulante de tiroides (TSH) suelen no modificarse por la enfermedad hepática.^{3,4} Las alteraciones en la concentración de hormonas tiroideas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática y se han utilizado como marcadores de pronóstico, por lo que se ha sugerido que la medición de T4L y TSH puede descartar disfunción tiroidea coexistente.⁵ Sin embargo, la información sobre la frecuencia de disfunción tiroidea primaria en pacientes con cirrosis es todavía escasa. Se ha informado que la concentración de alanino aminotransferasa (ALT), la prevalencia de la enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHGDM) y la evaluación del modelo de homeostasis 2 (HOMA2-IR) aumentan en paralelo con los grados crecientes de hipotiroidismo.^{6,7} También se ha sugerido que las alteraciones de la tiroides afectan al hígado por medio del estrés oxidativo o de alteraciones mitocondriales.^{8,9,10,11} Sin embargo, no se ha establecido un cribado para detectar enfermedades tiroideas en pacientes con CH.^{12,13} El objetivo principal de nuestro estudio fue hacer un tamizaje para enfermedades tiroideas en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática de diversa etiología.

Material y métodos

Estudio transversal

Incluimos a pacientes adultos con diagnóstico de CH, de cualquier etiología, que acudieron de manera ambulatoria (entre enero de 2013 y diciembre de 2017) a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación (folio 2013-3601-75) y se hizo con apego a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Se incluyeron para el análisis todos los pacientes con cirrosis, Child-Pugh A y B, que contaban con la medición en plasma de hormonas tiroideas (TSH y T4 libre), además de los siguientes

parámetros bioquímicos y hematológicos: aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamyl transferasa (GGT), bilirrubina, índice internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés), tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina (FA), albúmina sérica, IgG, IgA, IgM, colesterol total, triglicéridos, glucosa, creatinina, lípidos y electrolitos, recuento de plaquetas, leucocitos y hemoglobina.

Excluimos a pacientes con cualquier descompensación aguda de la cirrosis (hemorragia variceal, encefalopatía hepática, proceso infeccioso, insuficiencia renal aguda [IRA], síndrome hepatorenal y hepatocarcinoma); historia de enfermedad tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo o terapia de reemplazo de hormonas tiroideas) previa al diagnóstico de cirrosis; historia de alteraciones hematológicas u otras enfermedades sistémicas graves; historia de cáncer de tiroides, otras enfermedades oncológicas, enfermedades hipotálamo-hipofisarias (tumor, cirugía), enfermedades infiltrativas y radioterapia hipofisaria. Los pacientes con cirrosis por virus de hepatitis C (VHC) expuestos previamente a interferón-alfa también fueron excluidos.

Protocolo de evaluación clínica y de laboratorio

El diagnóstico de CH fue establecido por criterios clínicos, bioquímicos, ecográficos, endoscópicos y en algunos casos se confirmó mediante biopsia hepática. Para establecer la etiología de la cirrosis se utilizaron los siguientes criterios: infección por VHC por la presencia de anticuerpos o carga viral positiva (RNA-HCV), sin tratamiento previo; etiología alcohólica cuando se documentaron antecedentes de ingesta de etanol > 30 g/día por un periodo mínimo de 10 años, asociado a marcadores negativos para autoinmunidad e infección para virus de hepatitis B (VHB) y VHC; colangitis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune (HAI) cuando los marcadores inmunológicos (anticuerpos antimitocondriales, antinucleares y antimúsculo) fueron positivos; colangitis esclerosante primaria (CEP) ante la presencia de colestasis, estenosis multifocal difusa del árbol biliar intra- y extrahepática, con fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares; cirrosis biliar secundaria (CBS) ante la presencia de una obstrucción crónica de la vía biliar extrahepática; EHGDM basada en antecedentes, factores de riesgo y la ausencia de otros factores etiológicos. Se consideró cirrosis criptogénica cuando con base en la historia clínica y los estudios de laboratorio no fue posible identificar la causa de la cirrosis.¹⁴ La severidad de la cirrosis fue evaluada con la escala de Child-Pugh (C-P) y el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD).

Definición de disfunción tiroidea

Se definió como *hipotiroidismo subclínico* cuando los niveles séricos de TSH ≥ 4.5 mUI/L, con T4 normal (0.6-1.6 ng/dL); *hipotiroidismo primario* cuando la TSH fue ≥ 4.5 mUI/L, con nivel bajo de T4; *función tiroidea normal-baja* por nivel de TSH alta (2.5- 4.5 mUI/mL) o T4 libre baja; *eutiroidismo dentro del rango de referencia* (TSH, 0.45-4.5 mUI/mL; T4, 0.6-1.6 ng/dL); y *función tiroidea estrictamente normal* con TSH de 0.45 a 2.5 mUI/mL y nivel de T4 normal. *Hipertiroidismo con T4 alta* (> 1.6 ng/dL) y *TSH baja* (≤ 0.05). La medición de T4 se hizo por medio de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) y TSH con quimioluminiscencia de segunda generación (Covance).

Índice triglicéridos/glucosa

Para estimar el estado de resistencia a la insulina, se calculó el índice triglicéridos/glucosa (TyG) con la siguiente fórmula: $TyG = \ln [TG \text{ (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$.¹⁵

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como mediana (rango) y las variables categóricas como frecuencias (porcentajes). Las variables cualitativas se evaluaron con prueba de chi cuadrada, prueba F y prueba de Z. La comparación de parámetros cuantitativos se hizo utilizando pruebas no paramétricas con Wilcoxon y Kruskal-Wallis para evaluar la diferencia entre medianas. El coeficiente de correlación de Spearman fue obtenido para evaluar la relación entre variables discretas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. El análisis se hizo con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 25.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

Incluimos 120 pacientes cirróticos (75 mujeres), la mediana de edad fue de 58 años (21-85) y el índice de masa muscular (IMC) fue de 27.1 (18.8-43.2); la etiología más frecuente fue VHC en 45% ($n = 54$), seguida por la EHGD en 17% ($n = 21$) y hepatitis autoinmune en 15% ($n = 18$). De acuerdo con la clasificación de C-P la mayoría de los pacientes se encontraban en A ($n = 79$), **cuadro I**. El 26% de la población tenía el antecedente de diabetes mellitus, con predominio en el grupo de pacientes con cirrosis por alcohol (32%) y criptogénica (30%).

La medición de hormonas tiroideas fue normal en 64% (77/120) de los pacientes. La alteración más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico en 34%, como se muestra en el **cuadro II**. La disfunción tiroidea predominó en mujeres, en una relación 2:1. De 29 mujeres con disfunción tiroidea, 27 presentaron hipotiroidismo subclínico: una tuvo hipotiroidismo primario y otra hipertiroidismo. En el grupo de los hombres, 14 tuvieron hipotiroidismo subclínico.

En los pacientes con cirrosis por consumo excesivo de alcohol, se presentó la frecuencia más alta de hipotiroidismo subclínico (45%), seguida por las enfermedades autoinmunes (38%), VHC (34%) y EHGD (33%).

Solo encontramos un caso de hipertiroidismo, el cual estuvo asociado a hepatitis autoinmune (**cuadro II**).

Los niveles de TSH fueron mayores en los pacientes con enfermedades autoinmunes y debido al alcohol. Según la escala de C-P, la mediana de T4 y TSH fue similar en los 2 grupos (**cuadro III**). No encontramos correlación entre los niveles de hormonas tiroideas, edad, el puntaje de la MELD y de C-P.

Cuadro I Características basales de la población

	Viral ($n = 54$)	EHGD ($n = 21$)	Autoinmune ($n = 18$)	Criptogénica ($n = 14$)	OH ($n = 10$)	Otras ($n = 3$)	p^*
	n , F/M	n , F/M	n , F/M	n , F/M	n , F/M	n , F/M	
Sexo	32/22	14/7	18/0	8/6	0/10	3/0	0.001
Child-Pugh A/B	40/14	14/7	11/7	7/7	5/5	2/1	0.76
	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	Med (RIC)	
Edad	57 (32-83)	58 (38-79)	60.5 (21-79)	51 (37-67)	70 (55-85)	65 (32-68)	0.89
IMC	26.7 (19.1-38.9)	31.2 (20.4-43.2)	22.4 (18.8 -37.5)	27.4 (21.6-33.3)	29.3 (20.9-37.6)	22.7 (22.6-27.2)	0.04
MELD	6 (0-23)	5 (0-12)	6 (0-17)	7 (0-15)	9.5 (3-14)	4 (4-5)	0.016

EHGD: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; OH: alcohólico; F: femenino; M: masculino; Med: mediana; RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; MELD: modelo para enfermedad hepática en etapa terminal

*Se empleó prueba de Kruskal-Wallis

Cuadro II Hallazgos en las pruebas de función tiroidea en la población general

	Viral	EHGDM	Autoinmune	Criptogénica	OH	Otras	p*
	n = 54	n = 21	n = 18	n = 14	n = 10	n = 3	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Eutiroidismo	35 (64.8)	14 (66.7)	10 (55.6)	10 (71.4)	5 (50)	3 (100)	0.6
Hipotiroidismo subclínico	19 (35.2)	7 (33.3)	7 (38.8)	3 (21.4)	5 (50)	0	0.68
Hipotiroidismo primario	0	0	0	1 (7.2)	0	0	-
Hipertiroidismo	0	0	1 (5.6)	0	0	0	-

EHGDM: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; OH: alcohólico

*Se usó prueba Z o F

Cuadro III Resultados de las pruebas de laboratorio de la población de estudio por grupo etiológico

	Viral	EHGDM	Autoinmune	Criptogénica	OH	Otros	p*
	(n = 54)	(n = 21)	(n = 18)	(n = 14)	(n = 10)	(n = 3)	
Glucosa (mg/dL)	00 (76-402)	107 (84-266)	92 (77-159)	99 (80-300)	136 (94-262)	157 (89-243)	0.11
Bilirrubina total (mg/dL)	1.2 (0.5-19.3)	0.97 (0.5-3.7)	1.2 (0.3-5.2)	1.3 (0.5-8.1)	1.1 (0.7-1.9)	1.2 (1-4.4)	0.9
Albúmina (g/dL)	3.8 (2.2-4.9)	2.9 (1.8-4.6)	3.5 (2.4-4.9)	3.7 (2.7-4.3)	4 (2.3-4.9)	3.5 (2.6-4.8)	0.20
INR	1.18 (0.9-1.5)	1.18 (1.1-1.4)	1.15 (0.9-4.2)	1.22 (1.1-1.4)	1.3 (1.1-1.6)	1.12 (1.1-1.1)	0.51
TSH mIU/L, mediana (rango)	3.4 (0.5-11.7)	2.9 (1 -67.4)	4.2 (0.01-8)	3.2 (1.2-92.8)	4.2 (0.58-7.6)	1.7 (0.5-1.9)	0.52
T4 libre ng/dL, mediana (rango)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.7-2.5)	1.16 (0.9-2.1)	1.26 (0.5-3.9)	1.24 (1.0-1.4)	1.1 (0.9-1.3)	0.27

EHGDM: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica; OH: alcohólico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl-transferasa; INR: razón internacional normalizada; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

*Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis

La media del índice TyG fue de 8.5 (± 1.4) en la población total. No hubo diferencia significativa en el índice TyG al comparar pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico, ni en la frecuencia de diabetes mellitus. Sin embargo, al comparar por género, encontramos que los hombres con hipotiroidismo tienen un TyG de 9.3 frente a 8.7 de los eutiroides ($p = 0.05$); y al comparar por grupo etiológico, encontramos un TyG > 8.8 en cirrosis por alcohol y criptogénica.

Discusión

En nuestro estudio, encontramos que el 36% de los pacientes con cirrosis que reciben atención ambulatoria presentan alteraciones en la función tiroidea. El hipotiroidismo subclínico es la alteración más frecuente, presente en el 34% de la población estudiada, con predominio en mujeres, independientemente de la edad, etiología de la cirrosis y clase funcional.

Con base en encuestas epidemiológicas, la prevalencia general de hipotiroidismo subclínico va del 2 al 21%, con predominio en mujeres, en una relación de 10:1.¹⁶ En

México en población adulta, la prevalencia global estimada de disfunción tiroidea es de 23.7%.¹⁷ Piantanida *et al.* evaluaron pacientes con enfermedades crónicas del hígado, y encontraron una frecuencia de disfunción tiroidea del 10 al 25%.¹⁸ En otras series, el hallazgo más consistente fue la disminución de T3 total y libre, presente en hasta el 41% de los cirróticos;⁵ el hipotiroidismo subclínico se reportó del 20 al 62%. Las diferencias en la frecuencia reportada probablemente estén relacionadas con el diseño de los estudios, el tamaño de muestra o los sesgos de selección.^{5,19} Se ha descrito en pacientes con cirrosis, que los niveles de TSH presentan una respuesta inapropiada a hormona liberadora de tirotropina (HLT) y a los niveles de T3 y T4 libres, lo cual puede sugerir un hipotiroidismo central; sin embargo, este hallazgo fue descrito en pacientes cirróticos gravemente descompensados y no está claro si los cambios en las pruebas de función tiroidea podrían atribuirse solo a la cirrosis.^{5,20} En el presente estudio, solo incluimos pacientes clínicamente estables en un entorno ambulatorio; de esta manera, las pruebas de función tiroidea solo se verían influidas por el posible cambio en el metabolismo de las hormonas tiroideas en la cirrosis hepática, y encontramos que el 34% de los pacientes cirróticos ambulatorios presen-

tan hipotiroidismo subclínico. Si se consideran los niveles séricos de TSH ≥ 4.5 mUI/L y T4 normal, esta frecuencia es mayor que la referida en población general, pero similar a lo descrito en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, con predominio en mujeres en una relación 2:1.

Las pruebas de función tiroidea se han propuesto como un marcador pronóstico de la enfermedad hepática, ya que el hígado juega un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas, debido a la síntesis de proteínas de unión a la hormona tiroidea y el metabolismo periférico de T4 y T3. Asimismo, las hormonas tiroideas desempeñan un papel crucial para la función hepática normal y el metabolismo de la bilirrubina. Las alteraciones en la función tiroidea pueden conducir a la disfunción hepática y, por el contrario, diversas enfermedades hepáticas pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas.²¹ Las enfermedades del hígado asociadas a disfunción tiroidea son la EHGD, enfermedades autoinmunes del hígado (CBP, HAI y CEP) y la hepatitis crónica por VHC.²¹

En este estudio encontramos que la cirrosis por alcohol y la de origen autoinmune, se asocian con mayor frecuencia a disfunción tiroidea, con predominio de hipotiroidismo subclínico presente en 38% de los cirróticos por CBP y HAI, una frecuencia mayor que la referida en otras series, y un caso de hipertiroidismo asociado a HAI. De las enfermedades autoinmunes, se reporta que la CBP se asocia con mayor frecuencia a enfermedad tiroidea autoinmune en 15-20%, entre ellas la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo.^{22,23} La hepatitis autoinmune se asocia con hipotiroidismo en 12% y enfermedad de Graves en 6%.²⁴ La colangitis esclerosante primaria se asocia con enfermedad de Graves, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis de Riedel, con una prevalencia del 11%.^{25,26} Vincken *et al.* no encontraron una mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes cirróticos, evaluada mediante la medición de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (Ac-TPO). Por tanto, es probable que la disfunción hepática no influya en la aparición de autoinmunidad tiroidea.⁴

En nuestra serie, el 50% de los pacientes (todos hombres) con cirrosis por consumo excesivo de alcohol presentaron hipotiroidismo subclínico, independientemente de la edad, grado de insuficiencia hepática, niveles de GGT, AST y bilirrubinas. Lo anterior obliga a descartar daño crónico en la glándula tiroides a consecuencia del abuso crónico de alcohol, y no solo como un marcador de ingesta activa de alcohol. El mal funcionamiento del hígado inducido por alcohol afecta a la glándula tiroides, debido a que el alcohol causa una supresión moderada de los niveles séricos de T4 con supresión significativa en los niveles de T3. Además, las personas con abuso de alcohol pueden presentar un “síndrome de eutiroidismo enfermo”, evidenciado por niveles

bajos de T3, niveles altos de T3 inversa (rT3) y niveles normales de T4. El abuso en la ingesta de alcohol, especialmente cuando hay dependencia, condiciona una respuesta atenuada de TSH a la estimulación de la HLT. Esto se correlaciona con disminución en los niveles circulantes de T3 y T4 libres. Cabe destacar que estas alteraciones endócrinas vuelven a la normalidad tras la abstinencia, pero recurren tras la ingesta de alcohol. También se describe que el alcohol reduce el volumen tiroideo e incrementa la probabilidad de fibrosis tiroidea.^{27,28}

En pacientes con EHGD, la prevalencia de hipotiroidismo se reporta del 15.2 al 36.3%. Zeng *et al.* informaron que el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente para enfermedad hepática grasa no alcohólica, independientemente de los factores de riesgo metabólicos conocidos,⁶ probablemente debido a que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el metabolismo de lípidos y la función mitocondrial del hígado.¹¹ En nuestra población encontramos una frecuencia de 33% de hipotiroidismo subclínico en pacientes con cirrosis por EHGD.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico no presentaron deterioro significativo en el metabolismo de los hidratos de carbono, con base en el TyG y la frecuencia de diabetes mellitus; sin embargo, los pacientes con cirrosis por alcohol y criptogénica presentaron un TyG elevado, ante lo cual sugerimos se debe establecer vigilancia periódica para poder intervenir oportunamente en caso del deterioro en el control de la glucosa o de la función tiroidea.¹⁵ En los pacientes con cirrosis criptogénica, a pesar de no contar con más de un factor de riesgo metabólico, la presencia del TyG elevado sugiere mayor resistencia a la insulina y probablemente la etiología de la cirrosis en estos pacientes sea la enfermedad metabólica por hígado graso no alcohólico.

La hepatitis crónica, causada por el VHC, es un problema de salud mundial y en nuestra población fue la causa más frecuente de cirrosis. Además de las complicaciones hepáticas, el VHC puede inducir al desarrollo de varias enfermedades autoinmunes y se relaciona directamente con disfunción tiroidea. Esto confiere una prevalencia casi 2 veces mayor de inducción de autoanticuerpos tiroideos, y una prevalencia 3 veces mayor de hipotiroidismo en pacientes no tratados en comparación con los controles sin VHC.²⁹ En pacientes con VHC sin tratamiento previo, la frecuencia reportada de disfunción tiroidea es del 10 al 15%, con alta prevalencia de autoanticuerpos IgM anti-globulina (8-48%), anti-tiroglobulina (17%) y anti-peroxidasa (21%), y la incidencia de hipotiroidismo referida es del 9%.^{29,30} Por lo anterior, se recomienda la medición de hormonas tiroideas y la búsqueda de autoanticuerpos tiroideos durante el curso de la infección crónica por VHC, independientemente del estadio de la enfermedad y del tratamiento.³⁰ En nuestros

pacientes cirróticos, no expuestos previamente a INF-alfa, encontramos alta frecuencia de hipotiroidismo subclínico del 34% y un caso de hipotiroidismo primario, y consideramos que la afección tiroidea es una manifestación extrahepática del VHC. Decidimos no incluir a los pacientes previamente tratados con INF-alfa debido al efecto que puede causar sobre el sistema inmunológico, el cual puede conducir al desarrollo de autoinmunidad y causar disfunción tiroidea, e incluso se describe toxicidad directa del INF-alfa sobre la tiroides;^{29,30} por lo anterior, al excluir a estos pacientes se puede sugerir que el hipotiroidismo subclínico en nuestra serie podría estar relacionado con el efecto extrahepático del VHC.

Las limitaciones del estudio son la naturaleza transversal del tamizaje, que no incluyó la medición de los anticuerpos antitiroideos, y el número reducido de pacientes para cada grupo etiológico.

Conclusiones

Con base en nuestros resultados, podemos concluir que la disfunción tiroidea oculta es frecuente en pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la etiología y la reserva hepática, presente en una tercera parte de los pacientes con cirrosis. El hipotiroidismo subclínico es la principal alteración, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis por alcohol. Se requieren estudios longitudinales para conocer el impacto del hipotiroidismo subclínico en la evolución clínica de los pacientes con cirrosis.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Harb S, Garg MK, Puri P, et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(1):89-94. doi: 10.4103/2230-8210.131761
- Iantánida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:885-99. doi: 10.1007/s40618-020-01208-6
- Thilak MR, Shetty SM, Kotian CM, et al. Serum total triiodothyronine (T3) as a predictor of mortality and morbidity in critically ill patients and its correlation of predictability with acute physiology and chronic health evaluation II score: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2021;11(2):61-6. doi: 10.4103/IJCIIIS.IJCIIIS_88_20
- Vincken S, Reynaert H, Schiettecatte J, et al. Liver cirrhosis and thyroid function: Friend or foe? *Acta Clin Belg.* 2017;72(2):85-90. doi: 10.1080/17843286.2016.1215641
- Punekar P, Sharma AK, Jain A. A Study of Thyroid Dysfunction in Cirrhosis of Liver and Correlation with Severity of Liver Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):645-50. doi: 10.4103/ijem.IJEM_25_18
- Zeng X, Li B, Zou Y. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(17):e25738. doi: 10.1097/MD.00000000000025738
- Garduño-García JJ, Alvirde-García U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):273-8. doi: 10.1530/EJE-10-0312
- Ruggeri RM, Giovinnazzo S, Barbalace MC, et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2021;31(1):96-105. doi: 10.1089/thy.2020.0299
- Anase DM, Gosav EM, Neculae E, et al. Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5927. doi: 10.3390/ijms21165927
- Kim D, Kim W, Joo SK, et al. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):123-31.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.014
- Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(10):538-45. doi: 10.1016/j.tem.2014.07.001
- LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(9):641-50. doi: 10.7326/M15-0483
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL
- Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, et al. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *World J Clin Cases.* 2018;6(15):922-30. doi: 10.12998/wjcc.v6.i15.922
- Rivière B, Jaussent A, Macioce V, et al; COMET study group. The triglycerides and glucose (TyG) index: A new marker associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients. *Diabetes Metab.* 2022;48(4):101345. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101345
- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.
- Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older Mexican adults: (SADEM study). *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):945-52. doi: 10.1007/s40618-017-0654-6
- Iantánida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):885-99. doi: 10.1007/s40618-020-01208-6
- Patira NK, Salgiya N, Agrawal D. Correlation of Thyroid Function Test with Severity of Liver Dysfunction in Cirrhosis of Liver. *J Assoc Physicians India.* 2019;67(3):51-4.
- Kumar KV, Pawah AK, Manrai M. Occult endocrine dysfunction in patients with cirrhosis of liver. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(3):576-80. doi: 10.4103/2249-4863.197293

21. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Endocrine diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011;15(1):55-67. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.008
22. Parés A. Primary biliary cholangitis. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(6):242-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.021
23. Nieri S, Riccardo GG, Salvadori G, et al. Primary biliary cirrhosis and Graves' disease. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7(5):434-7. doi: 10.1097/00004836-198510000-00014
24. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, et al. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043. doi: 10.1155/2019/9437043
25. Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3195-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03292.x
26. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2009;29(7):1094-100. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02003.x
27. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res*. 2017;38(2):255-76.
28. Papineni JK, Pinnelli VBK, Davanum R. Thyroid Hormone Levels in Chronic Alcoholic Liver Disease Patients Before and After Treatment. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):BC13-16. doi: 10.7860/JCDR/2017/24552.10276
29. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(6):1017-23. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05690.x
30. Rashed YK, Khalaf FA, Kotb SE. Thyroid disturbances in children treated with combined pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(2):52-5. doi: 10.3345/kjp.2018.07150

Evaluación de complicaciones y estado libre de litos en nefrolitotomía percutánea

Assessment of complications and stone free status in percutaneous nephrolithotomy

Jorge Moreno-Palacios^{1a}, Efraín Maldonado-Alcaraz^{1b}, Rodolfo Rivas-Ruiz^{2c}, Romina Vega-Hermosillo^{1d}, Virgilio Augusto López-Sámamo^{3e}

Resumen

Introducción: la nefrolitotomía percutánea (NLP) es el procedimiento de primera línea de tratamiento para litos > 2 cm. Las escalas para valorar el éxito en este procedimiento consideran solo el estatus libre de litos, sin tomar en cuenta las complicaciones.

Objetivo: presentar un nuevo sistema de estratificación pronóstica para predecir el fracaso en NLP.

Material y métodos: cohorte histórica en la cual se identificaron factores pronósticos y fracaso como lito residual con o sin complicación. Se hizo un análisis bivariado y mediante el uso de consolidación conjunta se desarrolló un sistema de estratificación pronóstica.

Resultados: se incluyeron 595 casos, de los cuales el estado libre de litos resultó en un 73% y 12% presentaron complicaciones mayores. El 66% cumplieron con la propuesta de definición de éxito. La primera consolidación conjunta encontró un urocultivo positivo y un lito complejo como factores de riesgo; al conjuntarlos con un nuevo estrato, se encontró también como un factor el índice de comorbilidad de Charlson (ICC). Finalmente, se añadió un tiempo ≥ 120 minutos con un factor transoperatorio extra que aumentó el riesgo.

Conclusiones: las variables urocultivo positivo, ICC severo, lito complejo y tiempo quirúrgico prolongado están relacionadas con complicaciones mayores y el lito residual. La escala propuesta es una herramienta simple y predictiva que puede ser utilizada en la práctica diaria, pues solo incluye 3 variables preoperatorias. Las tasas de éxito y fracaso de esta escala se pueden implementar en la selección de los pacientes sometidos a NLP.

Abstract

Background: Percutaneous nephrolithotomy (PNL) is the first line treatment for kidney stones with a diameter > 2 cm. The available scores for measuring success in this procedure only consider the free stone status, without considering the complications.

Objective: To present a new prognostic stratification system to predict treatment failure in PNL.

Material and methods: Historic cohort in which prognostic factors and failure as residual stone with or without complication were identified. A bivariate analysis was performed using the numeric variables and with the use of conjunctive consolidation a prognostic stratification system was developed.

Results: A total of 595 cases were included, out of which 73% concluded with free stone status and 12% developed major complications. 66% fulfilled the proposed success definition. In the first conjunct consolidation, a positive urine culture and a complex stone were identified as risk factors; after making one more conjunction with another stratum, the severe Charlson Comorbidity Index (CCI) was also identified as a risk factor. Finally, an operating time ≥ 120 minutes was added as an intraoperative factor that increases risk.

Conclusions: The variables positive urine culture, severe CCI, complex stone and prolonged operating time are associated with major complications and residual stone. The proposed score is a simple and predictive tool that can be used in daily practice, given that it includes 3 pre-operative variables. The treatment success or failure rate of the score can be applied in the selection of patients ongoing PNL.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Urología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Dirección Médica. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-9994-4922^a](#), [0000-0002-4308-2662^b](#), [0000-0002-5967-7222^c](#), [0000-0002-3076-6694^d](#), [0000-0002-3355-5366^e](#)

Palabras clave
Nefrolitiasis
Nefrolitotomía Percutánea
Factores de Riesgo
Estudios de Cohorte

Keywords
Nephrolithiasis
Nephrolithotomy, Percutaneous
Risk Factors
Cohort Studies

Fecha de recibido: 28/07/2023

Fecha de aceptado: 26/09/2023

Comunicación con:

Jorge Moreno Palacios

 jorgemorenomd@gmail.com

 55 5627 6900, extensión 21516

Cómo citar este artículo: Moreno-Palacios J, Maldonado-Alcaraz E, Rivas-Ruiz R, *et al.* Evaluación de complicaciones y estado libre de litos en nefrolitotomía percutánea. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5563 doi: 10.5281/zenodo.10814377

Introducción

La nefrolitotomía percutánea (NLP) fue establecida como el tratamiento de elección para litos renales > 2 cm.¹ La definición de “éxito” en este procedimiento se ha centrado en un solo desenlace, la tasa libre de litos.² Como consecuencia, las complicaciones postoperatorias han sido reportadas como un objetivo secundario. Estas se presentan en 20% de los pacientes y de estas al menos 20% son complicaciones mayores, definidas como Clavien $\geq$ 3.³

Se han creado distintas escalas para poder predecir el estado libre de litos: la *Guy's Stone Score*, la *STONE score* y el nomograma nefrolitométrico,⁴ las cuales no toman en cuenta las predicciones de complicaciones. Se ha demostrado que el sexo femenino, un volumen calculoso > 353 mm³, un urocultivo positivo, un índice de comorbilidad de Charlson (ICC) severo y un tiempo quirúrgico > 116-120 minutos se han asociado con un riesgo aumentado para complicaciones mayores.^{5,6}

Una nueva clasificación de desenlaces de pacientes ha sido propuesta por nuestro equipo. Toma en consideración el estado libre de litos y complicaciones mayores para estratificar el desenlace en éxito (estado libre de litos sin complicaciones mayores), éxito intermedio (litiasis residual solamente) y fracaso (complicación mayor solamente). Los factores clínicos asociados con cada desenlace en estudios previos se han analizado de forma individual.^{7,8,9}

El objetivo de este trabajo fue presentar un nuevo sistema de estratificación pronóstica para predecir éxito en NLP, considerando el efecto de tener 2 o más factores de riesgo en el preoperatorio y transoperatorio mediante el análisis de consolidación conjunta.

Material y métodos

El presente trabajo tuvo el número de registro del Comité de Ética e Investigación en Salud: R-2012-3601-188.

Se hizo una cohorte histórica de pacientes sometidos a NLP de enero de 2010 a julio de 2017.

Para evitar la omisión de covariables y reducir la heterogeneidad de la población estudiada, se excluyeron pacientes con expedientes incompletos, procedimientos percutáneos guiados por ultrasonido o tomografía y NLP sin nefrostomía. Los pacientes que requirieron de 2 o más intervenciones fueron considerados como casos diferentes si la NLP fue realizada a través de un tracto diferente 90 días después de la primera.¹⁰

Maniobra

Los factores pronósticos analizados fueron sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), ICC, urocultivo, complejidad del lito y tiempo quirúrgico. Estas variables fueron categorizadas como: edad (< 60 y $\geq$ 60 años); IMC (< 25 kg/m²), urocultivo (positivo y negativo); ICC (leve-moderado y severo); complejidad del lito (simple y complejo); tiempo quirúrgico (< 120 y $\geq$ 120 minutos). Esta última variable fue dicotómica y se basó en datos reportados en previos estudios.^{7,11}

La complejidad del lito fue definida como un volumen total $\geq$ 353 mm³.¹² Se consideró el tiempo quirúrgico desde la inserción de la aguja al riñón hasta que la nefrostomía fue colocada.

Desenlaces

Los desenlaces fueron categorizados de acuerdo con las 2 variables clínicas más importantes: estado libre de litos y complicaciones mayores. Para evaluar la presencia de litiasis residual posterior al procedimiento se utilizó la radiografía abdominal para litos radioopacos, ambos realizados dentro del primer día y las 3 semanas del postquirúrgico; en caso de litos radiolúcidos se utilizó una tomografía simple a las 3 semanas. Para las complicaciones se utilizó la clasificación modificada de Clavien-Dindo,³ divididas en complicaciones mayores y menores como Clavien < 3 y $\geq$ 3, respectivamente.

Con esto se categorizaron pacientes mediante un desenlace compuesto que incluía dos grupos: pacientes con estado libre de litos sin complicación mayor y pacientes con una complicación mayor, litiasis residual o ambas, las cuales se clasificaron como éxito y fracaso en el tratamiento con NLP, respectivamente.

Análisis estadístico

Mediante el uso de consolidación conjunta se desarrolló un sistema de estratificación pronóstica. Se consideró un evento diana como una variable dependiente (fracaso al tratamiento). El término *estratos* hace referencia a los grupos de pacientes determinados por las categorías de una variable. *Partición* es definido como las categorías que representan los valores de unas variables (los grupos en los que una variable puede ser dividida); entonces, todas las variables dicotómicas tienen dos particiones. *Modicum* es el número mínimo necesario de un grupo de personas para ser representativo de una población o para mantener una estabilidad estadística. Como ha sido recomendado en otras fuentes, en este estudio se estableció de 20.^{13,14,15}

Cada grupo representa a todos los miembros contenidos en cada celda de una tabla de contingencia (grupo A, grupo B, grupo C y grupo D); es el resultado de la conjunción de variables en términos de población. Dependiendo del número de variables incluidas en la consolidación conjunta, el número de grupos podría aumentar de manera exponencial (grupo E, F, G...).¹³

Factores de estratificación pronóstica

El primer paso es determinar la tasa de fracaso (tasa objetivo) para todas las particiones. Para obtener la tasa objetivo, se dividieron todos los casos de fracaso dentro de una partición entre el total de casos dentro de esa misma partición. El cociente es multiplicado por 100 para obtener la tasa de fracaso para esa partición en específico. Este mismo proceso es aplicado a cada variable de todas las particiones

(ver ejemplo)

$$\frac{\text{Casos con LC y FT}}{\text{Todos los pacientes con LC}} \times 100 = \text{TF en pacientes con LC}$$

LC: lito complejo; FT: fracaso total; TF: tasa de fracaso

Posteriormente se debe sustraer la tasa de fracaso al tratamiento entre las particiones contenidas en una variable para obtener el gradiente total (ej. Tasa de fracaso en paciente con lito complejo – Tasa de fracaso al tratamiento en paciente con lito simple).

Un gradiente total $\geq 10\%$ quiere decir que la diferencia en la tasa de fracaso al tratamiento entre el grupo de expuestos y no expuestos es clínicamente significativa, por lo que la gradiente presencia de un factor pronóstico tiene influencia en el desenlace. Para demostrar una diferencia entre dos particiones estadísticamente significativas utilizamos chi cuadrada.

Consolidación conjunta

La conjunción se realizó mediante una tabla de contingencia, en la cual se colocó un factor pronóstico en la

columna y el otro factor asociado en las filas. Posteriormente, se analizaron las tasas de fracaso al tratamiento con todas las combinaciones posibles de ambos factores. Todos los casos contenidos en cada una de las celdas son llamados *grupos* (cuadro I).

Para que un sistema de estratificación pronóstica sea preciso en la predicción del evento diana, los grupos de la consolidación deben mantener la homogeneidad para la tasa del evento diana y los factores pronósticos. Por lo tanto, se busca tener menos del 20% en la tasa de fracaso al tratamiento en la consolidación de los grupos. Este punto de cohorte se basa en lo que podría ser clínicamente significativo para considerar cambiar el manejo de los pacientes y tener una mejor diferenciación final entre estratos.

Se decidió utilizar la escala de varianza de reducción por ser independiente al tamaño de muestra; se calculó esta escala ≤ 0.01 para ser utilizada como criterio adicional para manejar la homogeneización entre grupos. Solamente se tomaron en cuenta los grupos con datos homogéneos en tasa de fracaso al tratamiento. En la situación de que existiera una tasa objetivo de menos del 20% y una varianza reducida > 0.01 , le dimos más relevancia a la homogeneidad mediante la tasa objetivo, por lo que se consolidaron los grupos en un solo estrato.

Para aumentar la aplicabilidad en la práctica diaria, se asignó un valor numérico a cada variable incluida en la estratificación pronóstica final: ninguno (0 puntos), urocultivo positivo (un punto), ICC severo (2 puntos), lito complejo (3 puntos). Al tiempo quirúrgico no se le asignó ningún valor numérico, ya que no puede ser analizado de forma preoperatoria. Pero se tomó en cuenta para el índice y se suma al total de los factores preoperatorios. Los valores fueron tomados de forma dicotómica.

La suma de los valores numéricos representa las diferentes combinaciones de factores pronósticos (por ejemplo: paciente con urocultivo positivo, lito complejo con ICC severo tendría un 6 en la escala). Tomando en cuenta las letras iniciales de los factores pronósticos incluidos formamos el acrónimo COUCH (del inglés *Complex Stone, Operation time, Urine culture* y *Charlson Comorbidity Index*).

Cuadro I Ejemplo del proceso de consolidación conjunta

Factores pronósticos	Lito simple	Lito complejo
Urocultivo negativo	$\frac{\text{Ambos factores ausentes con evento diana}}{\text{Todos los px con ausencia de ambos factores}} \times 100$	$\frac{\text{1º factor ausente, 2º factor presente y evento diana}}{\text{Todos los px con 1º factor ausente y 2º presente}} \times 100$
Urocultivo positivo	$\frac{\text{1º factor presente, 2º factor ausente y evento diana}}{\text{Todos los px con 1º factor presente y 2º ausente}} \times 100$	$\frac{\text{Ambos factores presentes con evento diana}}{\text{Todos los px con ambos factores presentes}} \times 100$

El proceso del análisis estadístico y las definiciones de los términos utilizados en este estudio se describieron por Feinstein *et al.*^{13,14,15} Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se analizaron un total de 615 casos, de los cuales 595 cumplieron con los criterios de inclusión, con una mediana de edad de 49 años (40-97), 27.5 kg/m² (26-31) de IMC y 120 minutos (75-130) de tiempo quirúrgico. El estado libre de litos resultó en un 73% y 12% de los casos presentaron complicaciones mayores. Alrededor de 66% de los casos cumplieron con la propuesta de definición de éxito.

La edad, sexo e IMC no cumplieron con los criterios para incluirlos como estratificación pronóstica. Aunque se haya identificado una diferencia clínica entre un IMC normal y obesidad tipo 3, esta variable no presentó monotonicidad. Esperaríamos un aumento gradual en la tasa de fracaso al tratamiento al aumentar el IMC, pero los pacientes con obesidad tipo 2 presentaron una tasa menor de fracaso en comparación con los pacientes con IMC normal.

Un lito complejo, un ICC severo y un tiempo quirúrgico ≥ 120 minutos resultaron en un gradiente total $> 10\%$ y significación estadística. El urocultivo positivo fue clínicamente significativo, pero desde una perspectiva estadística solamente se aprecia una tendencia. El ICC leve y moderado fueron isométricos ($< 5\%$ de diferencia con la tasa objetivo), por lo que se agruparon en 2 partes como leve-moderado y severo (cuadro II).

Después de la primera consolidación conjunta entre urocultivo positivo y el lito complejo, se obtuvieron 2 estratos pronósticos (bajo y moderado riesgo) con una diferencia $> 20\%$ en la tasa de fracaso al tratamiento (cuadro III).

Al conjuntar estos dos estratos se añadió el ICC y se observó una relación directa con el número de factores pronósticos y la tasa de fracaso en un rango del 23% de los pacientes sin factores pronósticos presentes; para los pacientes expuestos a todos ellos la tasa fue de 87% (cuadro IV). Los grupos A y C fueron consolidados en un solo estrato (riesgo leve) y los B, D y E (riesgo moderado); para la consolidación de los grupos remanentes, F, G y H (riesgo severo) (cuadro V).

La escala final y el efecto de estratificación de la tasa de fracaso al tratamiento se hizo con la utilización del acrónimo COUCH y un ejemplo se presenta en la figura 1.

Discusión

La NLP se ha establecido como el tratamiento de elección para litos > 2 cm en el riñón, dada su alta eficacia y rápida recuperación en comparación con la cirugía abierta. Según la literatura, más del 50% de los pacientes sometidos a NLP son mujeres, 50% tienen un alto volumen calculoso, 16% tienen urocultivo positivo, 3% se clasifican con un ICC severo y las NLP tienen una duración de 80.1 ± 47.0 min.^{8,16,17} Esto significa que es muy común que los pacientes presenten al menos un factor de riesgo y la mayoría son no modificables, por lo que tener escalas que permitan identificar estos factores ayudará a tomar mejores decisiones en cuanto al control de comorbilidades e incluso a modificar técnicas quirúrgicas.

La escala COUCH es un sistema de estratificación pronóstica basada en 4 factores preoperatorios y uno transquirúrgico que permite la estimación de la tasa de éxito al tratamiento.

Para comparar la escala COUCH con otras escalas previamente reportadas,⁹ solamente se podría realizar tomando en cuenta el objetivo principal y el diseño estadístico. De lo contrario, no se podría realizar una comparación sobre la precisión predictiva de estado libre de litos y complicaciones, ya que evaluamos un desenlace compuesto. Se han desarrollado sistemas de clasificación con el objetivo de predecir solamente el estado libre de litos,^{18,19,20} con base principalmente en las características del lito, sin tomar en cuenta otras variables clínicas como nuestra propuesta, aunque se haya identificado una asociación inconsistente entre los puntajes altos de estas escalas y algunas complicaciones. En consecuencia, su implementación para predecir complicaciones no sería lo más preciso, ya que fueron diseñadas para estimar la tasa libre de litos exclusivamente.

La tasa libre de litos ha sido el único criterio utilizado para definir la complejidad y el éxito de la NLP; sin embargo, no se ha propuesto una definición clara de complejidad.^{21,22,23}

Con base en los resultados, la complejidad y el éxito deberían ser definidos en términos de estado libre de litos y complicaciones posoperatorias. Como se presentó en este estudio, si definimos *éxito* como el logro de un estado libre de litos solamente, algunos procedimientos serán clasificados como exitosos, aunque se presenten complicaciones mayores. En cambio, usando la definición propuesta, se encontró que la tasa de éxito era menor que la tasa libre de litos solamente. Las variables clínicas extras a las características del lito encontradas como riesgo (urocultivo positivo y ICC severo), descritas previamente⁷ e incluidas en este trabajo, permitieron analizar de manera conjunta y no de manera independiente el peso de las mismas en escenarios clínicos más reales. Además, permitieron agregar por

Cuadro II Factores de estratificación pronóstica

Variable	Partición	n = 595	Fracaso al tratamiento		p
			Número y tasa	Gradiente	
Edad (%)	< 60 años	487 (82)	166 (34)	0	0.98
	≥ 60 años	108 (18)	37 (34)		
Sexo (%)	Masculino	239 (40)	71 (30)	7	0.18
	Femenino	356 (60)	132 (37)		
IMC (%)	< 18,5 kg/m ² (%)	9 (2)	3 (33)	3* 23†	0.06
	18.5-24.9 kg/m ²	136 (23)	41 (30)		
	25-29.9 kg/m ²	265 (44)	101 (38)		
	≥ 30 kg/m ²	182 (31)	58 (78)		
Complejidad lito (%)	Simple	362 (61)	32 (8)	10	0.00
	Complejo	233 (39)	42 (18)		
Urocultivo (%)	Negativo	411 (69)	126 (31)	11	0.06
	Positivo	184 (31)	77 (42)		
ICC (%)	Leve	457 (77)	149 (33)	22	0.99
	Moderado	98 (16)	32 (33)		
	Severo	40 (7)	22 (55)		0.06
Tiempo quirúrgico (%)	< 120 minutos	352 (59)	93 (26)	19	0.00
	≥ 120 minutos	243 (41)	110 (45)		

IMC: índice de masa corporal; ICC: índice de comorbilidad de Charlson

*Calculado con peso normal y bajo peso

†Calculado con peso normal y obesidad tipo 3

Cuadro III Conjunción y consolidación de los factores de riesgo identificados

Consolidación de resultado de urocultivo y la complejidad del lito			
	Lito simple (%)		Lito complejo (%)
Urocultivo negativo	67/275 (24) (A)		59/136 (43) (B)
Urocultivo positivo	25/87 (29) (C)		52/97 (54) (D)
Escala de reducción de varianza: Clusters A y C = 0.00 Clusters B y C = 0.02 Clusters B y D = 0.00			
Consolidación de resultado de urocultivo y la complejidad del lito			
Estrato	Partición	Valores absolutos para fracaso del tratamiento	Tasa de fracaso del tratamiento (%)
Riesgo bajo	Lito simple + urocultivo negativo	92/362*	25
	Lito simple + urocultivo positivo		
Riesgo moderado	Lito complejo + urocultivo negativo	111/233†	48
	Lito complejo + urocultivo positivo		

*Suma de grupo A + C

†Suma de grupos B + D

Cuadro IV Conjunción de riesgo bajo y moderado con ICC

Estrato	Partición	ICC leve-moderado (%)	ICC severo (%)
Riesgo bajo	Lito simple	60/259 (23) (A)	7/16 (43) (B)
	Urocultivo positivo	23/82 (28) (C)	2/5 (40) (D)
Riesgo moderado	Lito complejo	53/126 (42) (E)	6/10 (60) (F)
	Lito complejo y urocultivo positivo	45/89 (50) (G)	7/8 (87) (H)

Para simplificar la descripción, solo los que tuvieron exposición se encuentran en la primera Escala de reducción de varianza:

Clusters A y C = 0.00

Clusters B y D = 0.00

Clusters B y E = 0.00

Clusters D y E = 0.00

Clusters E y G = 0.00

Clusters E y F = 0.00

Clusters F y G = 0.00

Clusters F y H = 0.09

Cuadro V Consolidación de resultado de urocultivo y complejidad del lito

Estrato	Partición			Valores absolutos para fracaso del tratamiento	Tasa de fracaso al tratamiento (%)
	Lito complejo	Urocultivo positivo	ICC severo		
Leve	-	-	-	83/341*	24
	-	+	-		
Moderado	-	-	+	62/147†	42
	-	+	+		
	+	-	-		
Severo	+	+	-	58/107‡	54
	+	-	+		
	+	+	+		

*Suma de grupos A y C

†Suma de grupos B, D y E

‡Suma de grupos F, G y H

primera vez el tiempo quirúrgico como un factor extra. La creación de un acrónimo le permite al clínico recordar de manera práctica los factores que se deben tomar en cuenta al momento de realizar este tipo de procedimiento.

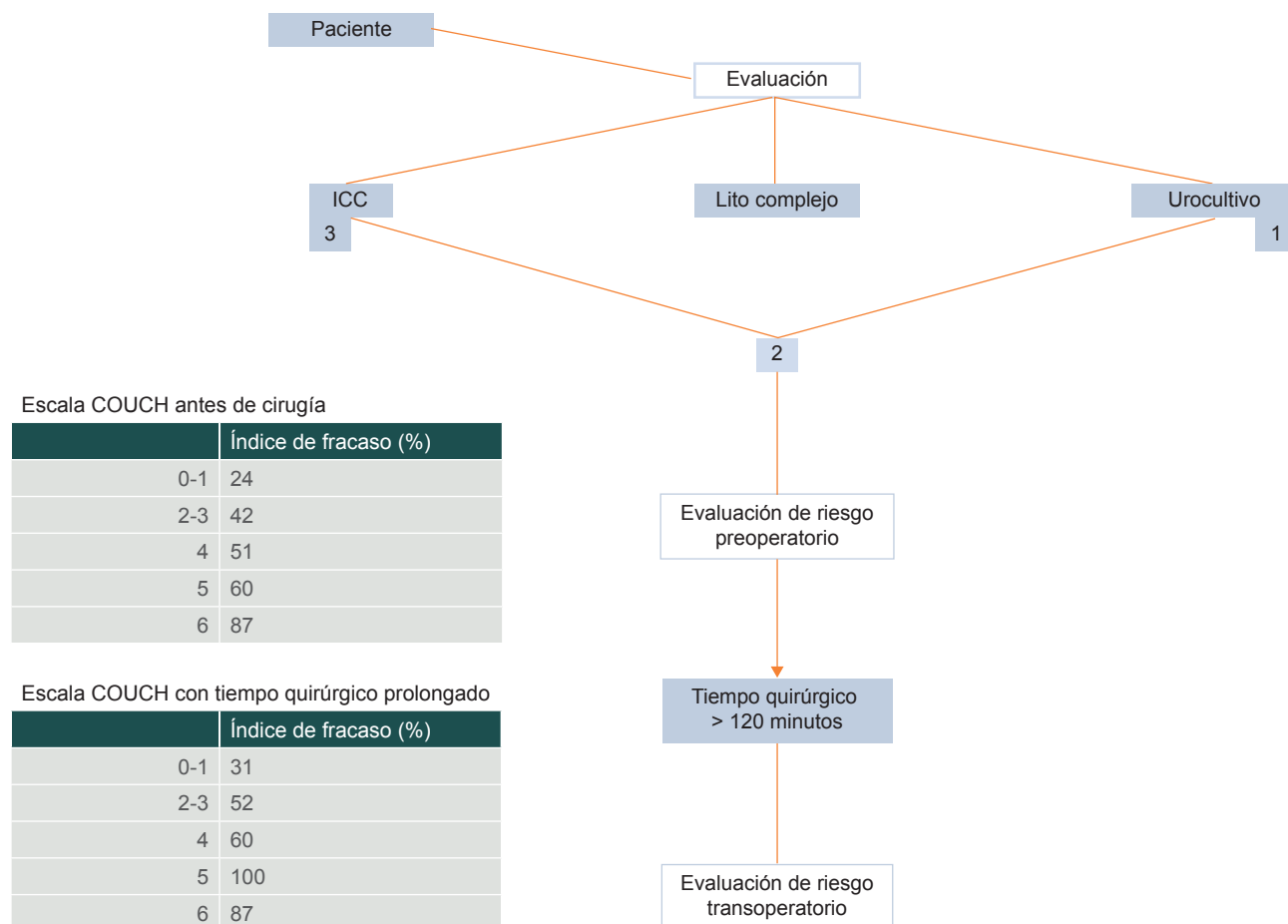
Reconocemos que la heterogeneidad de la experiencia del cirujano no fue considerada en este estudio y puede afectar a ambos, al estado libre de litos y la tasa de complicaciones. El total de casos por año en nuestro centro es > 120, por lo que la tasa de éxito podría ser menor en centros de volúmenes menores.^{24,25,26} La mayor limitación de la escala COUCH es su incapacidad de identificar por qué la NLP fracasaría (el paciente desarrollará una complicación mayor, tendrá litiasis residual o ambas). Sin embargo, el objetivo era predecir un desenlace global para ayudar a la toma de decisiones del paciente. La discriminación de los resultados de la NLP podría hacerse con una mayor cohorte.

Consideramos que los pacientes con una escala COUCH de 0-1 y de 2-3 deberían ser considerados de bajo riesgo, ya que la tasa de fracaso es menor que la mitad. Sin embargo, cuando el tiempo quirúrgico fue > 120 minutos en pacientes con una escala de COUCH 2-3, la tasa de fracaso superó el 50%, lo cual se clasificaría en el estrato de riesgo moderado. Los pacientes con una escala COUCH de 4 tienen 51% de probabilidad de fracaso, lo que sería suficiente para considerarlos de riesgo moderado.

Para agregar, consideramos que para los pacientes con una escala COUCH < 4 puntos, la NLP sigue siendo el manejo más apropiado.

Los casos de escala COUCH 5 deberían ser categorizados como alto riesgo, dado que presentan una tasa de fracaso que sobrepasa el 50%. En este estudio, la tasa

Figura 1 Evaluación de riesgo en NLP según la escala COUCH



ICC: índice de comorbilidad de Charlson

*Fracaso: pacientes con/sin litiasis residual con complicación mayor

†En la escala el valor total se da según la sumatoria de factores pronósticos

Cultivo positivo = 1; ICC severo = 2; lito complejo = 3

de fracaso de estos pacientes aumentó al 100% cuando el tiempo quirúrgico fue > 120 minutos. Pacientes con un puntaje de 6 tuvieron 87% de probabilidad de fracaso y no cambió con el tiempo quirúrgico prolongado.

Con base en los resultados, ante el manejo quirúrgico de los pacientes con un puntaje de 5 en la escala COUCH se debería considerar el tiempo quirúrgico estimado: si es > 120 minutos, el mejor abordaje sería una combinación de técnicas para reducir la tasa de fracaso. Por otro lado, los pacientes con escala de COUCH de 6 puntos no deberían ser sometidos a NLP, ya que la tasa de fracaso es demasiado alta y 2 de cada 10 pacientes en ese estrato presentaron una complicación Clavien 5.

Este artículo representa el primer tipo de análisis en el que se utiliza una consolidación conjunta en el área de urología;

sin embargo, tiene la siguiente limitación: la cohorte analizada está basada en información que viene solo de expedientes clínicos, por lo que se requieren estudios prospectivos que establezcan los factores de riesgo que puedan determinar el pronóstico de pacientes sometidos a esta cirugía.

Conclusiones

Las variables urocultivo positivo, ICC severo, lito complejo y tiempo quirúrgico prolongado están relacionadas con complicaciones mayores y lito residual. La escala COUCH es una herramienta simple y predictiva que puede ser utilizada en la práctica diaria, ya que solo incluye 3 variables preoperatorias. Las tasas de éxito o fracaso de esta escala pueden implementarse en la selección de los pacientes sometidos a NLP.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Juan O. Talavera por el asesoramiento en el desarrollo de la metodología.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Sabler IM, Katafigiotis I, Gofrit ON, et al. Present indications and techniques of percutaneous nephrolithotomy: What the future holds? *Asian J Urol.* 2018;5(4):287-94. doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.004
- Jiang P, Xie L, Arada R, et al. Qualitative Review of Clinical Guidelines for Medical and Surgical Management of Urolithiasis: Consensus and Controversy 2020. *J Urol.* 2021;205(4):999-1008. doi: 10.1097/JU.0000000000001478.
- Singh AK, Shukla PK, Khan SW, et al. Using the Modified Clavien Grading System to Classify Complications of Percutaneous Nephrolithotomy. *Curr Urol.* 2018;11(2):79-84. doi: 10.1159/000447198
- Biswas K, Gupta SK, Tak GR, et al. Comparison of STONE score, Guy's stone score and Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) score as predictive tools for percutaneous nephrolithotomy outcome: a prospective study. *BJU Int.* 2020;126(4):494-501. doi: 10.1111/bju.15130
- El-Nahas AR, Nabeeh MA, Laymon M, et al. Preoperative risk factors for complications of percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2021;49(2):153-60. doi: 10.1007/s00240-020-01203-9
- Zhou G, Zhou Y, Chen R, et al. The influencing factors of infectious complications after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis.* 2022;51(1):17. doi: 10.1007/s00240-022-01376-5
- Moreno-Palacios J, Avilés-Ibarra OJ, López-Samano VA, et al. Tasa libre de litos sin complicación mayor como definición de éxito en nefrolitotomía percutánea. *Gac Med Mex.* 2019; 155(1):52-7. doi: 10.24875/GMM.18004474
- Falahatkar R, Falahatkar S, Khajavi Gaskareh MA, et al. The global, prevalence, and risk factors of postoperative fever after percutaneous nephrolithotomy: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Urol.* 2023. doi: 10.1016/j.ajur.2022.04.008
- Mazzon G, Choong S, Celia A. Stone-scoring systems for predicting complications in percutaneous nephrolithotomy: A systematic review of the literature. *Asian J Urol.* 2023;10(3):226-38. doi: 10.1016/j.ajur.2023.01.005
- Talavera JO, Roy-García I, Díaz-Torres ST, et al. Expresión numérica del curso clínico de la enfermedad. Manejo de datos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61 Supl 3:S503-9. doi: 10.5281/zenodo.8319834
- Sierra-Díaz E, Dávila-Radilla F, Espejo-Vázquez A, et al. Incidencia de fiebre y hemorragia post nefrolitotomía percutánea: un estudio de cohorte prospectivo. *Cir Cir.* 2022;90(1). doi: 10.24875/CIRU.20001130
- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, et al. Urolithiasis. In: European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. Last update 2023. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
- Feinstein AR. Clinical biostatistics. XIV. The purposes of prognostic stratification. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(2):285-97. doi: 10.1002/cpt1972132285
- Feinstein AR. Clinical biostatistics. XVI. The process of prognostic stratification. 2. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(4):609-24. doi: 10.1002/cpt1972134609
- Feinstein AR. Clinical biostatistics. XV. The process of prognostic stratification. I. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(3):442-57. doi: 10.1002/cpt1972133442
- Geraghty RM, Davis NF, Tzelvels L, et al. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus.* 2023;9(1):199-208. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.014
- Large T, Assmus MA, Valadon C, et al. A Multi-institutional Review of Single- access Percutaneous Nephrolithotomy for Complex Staghorn Stones. *Eur Urol Focus.* 2021;7(5):1170-5. doi: 10.1016/j.euf.2020.11.005
- Zeng G, Zhong W, Mazzon G, et al. International Alliance of Urolithiasis (IAU) Guideline on percutaneous nephrolithotomy. *Minerva Urol Nephrol.* 2022;74(6):653-68. doi: 10.23736/S2724-6051.22.04752-8
- Lai S, Jiao B, Jiang Z, et al. Comparing different kidney stone scoring systems for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes: A multicenter retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2020;81:55-60. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.07.025
- Al Adl AM, Mohey A, Abdel Aal A, et al. Percutaneous Nephrolithotomy Outcomes Based on S.T.O.N.E., GUY, CROES, and S-ReSC Scoring Systems: The First Prospective Study. *J Endourol.* 2020;34(12):1223-8. doi: 10.1089/end.2019.0856
- Skolarikos A, Somani B, Davis ND, et al. Urolithiasis Guidelines. *EAU Guidelines: Arnhem; 2023.*
- Chen X, Peng PX, He YH, et al. [Evaluation and Comparison of SHA.LIN,S.T.O.N.E.Nephrolithometry Scoring System, and Clinical Research Office of the Endourological Society Nephrolithometry Nomogram for Predicting Stone Free Rate and Postoperative Outcomes after Percutaneous Nephrolithotomy]. [Article in Chinese]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2019;41(4):492-500. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.10767
- Akçay M, Tosun M, Gevher F, et al. Comparison of Scoring Systems in Predicting Success of Percutaneous Nephrolithotomy. *Balkan Med J.* 2019;36(1):32-36. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1631
- Opondo D, Tefekli A, Esen T, et al. Impact of case volumes on the outcomes of percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol.* 2012; 62(6):1181-7. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.010
- Zhu H, Liu B, Karagöz MA, et al. Reasons and risk factors for delayed discharge after day-surgery percutaneous nephrolithotomy. *BMC Urol.* 2022;22(1):209. doi: 10.1186/s12894-022-01159-5
- Kumar U, Tomar V, Yadav SS, et al. STONE score versus Guy's Stone Score - prospective comparative evaluation for success rate and complications in percutaneous nephrolithotomy. *Urol Ann.* 2018;10(1):76-81. doi: 10.4103/UA.UA_119_17

Medicina traslacional en dermatología: experiencia en un hospital de tercer nivel

Translational medicine in dermatology: experience in a third-level hospital

Elizabeth Michel Ortega-Rocha^{1a}, Brenda Hernández-Rico^{1b}, Laura Cecilia Bonifaz-Alfonzo^{2c}, Alicia Lemini-López^{3d}

Resumen

Por medio de la investigación multidisciplinaria, la medicina traslacional permite el abordaje integral de las enfermedades con el objetivo de brindar a los pacientes un tratamiento adecuado, cuya aspiración es la medicina personalizada y de precisión. En este contexto, el Laboratorio de la Unidad de Investigación en Inmunoquímica y el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) han logrado un binomio que aspira a brindar una mejor atención a los pacientes. Este objetivo se logra al evaluar el infiltrado inflamatorio de la piel en distintas patologías para observar cambios en la inmunidad local relacionados con la respuesta al tratamiento, y con la progresión de la enfermedad hacer un diagnóstico diferencial de enfermedades dermatológicas, resaltar la importancia del cuidado integral de la piel y tomar decisiones sobre la elección del tratamiento. En este artículo se describirán los resultados obtenidos de distintos protocolos de investigación (derivados de esta colaboración) en pacientes con distintas dermatosis, como verrugas, carcinoma espinocelular, micosis fungoide y psoriasis. Las evidencias presentadas resaltan la importancia del trabajo en conjunto entre los servicios clínicos y los laboratorios de investigación para que el conocimiento científico pueda trasladarse hacia el manejo integral de los pacientes y hacia el tratamiento personalizado y de precisión.

Abstract

Through multidisciplinary research, translational medicine allows a comprehensive approach to diseases in order to provide patients with adequate treatment, whose aim is personalized and precision medicine. In this context, the Cellular Immunology Laboratory of the Immunochemistry Research Unit, and the Dermatology Service of the 21st Century National Medical Center's Specialties Hospital (*Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI*) have achieved a partnership that aspires to provide better quality patient care. This objective is achieved by evaluating the inflammatory skin infiltrates in different pathologies to observe changes in local immunity related to the response to treatment, and with the disease progression distinguish between dermatological diseases, highlight the importance of comprehensive skin care, and make decisions about treatment choice. This article will describe the results obtained from different research protocols (derived from this collaboration) in patients with different dermatoses such as warts, squamous cell carcinoma, mycosis fungoides and psoriasis. The evidence presented highlights the importance of collaborative work between clinical services and research laboratories so that scientific knowledge can be translated towards the comprehensive management of patients and towards personalized and precision medicine.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Dermatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-1897-7517^a, 0000-0002-8901-2520^b, 0000-0001-8482-5648^c, 0000-0002-7051-1098^d

Palabras clave

Ciencia Traslacional Biomédica
Dermatología
Inmunología
Biomarcadores
Enfermedades de la Piel

Keywords

Translational Science, Biomedical
Dermatology
Immunology
Biomarkers
Skin Diseases

Fecha de recibido: 10/08/2023

Fecha de aceptado: 16/01/2024

Comunicación con:

Alicia Lemini López



aleminil65@gmail.com



55 5627 6900, extensión 21539

Cómo citar este artículo: Ortega-Rocha EM, Hernández-Rico B, Bonifaz-Alfonzo LC, et al. Medicina traslacional en dermatología: experiencia en un hospital de tercer nivel. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5596 doi: 10.5281/zenodo.10814393

Introducción

Desde nuestra perspectiva, la medicina traslacional tiene sus raíces en la medicina respaldada por evidencia científica que se genera por medio de la investigación, y esta conexión entre la investigación y la práctica clínica permite abordar mediante el método científico preguntas surgidas en el día a día de la atención médica. El cierre exitoso del círculo de traslación del conocimiento ocurre cuando las nuevas formas de diagnóstico y opciones de tratamiento vanguardistas se derivan de este conocimiento, lo cual facilita un manejo integral del paciente.¹ La medicina traslacional se fundamenta en el estudio transversal y multidisciplinario de la enfermedad, y aborda aspectos como la carga global, epidemiológica, genómica, transcriptómica y proteómica. Este enfoque proporciona un conocimiento profundo y la creación de huellas moleculares que conducen a la medicina personalizada y de precisión. Esto no solo mejora la atención al paciente, sino que también posibilita el uso más racional de los recursos destinados al tratamiento de las enfermedades.² En este contexto, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) se ha logrado un binomio exitoso entre el Servicio de Dermatología y el Laboratorio de Investigación de Inmunología Celular, integrante de la Unidad de Investigación en Inmunoquímica, que en nuestra opinión demuestra el compromiso con la medicina traslacional y la búsqueda constante de avances que benefician a los pacientes. Como parte de esta colaboración, hemos implementado protocolos de investigación en distintas dermatosis como verrugas, carcinoma espinocelular, micosis fungoide y psoriasis con el objetivo de estudiar los mecanismos involucrados en la patogénesis, así como los cambios en el infiltrado inmunológico asociados a la respuesta al tratamiento o a la progresión de la enfermedad. Los resultados obtenidos de dichos protocolos han permitido la retroalimentación hacia el médico tratante del Servicio de Dermatología para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. En este artículo de opinión se van a presentar algunos de los casos clínicos abordados en los distintos protocolos de investigación y se va a discutir cómo los resultados obtenidos en el laboratorio se han trasladado al manejo clínico en beneficio de los pacientes.

Desarrollo

El Hospital de Especialidades del CMN SXXI es pionero en trasplantes, tanto de órgano sólido como de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). El Servicio de Dermatología desempeña un papel crucial al evaluar a los posibles receptores de trasplantes y se enfrenta a 2 escenarios distintos marcados por un compromiso inmunológico y mecanismos de daño diferente. Por un lado, nos encontra-

mos con la respuesta del hospedero contra el injerto en el trasplante de órgano sólido,³ y en el otro escenario, la respuesta del injerto contra el hospedero (EICH) en el TCPH.⁴ En ambos tipos de trasplantes, el uso de inmunosupresores se hace imprescindible para proteger los injertos post o pretrasplante, respectivamente, aunque esta medida pueda conllevar a complicaciones en el paciente, como el desarrollo de enfermedades infecciosas,⁵ reacciones a fármacos⁶ o incluso el desarrollo de neoplasias.⁷ Este escenario condiciona la manifestación de diferentes dermatosis, por lo que resalta la importancia de un diagnóstico temprano para facilitar un tratamiento oportuno, lo cual es el objetivo de la medicina traslacional.

Para ilustrar lo mencionado anteriormente, abordamos el caso clínico de una paciente de 56 años sometida a trasplante renal que estaba en tratamiento con ciclosporina y desarrolló verrugas debido a una infección por virus del papiloma humano (VPH), las cuales suelen ser notoriamente desafiantes en su tratamiento. Después del tratamiento con queratolíticos y criocirugía sin respuesta, se incluyó en el protocolo la prescripción de isotretinoína para modular la respuesta inmunológica local.⁸ La colaboración estrecha con el Laboratorio de Inmunología Celular fue esencial para analizar las biopsias de las verrugas, evaluando la producción de interferón y el conteo de los linfocitos T CD8+ infiltrantes de la lesión. Este análisis se realizó a las 6 semanas⁹ y 3 meses¹⁰ después de iniciar el tratamiento con isotretinoína y reveló cambios significativos en el perfil inmunológico. Se observó un aumento notable en el número de linfocitos T CD8+ en respuesta a la infección viral después de 3 meses del tratamiento, como se muestra en la **figura 1**. El incremento de las células CD8+ generó una respuesta antiviral efectiva, lo que propició la remisión de las verrugas. En este sentido, el tratamiento con isotretinoína se considera una opción para promover la remisión de las verrugas. Este caso subraya la importancia de la investigación y la colaboración interdisciplinaria en el diseño de estrategias terapéuticas innovadoras para abordar desafíos médicos importantes.

El desarrollo de las verrugas y el tratamiento prolongado con inmunosupresores, como la ciclosporina, incrementa significativamente el riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular (CEC) en los pacientes, lo cual los predispone hasta 100 veces más^{11,12} y presentan las formas más agresivas y recidivantes del CEC. En este contexto, resulta crucial destacar la necesidad de realizar estudios relacionados con la respuesta inmune que permitan evidenciar de forma oportuna el inicio y la progresión de la neoplasia.

Un ejemplo ilustrativo de este desafío es el caso de un paciente de 62 años, con trasplante renal en 2003 de donador cadavérico, en tratamiento con tacrolimus, ácido

Figura 1 Infiltrado de células CD8+ en respuesta al tratamiento con isotretinoína

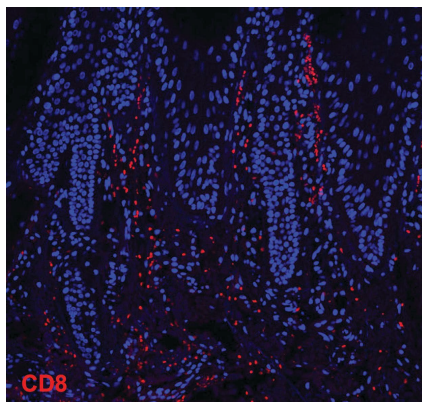
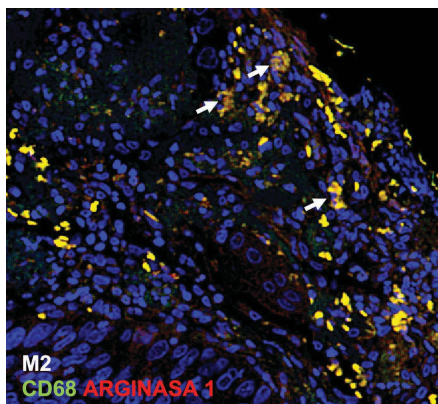


Imagen de inmunofluorescencia de una biopsia de piel de verruga en donde se identifica el marcador CD8 (rojo) 3 meses después del tratamiento con isotretinoína

micofenólico y prednisona, con antecedente de carcinoma epidermoide en región malar en 2008, tratamiento con colgajo y radioterapia; recidiva en 2018, enviado a hospital de oncología nuevamente. En 2019 presentó en la sien derecha una tumoración de progresión rápida, ulcerada e infiltrante. Se realizó biopsia de piel con reporte de carcinoma epidermoide invasor. En esta biopsia se hizo la determinación de la densidad de macrófagos M2, ya que se ha descrito que este tipo de células promueven el crecimiento tumoral y se asocian a un mal pronóstico.^{13,14} Al buscar la expresión de arginasa1 y CD68, la inmunofluorescencia de la biopsia de piel reveló una relación directa entre la densidad de macrófagos M2 y CEC invasor, tal como se observa en la figura 2.¹⁵

Figura 2 Macrófagos M2 en la piel de un paciente con CEC invasor



Biopsia de piel donde los macrófagos M2 se identificaron por la coexpresión de los marcadores CD68+ (verde) y arginasa 1+ (rojo). Las flechas blancas muestran ejemplos de células positivas a los marcadores

La realización de estudios de este tipo no solo proporciona una comprensión más profunda de la enfermedad, sino que también ofrece la oportunidad de derivar a los pacientes de manera temprana al hospital de oncología, lo cual facilita la administración de un tratamiento oportuno que podría marcar la diferencia en el curso de la enfermedad. Es imperativo que se implementen prácticas más exhaustivas en la evaluación clínica para mejorar la detección y el abordaje de este factor de riesgo en la salud de los pacientes.

Además de la derivación oportuna de los pacientes hacia el servicio de oncología, en nuestra unidad se han presentado desafíos de diagnóstico entre dermatosis con características clínicas muy similares. Tal es el caso de los pacientes sometidos a TCPH, situación ante la que nos encontramos con 2 escenarios distintos que plantean desafíos de diagnóstico únicos. En un escenario, se presentan las manifestaciones inmediatas posteriores al trasplante,^{16,17} las cuales dificultan el diagnóstico entre la enfermedad injerto contra hospedero agudo, exantema viral y reacción por fármacos. Mientras tanto, en el otro escenario surge el desarrollo de la enfermedad injerto contra hospedero crónico,¹⁸ que puede ser confundida con otras entidades linfoproliferativas, como la micosis fungoide.

En el primer escenario, se hace una evaluación conjunta con el servicio tratante para establecer el protocolo de estudio que permita distinguir el origen de las manifestaciones inmediatas, con lo que se posibilita así un tratamiento oportuno. Por otro lado, en el segundo escenario, el diagnóstico diferencial con la micosis fungoide adquiere especial importancia. Aunque el EICH protege contra la recaída de la enfermedad primaria, el desarrollo de otra neoplasia puede comprometer la vida del paciente. Cuando el diagnóstico clínico es micosis fungoide, es crucial determinar el grado de progresión de la enfermedad para garantizar una intervención temprana.

En el Laboratorio de Inmunología Celular, la evaluación de la progresión de la micosis fungoide se ha apoyado en marcadores convencionales como TOX y con base en resultados propios se han incorporado marcadores tempranos de progresión, como interleucina-4 y NLRP3.¹⁹ La expresión nuclear de TOX y de NLRP3 en los linfocitos infiltrantes de la epidermis permite proponer una huella inmunológica que distingue a los pacientes que desarrollan esta neoplasia, como se ilustra en la figura 3, que corresponde a un paciente masculino de 64 años, sin comorbilidad, que inició con dermatosis de un año de evolución, diseminada a tronco posterior y muslos, caracterizada por placas de bordes mal definidos, constituidas por eritema y escama con acentuación folicular, sin respuesta a tratamiento tópico antiinflamatorio en diferentes ciclos. Se hizo biopsia de piel en búsqueda de marcadores de inmunohistoquímica para

Figura 3 La expresión de marcadores como TOX y NLRP3 permite un diagnóstico oportuno para pacientes con micosis fungoide

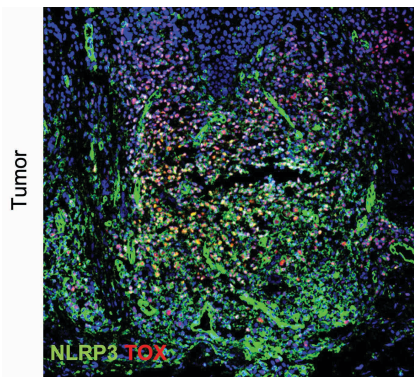


Imagen de inmunofluorescencia para evaluar la expresión de NLRP3 (verde) y TOX (rojo) en la biopsia de piel de un paciente con micosis fungoide en etapa tumoral

micosis fungoide, la cual fue negativa y por persistencia de la dermatosis se solicitaron marcadores tempranos de progresión para micosis fungoides que resultaron positivos, lo que permitió tener la evidencia para derivar al Servicio de Oncohematología.

El uso de estos marcadores no solo facilita la identificación de pacientes con micosis fungoide, sino que también permite distinguir esta afección de otras enfermedades relacionadas con el fenotipo Th2, como la dermatitis atópica.²⁰ Esto resalta la importancia de fomentar una estrecha colaboración entre el ámbito clínico y la investigación básica. Esta sinergia puede conducir a un diagnóstico temprano, vanguardista y preciso que beneficie directamente al paciente. En este contexto, la integración del conocimiento clínico y los avances científicos emerge como una herramienta esencial para abordar con eficacia las complejidades que puedan surgir en diferentes patologías.

La traslación de los avances científicos al manejo clínico de los pacientes se ha implementado activamente en otras enfermedades de la piel como la psoriasis, la cual abarca un amplio espectro clínico y ha sido objeto de profundo estudio y aplicación de conocimiento científico en el Hospital de Especialidades, todo en beneficio de los pacientes. En su forma clínica más común, la psoriasis en placa se manifiesta como placas de diferentes tamaños, de bordes bien definidos, constituidas por eritema, escama y engrosamiento. Sin embargo, otra variante de la enfermedad, la eritrodermia, representa un desafío más grande que pone en riesgo la vida del paciente debido a la pérdida generalizada de la barrera cutánea.²¹

Este espectro clínico de la psoriasis no solo refleja la diversidad de manifestaciones cutáneas, sino que también nos proporciona una ventana única hacia la inmunología. Por medio de la colaboración continua entre el Servicio de Dermatología y el Laboratorio de Investigación, se ha logrado explorar aspectos celulares y moleculares cruciales para comprender la fisiopatología de la enfermedad y así poder tener un panorama completo de los elementos que contribuyen al mantenimiento de las lesiones y que potencialmente pueden ser una guía para la elección del tratamiento.

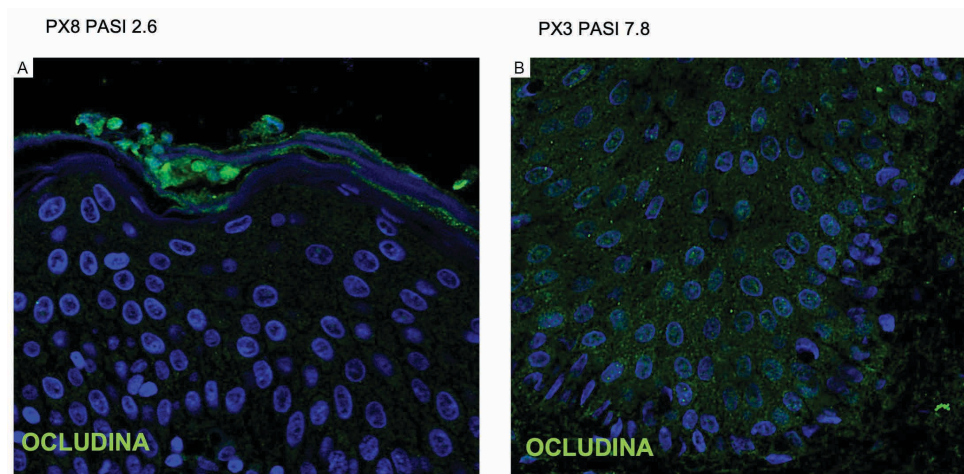
La investigación, iniciada en 2006 y continuada hasta la fecha, ha identificado cambios en la expresión de proteínas de las uniones estrechas, como la ocludina, en la piel de los pacientes con psoriasis. En estos estudios destaca la deslocalización de esta proteína en pacientes con formas más graves de la enfermedad, como se observa en las figuras 4A y 4B, donde se ilustra el caso de 2 pacientes: la primera, una mujer de 36 años con diagnóstico de psoriasis en placas con un puntaje PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) de 2.6, tratamiento previo con tópicos a base de queratolíticos y reductores, y el segundo paciente, un hombre de 45 años con diagnóstico de psoriasis en placas de 6 años de evolución y un PASI de 7.8, tratamiento tópico con vaselina salicilada al 3% y alquitrán de hulla al 4%.

Esta desregulación podría impactar la barrera cutánea al influir en una mayor permeabilidad de macromoléculas que contribuyan a la continua activación del infiltrado inflamatorio presente en la piel de los pacientes. Dado esto, se subraya la importancia de abordar el estado y función de la barrera cutánea en el tratamiento de la psoriasis.^{22,23} El tratamiento tópico para mejorar la función de barrera, tanto de la piel afectada como de la no afectada, podría contribuir a mejorar la respuesta al tratamiento sistémico.

En los pacientes con psoriasis que va de moderada a severa se prescriben tratamientos biológicos que buscan frenar la respuesta inmunológica que está promoviendo la formación de las lesiones en la piel.²⁴ En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la primera línea de biológicos que se prescribe son inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α). Sin embargo, se ha observado que no todos los pacientes responden a esta terapia biológica. El Laboratorio de Investigación plantea la posibilidad de evaluar el perfil inmunológico de los pacientes en sangre periférica y en piel para orientar la decisión terapéutica del médico tratante.

Dos escenarios clínico-inmunológicos, publicados por nuestro equipo de investigación, ilustran cómo la evaluación del perfil inmunológico puede ser de ayuda en la elección del tratamiento. El primer caso clínico describe a un paciente hombre portador de psoriasis refractaria a tratamiento que

Figuras 4A y 4B La expresión y distribución de ocludina es aberrante en la piel de los pacientes con psoriasis



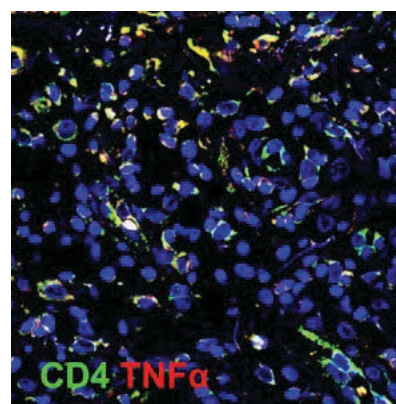
Inmunofluorescencia de ocludina (verde) en biopsias de piel de una paciente con psoriasis con un PASI de 2.6 (A) y un paciente con PASI de 7.8 (B)

ha cursado con la forma pustulosa, dependiente de esteroides sistémicos, con un PASI inicial de 19.9. La determinación de citocinas en la piel mostró la expresión de IFN- γ y TNF- α en los linfocitos T CD4+, células clave en la patogénesis de la enfermedad. El paciente inició tratamiento con el biológico anti-TNF- α con una respuesta PASI de 60% con mejoría predominante de la escama y las pústulas. El segundo caso clínico corresponde a un paciente del sexo masculino, tratado inicialmente con el anti-TNF- α adalimumab por artropatía psoriásica, con persistencia de placas de psoriasis en piel cabelluda. La determinación de citocinas en sangre y piel mostró la expresión de IL-17 en los linfocitos T CD4+, por lo que se prescribió el biológico anti-IL-17 secukinumab, el cual promovió una respuesta de PASI de 100.²⁵

Esta estrategia de evaluación del perfil inmunológico se aplica en pacientes que llegan al Servicio de Dermatología. Como se muestra en la **figura 5**, que corresponde a un paciente del sexo masculino de 48 años con psoriasis de 12 años de evolución, con un PASI inicial de 10.9, en tratamiento inicial con metotrexate que por daño hepático se suspendió. Se solicitó determinación de citocinas en la piel para establecer el biológico más conveniente para el paciente, un anti-TNF o anti IL-17. En la piel con psoriasis se observó la expresión predominante de IFN- γ comparado con la expresión de IL-17 (no mostrado) y expresión de TNF en CD4. Además, en la determinación inmunológica en sangre periférica de este paciente, se observó la expresión de IFN- γ y TNF- α en los linfocitos T CD4+, lo cual llevó al médico tratante a optar por prescribir un tratamiento anti-TNF- α .

Estos ejemplos destacan la importancia de proporcionar un tratamiento dirigido e individualizado que esté basado en

Figura 5 La expresión de citocinas en los linfocitos Th17 de piel para la elección del tratamiento con terapia biológica



Evaluación de la expresión de TNF (rojo) en los linfocitos T CD4 (verde) por inmunofluorescencia en la biopsia de piel de un paciente con psoriasis

los mecanismos patogénicos de la enfermedad, lo que no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también optimiza los recursos, con lo cual se lleva a la práctica la medicina de precisión.

Conclusiones

El avance tecnológico y científico está dirigiendo el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías a un futuro prometedor que redefine la forma en que abordamos las enfermedades cutáneas en México. En el caso del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, las evidencias presenta-

das nos llevan a la conclusión de que la medicina traslacional no solo ofrece una ventana al estado inmunológico del paciente desde el inicio de la enfermedad, sino que también despliega una serie de beneficios clave que transforma radicalmente la atención médica.

Uno de los aspectos más destacados es la capacidad de la medicina traslacional para proporcionar un conocimiento profundo del estado inmunológico del paciente desde el principio, lo cual guía el camino para una selección de tratamientos más precisa y personalizada, mientras que en el seguimiento del paciente, esta disciplina se convierte en una guía confiable que facilita el cuidado y el pronóstico al llevarse a cabo ajustes oportunos según la respuesta inmunológica en evolución.

La medicina traslacional apoya un enfoque basado en la evidencia que fusiona la experiencia clínica con los últimos avances científicos, con lo que se resalta la importancia del trabajo en conjunto entre los servicios clínicos y los laboratorios de investigación para que el gran espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas se aborde de manera integral y permita el tratamiento personalizado y de precisión.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las siguientes unidades, personas y financiamientos por su colaboración en la realización de los trabajos presentados en este artículo:

- Unidad de Trasplante Renal: Evelyn Reyes, Ramón Espinoza, Martha Cruz, Jorge David Cancino, Maya Chacón, Raúl Rodríguez.
- Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas: Margarita Contreras, Martha González, Marco Antonio Jiménez.
- Residentes de Dermatología: Gibrán Ramírez, Isabel Galindo, Diana Durón.
- Servicio de Patología: Rocío Arreola, Yelitza Valverde, Marco Antonio Aguilar, Fany Juárez.

Financiamiento

Los trabajos presentados en este artículo fueron financiados por el Fondo SEP-CONACYT CB-2017-2018-A1-S-16141 para la doctora Laura Bonifaz y por el Fondo CONACYT FONSEC SSA/IMSS/ISSSTE (S00082017/1-290138).

Elizabeth Ortega recibió beca (934961) financiada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT).

Declaración de conflicto de interés: las autoras 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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Seyhan A. Lost in translation: the valley of death across pre-clinical and clinical divide-identification of problems and overcoming obstacles. *Transl Med Commun*. 2019;153:547-9. doi: 10.1186/s41231-019-0050-7
2. De Maria Marchiano R, Di Sante G, Piro G, et al. Translational Research in the Era of Precision Medicine: Where We Are and Where We Will Go. *J Pers Med*. 2021;11(3):216. doi: 10.3390/jpm11030216
3. Kervella D, Le Bas-Bernardet S, Bruneau S, et al. Protection of transplants against antibody-mediated injuries: from xenotransplantation to allogeneic transplantation, mechanisms and therapeutic insights. *Front Immunol*. 2022;13:932242. doi: 10.3389/fimmu.2022.932242
4. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:19-49. doi: 10.1146/annurev-immunol-102119-073227
5. Lewis T, Kirby E, Kyle JA. Infection in Kidney Transplantation. *Contemp Kidney Transplant*. 2018;39(8):307.
6. Voora S, Adey D. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):866-79 doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031
7. Hartmann J, Schöler S, Enk AH, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: dynamics in the incidence and clinical predictors for the first and subsequent post-transplant non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1281-9. doi: 10.1111/jdv.15538
8. Nofal A, Fawzy MM, Eldeeb F, et al. High versus low dose oral isotretinoin in the treatment of cutaneous and genital warts. *Dermatol Therapy*. 2022;35(12):e15964. doi: 10.1111/dth.15964
9. Galindo Noriega I. Determinación de linfocitos CD8 e interferón gamma en paciente trasplantado renal con verrugas antes y a las 6 semanas del tratamiento con isotretinoína [tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2022.
10. Ramírez Noriega G. Perfil inmunológico de pacientes pos-trasplantados renales con verrugas, antes y después del tratamiento con isotretinoína [tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020.
11. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):60-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4506
12. Cangemi M, Montico B, Faè DA, et al. Dissecting the Multi-

- plicity of Immune Effects of Immunosuppressive Drugs to Better Predict the Risk of de novo Malignancies in Solid Organ Transplant Patients. *Front Oncol.* 2019;9:160. doi: 10.3389/fonc.2019.00160
13. Liu J, Geng X, Hou J, et al. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int.* 2021;21:389. doi: 10.1186/s12935-021-02089-2
 14. Pan Y, Yu Y, Wang X, et al. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:583084. doi: 10.3389/fimmu.2020.583084
 15. Durón Vázquez D. Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados [tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020.
 16. Szlauer-Stefanska A, Kaminska-Winciorek G, Giebel S, et al. Secondary skin neoplasms in patients after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1221-30. doi: 10.17219/acem/126739
 17. Prokopenko-Buxbaum N, Pavletic S. Autoimmunity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2020;11:2017. doi: 10.3389/fimmu.2020.02017
 18. Mawardi H, Hashmi S, Elad S, et al. Chronic graft-versus-host disease: current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis.* 2019;25(4):931-48. doi: 10.1111/odi.12936
 19. Hernández-Rico B. Identificación de células transformadas mediante el fenotipo asociado al mecanismo de regulación del locus Th2 vía NLRP3 en pacientes con linfoma cutáneo de células T [tesis de maestría]. México: Instituto Politécnico Nacional; 2023.
 20. Huanosta-Murillo E, Alcántara-Hernández M, Hernández-Rico B, et al. NLRP3 Regulates IL-4 Expression in TOX+ CD4+ T Cells of Cutaneous T Cell Lymphoma to Potentially Promote Disease Progression. *Front Immunol.* 12:668369. doi: 10.3389/fimmu.2021.668369
 21. Griffiths C, Armstrong A, Gudjonsson J, et al. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
 22. Ortega-Rocha E. Contribución de la pérdida de integridad de la barrera epidermal al microambiente inflamatorio de pacientes con psoriasis [tesis de maestría]. México: Instituto Politécnico Nacional; 2020.
 23. Yokouchi M, Kubo A. Maintenance of tight junction barrier integrity in cell turnover and skin diseases. *Exp Dermatol.* 2018; 27(8):876-83. doi: 10.1111/exd.13742
 24. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics.* 2021;15:39-51. doi: 10.2147/BTT.S252578
 25. Aguilar-Flores C, Castro-Escamilla O, Ortega-Rocha EM, et al. Association of Pathogenic Th17 Cells with the Disease Severity and Its Potential Implication for Biological Treatment Selection in Psoriasis Patients. *Mediators Inflamm.* 2020 Jul 31;2020:8065147. doi: 10.1155/2020/8065147

Reporte de 3 casos de leucoencefalitis hemorrágica aguda en México

Report of 3 cases of acute hemorrhagic leukoencephalitis in Mexico

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez^{1a}, Carlos César Reyes-Hernández^{1b}, Julián Alberto Hernández-Domínguez^{1c}, Alejandra Diana Raymundo-Carrillo^{2d}, Elizabeth Damaris Flores-Vivaldo^{3e}

Resumen

Introducción: la leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHLE, por sus siglas en inglés) o síndrome de Weston-Hurst es una variante rara y grave de encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés). Causa desmielinización fulminante hemorrágica del sistema nervioso central (SNC) y tiene alta morbilidad y mortalidad. Debido al incremento de casos y a la alta tasa de mortalidad, decidimos hacer una serie de casos y una revisión de la enfermedad.

Casos clínicos: presentamos 3 casos de pacientes mexicanos, con presentación clínica, radiológica y por líquido cefalorraquídeo (LCR) compatible con la enfermedad, con poca respuesta al tratamiento y alta morbilidad a corto plazo. En 2 de los casos se evidenció positividad a anticuerpos acuaporina 4 (ac-AQP4), sin ningún otro detonante aparente.

Conclusiones: hay poca evidencia sobre la evolución clínica y el manejo médico de la enfermedad. Con el advenimiento de la pandemia de COVID-19 han aumentado los casos de estas enfermedades de etiología autoinmune; si bien estos casos no presentaron infección previa por COVID-19, sí aumentó la inmunogenicidad de los ac-AQP4. Es por eso que creemos que es importante caracterizarla, describir la mayor cantidad posible de casos y brindar mayor información sobre su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Asimismo, hacemos una breve revisión sistemática de la bibliografía.

Abstract

Background: Acute hemorrhagic leukoencephalitis (AHLE) or Weston-Hurst syndrome is a rare and severe variant of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). It causes fulminant hemorrhagic demyelination of the central nervous system, and has high mortality and morbidity. Due to the increase in cases and to its high rate of mortality, we decided to make a series of cases and a review of the disease.

Clinical cases: We present 3 cases of Mexican patients, with clinical, radiological, and cerebrospinal fluid presentation compatible with the disease, with little response to treatment and high short-term morbidity. In 2 of the cases, there was positive evidence of aquaporin 4 antibodies (ab-AQP4), without any other apparent trigger.

Conclusions: There is little evidence on the clinical evolution and medical management of the disease. With the arrival of the COVID-19 pandemic, there was an increase in cases of these diseases of autoimmune etiology. Although these cases did not present previous infection by COVID-19, there was an increase in the immunogenicity of ab-AQP4. Because of this, we believe it is important to distinguish it, describe as many cases as possible, and provide more information about its diagnosis, treatment, and prognosis. Likewise, we carried out a brief systematic review of the bibliography.

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

²Petróleos Mexicanos, Hospital Regional PEMEX Poza Rica, Departamento de Medicina Interna. Poza Rica, Veracruz, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, Departamento de Epidemiología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-6400-2564^a](#), [0000-0002-6373-8024^b](#), [0000-0003-1028-6885^c](#), [0000-0002-5125-6343^d](#), [0000-0001-9348-1680^e](#)

Palabras clave

Sistema Nervioso Central
COVID-19
Acuaporina 4, Anticuerpo;
Leucoencefalitis Hemorrágica Aguda

Keywords

Central Nervous System
COVID-19
Aquaporin 4, Antibody
Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis

Fecha de recibido: 27/02/2023

Fecha de aceptado: 26/10/2023

Comunicación con:

Christian Alejandro Aguilar Vázquez
 dr.alejo.aguilar.neurologo@gmail.com
 55 4717 0610

Cómo citar este artículo: Aguilar-Vázquez CA, Reyes-Hernández CC, Hernández-Domínguez JA, *et al.* Reporte de 3 casos de leucoencefalitis hemorrágica aguda en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5223. doi: 10.5281/zenodo.10814411

Introducción

La leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHLE, por sus siglas en inglés) es una enfermedad desmielinizante de cuadro fulminante, en la mayoría de los casos mortal, que afecta el sistema nervioso central (SNC) y tiene una prevalencia muy poco frecuente. Puede afectar diferentes áreas en el cerebro.^{1,2} En 2020 se hizo una revisión en la 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.^{3,4} La patogenia aún no es del todo explicada, pero se ha visto que tanto los mecanismos inmunitarios celulares como los humorales contribuyen al fenotipo, posiblemente modulado por la naturaleza de las infecciones precedentes y los factores del paciente (incluida la genética). Hasta en un 35% de los casos se asocia con una infección de vías respiratorias; sin embargo, desde el inicio de la pandemia de COVID-19 han aumentado los casos tanto de encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) como de AHLE. En 2021 Manzano *et al.* hicieron una revisión y metaanálisis de 46 pacientes de 8 diferentes países en la que el 90% tenía infección por SARS-CoV-2: 15 casos de AHLE y el resto fue ADEM, y en la que se presentó una mortalidad de hasta 32%,⁵ lo cual evidenció lo fulminante y grave de la enfermedad.⁶ Decidimos describir la presentación clínica y radiológica de nuestros pacientes mexicanos, con el fin de poder concientizar a diferentes centros hospitalarios sobre los patrones de presentación clínicos y radiológicos de la enfermedad.

Reportes de caso

Caso 1

Mujer de 27 años de edad con antecedentes de infección respiratoria aguda y COVID-19 negativa. Presentó cuadro clínico de 3 semanas de evolución, caracterizado por parestias generalizadas, hemihipoestesia y hemiparesia corporal derecha, disminución en la fluencia del lenguaje. Ingresó con estado epiléptico, ante lo cual se llevó a cabo manejo avanzado de la vía aérea y sedación. A la exploración física, se presentó escala de Glasgow de 3 puntos, *bobbing* ocular y síndrome piramidal denso, proporcionado incompleto de manera bilateral. Se tomó muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) con evidencia de pleocitosis a expensas de mononucleares, y valores de glucosa normales. En estudio de resonancia magnética (RM) hubo evidencia de lesiones pseudoquísticas, áreas de desmielinización en sustancia blanca (FLAIR) y lesiones hiperintensas a nivel cortical en ambos hemisferios cerebrales, así como evidencia de hemorragia (ausencia de susceptibilidad en ponderación eco gradiente) (figura 1). Se hizo toma de biopsia, pero con hallazgos

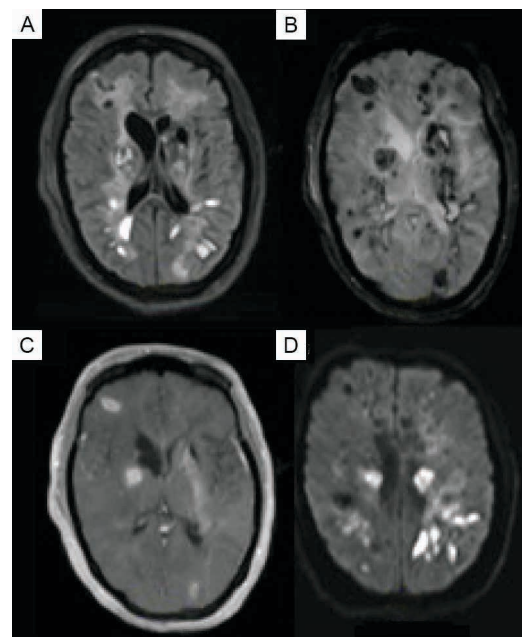
no específicos y no concluyentes de infiltración de macrófagos, necrosis de vasos pequeños y hemorragia inespecífica.

Los cultivos de bacterias, así como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para tuberculosis y para virus en LCR resultaron negativos. Debido a la progresión del deterioro neurológico, las lesiones desmielinizantes y el inicio multifocal se decidió comenzar el tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 g cada 24 horas por 5 días y 120 g de inmunoglobulina, dosis total, con discreta mejoría clínica de la paciente. En el seguimiento, la paciente continúa con el mismo estado neurológico, y estado vegetativo persistente.⁷

Caso 2

Hombre de 41 años con síndrome antifosfolípidos y enfermedad renal crónica. Presentó cuadro clínico de 2 semanas de evolución, caracterizado por episodios de cefalea bifrontal recurrente, disartria, bradipsiquia. El estudio de RM inicial no presentó alteraciones aparentes (figuras 2A y 2B), el LCR mostró evidencia de proteinorraquia y > 500 eritrocitos mm³. Cuarenta y ocho horas después del interna-

Figura 1 Resonancia magnética de la paciente del caso 1: cortes axiales del encéfalo



Leucoencefalitis hemorrágica aguda con lesiones hemorrágicas cerebrales, subcorticales y núcleos de la base. A: secuencia de recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés); B: ecogradiente; C: algunas lesiones con captación al medio de contraste (ponderación T1 con gadolinio); D: otras con restricción a la difusión

miento, el paciente presentó de forma aguda monoparesia de brazo derecho, ataxia de extremidad superior derecha, ataxia troncal; 15 minutos más tarde, presentó paro cardiorespiratorio. Ante la sospecha de cuadro vascular, se hizo RM y angiorresonancia, sin que hubiera evidencia de evento cerebrovascular; sin embargo, la RM de encéfalo evidenció lesiones desmielinizantes en tallo cerebral (figuras 2C y 2D). Se decidió comenzar tratamiento de metilprednisolona intravenoso. La RM de encéfalo y médula espinal de control después de 14 días de la primera RM mostró lesiones hiperintensas corticales, subcorticales, infratentoriales y en médula espinal cervical, con comportamiento hemorrágico (ausencia de susceptibilidad en ponderación eco gradiente) (figuras 2E-I).

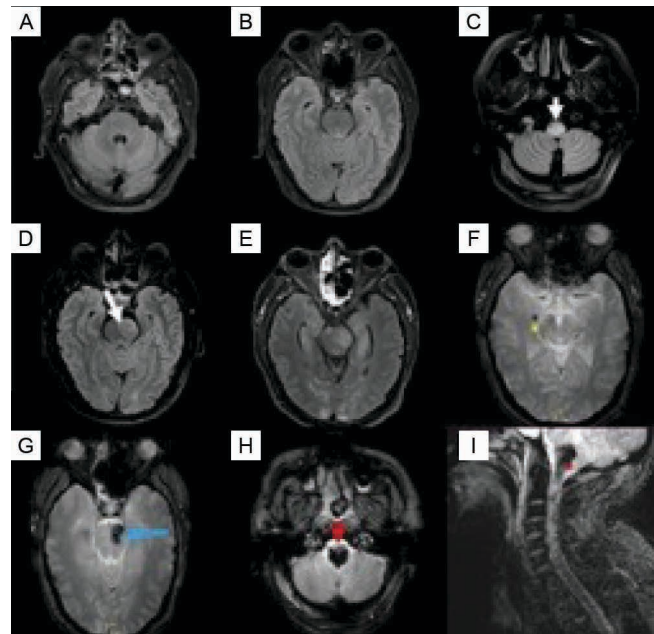
Se administró un nuevo ciclo intravenoso de metilprednisolona y se empleó plasmaféresis; se administraron 7 intercambios durante 14 días a una dosis de 1000 mL de plasma/kg. Posterior a ello, el paciente presentó discreta mejoría. El paciente tuvo síndrome de enclaustramiento persistente y dependió de ventilación mecánica con apoyo vasopresor hasta su egreso. Se le dio seguimiento hasta 8 semanas después de evolución aguda, con misma respuesta clínica.

Caso 3

Mujer de 20 años con antecedente de cuadro gripal, negativo para COVID-19. Comenzó 2 días antes con cuadro caracterizado con paresia en miembro torácico izquierdo, diplopía, disfagia, debilidad en extremidad contralateral y lateropulsión de la marcha. La paciente acudió a su hospital local en donde se le hizo RM que evidenció múltiples lesiones desmielinizantes periventriculares y de tallo cerebral, algunas con realce al medio de contraste. Se inició manejo con 5 bolos de metilprednisolona de un gramo cada 24 horas; sin embargo, la sintomatología progresó hasta que la paciente presentó deterioro del estado de alerta, lo cual requirió manejo avanzado de la vía aérea. A la exploración sin respuesta al medio externo, hubo nistagmo en *downbeat*.

Con hipotonía generalizada, los reflejos de estiramiento muscular (REMS) fueron 3/4 en hemicuerpo derecho con respuesta plantar extensora derecha. La paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos y se inició tratamiento a base de inmunoglobulina calculada a 2 g/kg en dosis total en infusión continua, con una dosis total de 120 g. Debido a la falta de mejoría clínica neurológica, se realizó una nueva RM contrastada con gadolinio 11 días posterior.

Figura 2 Resonancia magnética del paciente del caso 2: encéfalo en corte axial y médula cervical en corte sagital



Resonancia magnética de paciente con leucoencefalitis hemorrágica aguda. El estudio que se tomó al inicio de la sintomatología mostró en ponderación FLAIR ausencia de lesiones infratentoriales e incipientes lesiones supratentoriales en la región temporal derecha (figuras 2A y 2B). Tras empeoramiento clínico intrahospitalario con manifestación de signos cerebelosos (48 horas después del ingreso del paciente), se observó lesión hiperintensa en todo el diámetro del bulbo raquídeo y a nivel de puente en su parte ventral (figuras 2C y 2D). Un nuevo estudio de RM de control a las 2 semanas, lesiones supratentoriales hiperintensas en hipocampos y convexidad en FLAIR (figura 2E), algunas de componente hemorrágico (figura 2F); lesiones hemorrágicas a nivel pontino (figura 2G), en bulbo raquídeo en secuencia eco gradiente con ausencia de susceptibilidad (figura 2H) y lesión cervical hemorrágica longitudinalmente extensa, desde puente hasta C5 (figura 2I).

res a su hospitalización. Se observó en la nueva RM que el tamaño de las lesiones previas creció: las lesiones supra e infratentoriales de tipo desmielinizante y algunas con zonas de hemorragia (figuras 3A-E). Se encontró una lesión infratentorial sin involucro de médula espinal (figura 3F).

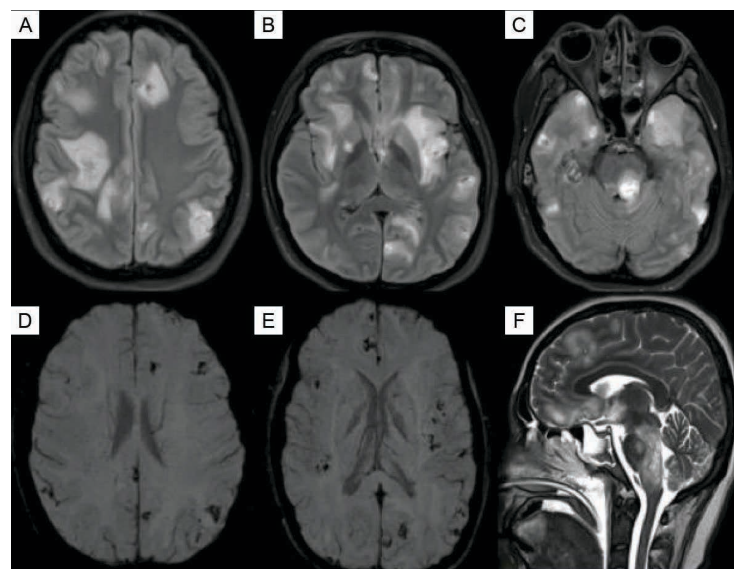
Al seguimiento se decidió dar infusión con rituximab a una dosis de 2 gramos de forma inicial. A los 2 meses subsecuentes, la paciente continuaba en estado vegetativo persistente.

En los 3 pacientes se hicieron estudios de extensión de LCR y el caso 1 y el caso 3 presentaron hiperproteínorraquia, con leucocitosis de predominio mononuclear, sin hipogluorraquia. El caso 2 presentó aumento de valores de eritrocitos, lo cual hizo pensar inicialmente en una hemorragia subaracnoidea que se descartó con estudio de angiografía. La tinción Gram y tinta china fueron negativas. El cultivo para bacterias y hongos, la reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis y para virus en el LCR fueron negativos. Los estudios de hemograma, bioquímica sanguínea, los cultivos en suero, el perfil TORCH y el perfil inmunológico estuvieron dentro de los parámetros de la normalidad para los 3 casos. Se solicitaron estudios en suero y en LCR de anticuerpos anti-MOG los cuales fueron negativos en los 3 casos. Además, se solicitaron ac-AQP4 en ensayo basado en células con inmunofluorescencia directa, de los cuales salieron positivos en los pacientes de los casos 2 y 3 (figura 4).

Discusión

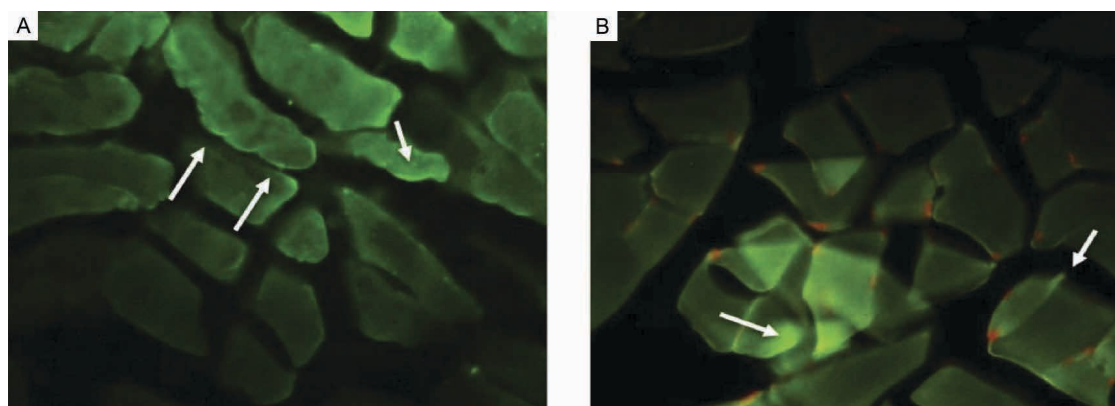
En esta serie se describen 3 pacientes que desarrollaron un cuadro de encefalopatía más otros signos neurológicos, con un tiempo de evolución aguda y subaguda, cuyos estudios de figura presentaban lesiones desmielinizantes de comportamiento hemorrágico que comprometieron regiones supra e infratentoriales. Las lesiones desmielinizantes acompañadas de hemorragia visible son poco frecuentes en la práctica clínica. Los 3 casos cumplieron los criterios diagnósticos del grupo de estudio internacional pediátrico de esclerosis múltiple para ADEM.^{8,9} Debido a la rareza de la variante hemorrágica, no existen criterios diagnósticos basados en la evidencia, pero hay consenso de definición. En la AHLE, las edades promedio en los adultos van de 19 a 61 años y hay un predominio ligero en los hombres.¹⁰ Lo anterior difiere en nuestra serie de casos, en donde fue más frecuente en mujeres, pero la edad es similar al rango previamente mencionado. Del 2020 al 2022 se documentó la asociación de la infección de COVID-19 con el desarrollo de AHLE;^{9,10} sin embargo, eso no se aplicó en esta serie, como la asociación de anticuerpos anti-MOG positivos, reportada en la serie de 2021 de Manzano *et al.*,⁵ con una relación de 1/15 y sin ningún caso reportado para ac-AQP4; además, en la serie de Nagireddy *et al.* de 2021 también encontraron asociación de anticuerpos anti-MOG para ADEM en 13.63%, pero sin asociación para Ac-AQP4,¹¹ por lo que nuestra serie presenta los primeros reportes con este

Figura 3 Resonancia magnética de la paciente 3: corte de encéfalo axial y corte sagital de médula cervical tras 3 semanas de evolución clínica



AHLE, con lesiones supra e infratentoriales. Ponderación FLAIR lesiones bifrontales, temporales y occipitales, algunas nodulares, de bordes irregulares difusos, tanto de núcleos de la base (bilateral), como prefrontales (A-C), cuyas secuencias ecogradientes fueron compatibles con lesiones hemorrágicas (D-E). Se aprecia la extensión de manera difusa en el T2 sagital, respetando la médula cervical (F)

Figura 4 Análisis de inmunofluorescencia indirecta tisular de fragmentos musculares de ratón; muestras séricas de paciente caso 2 (A) y caso 3 (B)



A: corresponde al caso 2, con reconocimiento en suero de auto-IgGs contra proteínas localizadas en el sarcolema muscular, que corresponden a ac-AQP4 (flecha blanca). B: corresponde al caso 3: reconocimiento en suero de auto-IgGs contra proteínas localizadas en el sarcolema muscular, correspondiente a ac-AQP4 (flecha blanca)

autoanticuerpo, que es criterio indispensable para trastorno de espectro de neuromielitis óptica (TNMO). Entre otros agentes infecciosos encontrados hasta antes de la irrupción de la pandemia por COVID-19, están el *Staphylococcus epidermidis*, virus de Epstein-Barr, la influenza H1N1, coxsackie B6, citomegalovirus, virus de herpes humano 6, virus de herpes simple, varicela zóster, *Mycoplasma pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.^{12,13}

La presentación clínica de las formas de leucoencefalitis hemorrágica generalmente es catastrófica y con alto riesgo de muerte. En nuestros casos dejaron secuelas muy importantes. De forma general el debut suele ser con cuadro de encefalopatía, seguido de alteraciones multifocales con deterioro rápido, coma e incluso puede llegar a la muerte. Entre los síntomas menos comunes puede estar el síndrome meníngeo, el síndrome *stroke like* (como el caso 2), el síndrome de hipertensión endocraneana o convulsiones.^{14,15} En cuanto a los estudios de apoyo, en el LCR identificamos en 2 casos un patrón inflamatorio con incremento de células mononucleares y un incremento de proteínas en un caso, además de un componente hemorrágico muy marcado (caso 2). Esto hace pensar que la presentación simulaba un cuadro de hemorragia subaracnoidea. En la literatura el hallazgo más frecuente en LCR es el aumento del nivel de proteínas,⁴ seguido de pleocitosis, principalmente mononucleares.^{3,4} Cuando se realizaron los estudios de figura característicamente un paciente no presentó lesiones desmielinizantes al inicio, y otra paciente no presentó lesiones hemorrágicas de forma inicial; en ambos casos se realizaron nuevos estudios de RM por presencia de mayor deterioro neurológico en los que se evidenció el aumento de las lesiones desmielinizantes y hemorrágicas, lo cual

es compatible con la presentación de AHLE. La RM es el estudio de elección, pues permite valorar el daño difuso de la sustancia blanca, el daño en fosa posterior y médula espinal con lesiones desde extensas hasta multifocales puntiformes, similares a otras enfermedades de sustancia blanca.^{16,17,18} En la mayoría de las ocasiones las lesiones tienden a ser hemisféricas y son bilaterales de forma más frecuente, seguidas por las infratentoriales y las de médula espinal.³ Hay causas secundarias de la ADEM, como vasculitis cerebral, neurosarcoidosis y encefalopatía necrotizante aguda, cuyo cuadro clínico, tiempo de evolución y las investigaciones del suero y el LCR en muchas ocasiones ayudan a descartar estos padecimientos.¹⁹

El tratamiento inicial de ADEM hemorrágico y casi siempre usado son los glucocorticoides (reportados hasta en un 97%) a una dosis de 1000 mg al día durante 3 a 5 días. Si hay respuesta inadecuada, se puede utilizar inmunoglobulina intravenosa a una dosis de 0.4 g/kg al día durante 5 días,¹⁰ mientras que otro régimen es la plasmáferesis, de la cual se administran entre 5 y 7 intercambios durante 10 a 14 días.^{20,21} Estos 3 casos nos demuestran la fatalidad del AHLE, que a diferencia de como sucede con el ADEM no hemorrágico, estos pacientes presentaron generalmente buena respuesta. En nuestra serie, todos tuvieron supervivencia y la mortalidad global fue del 46.5 al 75%. En cuanto al pronóstico, en una revisión se ha reportado que el 14% de los pacientes se recuperó por completo, mientras que el 39.5% sobrevivió con deterioro neurológico de leve a grave.²² Las secuelas de nuestros 3 casos fueron síndrome de enclaustramiento en el caso 2 y estado vegetativo persistente en los casos 1 y 3. La enfermedad continúa siendo un padecimiento infrecuente, por lo que aún no existen cri-

terios diagnósticos y se sigue normando el diagnóstico a partir de los antecedentes de pródromo infeccioso, hallazgos clínicos, radiológicos y estudio histopatológico, en el que se describe que las características típicas incluyen infiltración con granulocitos y macrófagos, necrosis de vasos pequeños y hemorragias en un patrón de “anillo y bola”, por lo que ocurre desmielinización perivascular circunscrita en un curso prolongado de la enfermedad.¹⁸ El **cuadro I** pre-

senta un reporte de casos y las series de casos reportados de la enfermedad hasta el 2022.

Conclusiones

Hasta antes de la pandemia, la causa más frecuente de AHLE eran las infecciones respiratorias, pero sin un pató-

Cuadro I Casos y serie de casos reportados de AHLE hasta el 2022

Autor y año	País	Población	Edad	Resultados
Ancau <i>et al.</i> , 2022 ²³	Alemania	3 pacientes: 2 mujeres, un hombre	61, 25 y 55 años	Dos casos con cuadro hiperagudo con encefalopatía hasta llegar a coma. Un caso con predominio de síntomas neurológicos sin encefalopatía, con predominio de mielitis transversa hemorrágica. Dos casos cuya RM presentó lesiones multifocales en ambos hemisferios, hemorragias en las lesiones. Un caso con lesiones bihemisféricas y con mielitis longitudinalmente extensa y hemorrágica
Manzano <i>et al.</i> , 2021 ⁵	Multinacional	15 casos de leucoencefalitis hemorrágica postpandemia	Mediana de 49.5 años.	Mortalidad de 40%. De los casos, 47% tuvo puntaje de 5 en la escala de Rankin modificada; 91% eran enfermos por COVID-19. Hubo 67% de enfermos con gravedad que requirieron terapia intensiva. Edad avanzada al inicio. Cuadro multifocal agudo. Positividad a anticuerpos anti-MOG (1/15)
Grzonka <i>et al.</i> , 2020 ³	Suiza	43 informes de literatura	Media de 38 años	La mortalidad fue del 47%. Se encontraron patógenos infecciosos en 37%. Enfermedades autoinmunes preexistentes en 12%. Lesiones bihemisféricas en 65%. Tratamiento glucocorticoide en 97%, plasmaféresis en 26%, inmunoglobulina intravenosa en 12%
Waak <i>et al.</i> , 2019 ²⁴	Australia	2 pacientes, ambos hombres	14 y 15 años	Cuadro hiperagudo. Ambos con encefalopatía llegando al coma. Ambas RM presentaron lesiones multifocales hemorrágicas en ambos hemisferios. Biopsia con infiltrado inflamatorio perivascular, necrosis fibrinoide de vasos pequeños, hemorragia y desmielinización perivascular. En cuanto al tratamiento: el caso 1 recibió plasmaféresis, seguida por inmunoglobulina intravenosa; el caso 2: doble plasmaféresis y ciclofosfamida. Secuelas: caso 1: escala de Rankin > 5 puntos; caso 2: a 6 meses tuvo Rankin de 1 punto
Sureshababu <i>et al.</i> , 2017 ²⁵	India	Un paciente del sexo masculino	19 años	Antes tuvo infección de tipo influenza. Déficit agudo del estado de alerta, crisis convulsivas y 2 semanas de fiebre. La RM presentó lesión desmielinizante en fosa posterior con hemorragia evidente, además de edema profundo y efecto de masa. Tratamiento: craneotomía descompresiva, pulsos de metilprednisolona, plasmaféresis, ciclofosfamida y rituximab. Falleció a las 72 horas

RM: resonancia magnética

geno específico. Actualmente el SARS-CoV-2 es la principal causa de este trastorno. Es posible que el aumento de la reactividad de los ac-AQP4 pueda ser secundario al mimetismo provocado por el virus. En nuestra investigación trascienden los 2 casos asociados a la elevación de este anticuerpo, puesto que la literatura internacional no habla mucho de dicha asociación. Aun con todo ello, esta enfermedad sigue siendo muy poco conocida y por tanto infra-diagnosticada, y debido a su alta mortalidad muchas veces no es posible hacer el diagnóstico. Presentamos estos tres casos de la enfermedad con el fin de describir sus caracte-

rísticas clínicas y radiológicas, además del manejo intensivo y temprano que permitió la supervivencia en los 3 pacientes. Debido a que es una emergencia neurológica, se debe instar a los médicos a hacer un rápido abordaje diagnóstico y el inicio de la terapia inmunosupresora.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

- Nabi S, Badshah M, Ahmed S, et al. Weston-Hurst syndrome: a rare fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217215. doi: 10.1136/bcr-2016-217215
- Ancau M, Liesche-Starnecker F, Niederschweiberer J, et al. Case Series: Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis After SARS-CoV-2 Vaccination. *Front Neurol.* 2022;12:820049. doi: 10.3389/fneur.2021.820049
- Grzonka P, Scholz MC, De Marchis GM, et al. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis: A Case and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020;11:899. doi: 10.3389/fneur.2020.00899
- Waak M, Malone S, Sinclair K, et al. Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy: Pathological Features and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles. *Pediatr Neurol.* 2019;100:92-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.013
- Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(6):e1080. doi: 10.1212/NXI.0000000000001080
- Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021 Feb;268(2):392-402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3
- Aguilar-Vázquez CA, Raymundo-Carrillo AD, Ruvalcaba-Sánchez ND, et al. Leucoencefalopatía hemorrágica aguda. Reporte de caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(2):239-44.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547
- Zoghi A, Ramezani M, Roozbeh M, et al. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102324. doi: 10.1016/j.msard.2020.102324
- Cao L, Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(3):793-5. doi: 10.1007/s13760-021-01608-2
- Nagireddy RBR, Kumar A, Singh VK, et al. Clinoradiological comparative study of Aquaporin-4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and MOG antibody associated disease (MOGAD): A prospective observational study and review of literature. *J Neuroimmunol.* 2021;361:577742. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577742
- Karapanayiotides T, Geka E, Prassopoulos P, et al. Concentric demyelination pattern in COVID-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalitis: a lurking catastrophe? *Brain.* 2020;143(12):e100. doi: 10.1093/brain/awaa375
- Varadan B, Shankar A, Rajakumar A, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in a COVID-19 patient-a case report with literature review. *Neuroradiology.* 2021;63(5):653-61. doi: 10.1007/s00234-021-02667-1
- Duignan S, Wright S, Rossor T, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(9):958-62. doi: 10.1111/dmcn.13703
- Bhatt P, Bray L, Raju S, et al. Temporal Trends of Pediatric Hospitalizations with Acute Disseminated Encephalomyelitis in the United States: An Analysis from 2006 to 2014 using National Inpatient Sample. *J Pediatr.* 2019;206:26-32.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.044
- Bonduelle T, Stricker J, Minéo JF, et al. Weston-Hurst syndrome with acute hemorrhagic cerebellitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;173:118-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.007
- Bernarding J, Braun J, Koennecke HC. Diffusion and perfusion-weighted MR imaging in a patient with acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(1):96-100. doi: 10.1002/jmri.10045. PMID: 11793463
- Mondia MWL, Reyes NGD, Espiritu AI, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis of Weston Hurst secondary to herpes encephalitis presenting as status epilepticus: A case report and review of literature. *J Clin Neurosci.* 2019;67:265-70. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.020
- Hardy TA, Guo Y, Flanagan EP, et al. The clinical spectrum of haemorrhagic CNS inflammatory demyelinating lesions. *Mult Scler.* 2022;28(11):1710-8. doi: 10.1177/13524585221094241
- Yong MH, Chan YFZ, Liu J, et al. A Rare Case of Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis in a COVID-19 Patient. *J Neurol Sci.* 2020;416:117035. doi: 10.1016/j.jns.2020.117035
- Ashraf Z, Todnam N, Morgan J, et al. 42-Year-Old Man with Worsening Headache. *Brain Pathol.* 2019;29(2):305-306. doi: 10.1111/bpa.12706
- Ryan LJ, Bowman R, Zantek ND, et al. 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



23. Ancau M, Liesche-Starnecker F, Niederschweiberer J, et al. Case Series: Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis After SARS-CoV-2 Vaccination. *Front Neurol.* 2022;12:820049. doi: 10.3389/fneur.2021.820049
24. Waak M, Malone S, Sinclair K, et al. Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy: Pathological Features and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles. *Pediatr Neurol.* 2019;100:9-96. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.013
25. Sureshababu S, Babu R, Garg A, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis unresponsive to aggressive immunosuppression. *Clinical and Experimental Neuroimmunology.* 2017;8. doi: 10.1111/cen3.12361



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