

# Revista del Hospital Juárez de México

Vol. 88

Julio-Septiembre 2021

Núm. 3

Órgano Oficial de Difusión Científica de la Sociedad  
Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C.

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)



## Artículos originales

- Fractura de cadera en un hospital especializado. Seguimiento a un año**..... 100  
E. Corpus-Mariscal, A. García-Galicia, D. Esperanza-González, Á.J. Montiel-Jarquín, J.J. Torreblanca-Reyes y C.F. Morales-Flores
- Cinética de la tensión aórtica torácica inducida con fenilefrina en rata macho durante crecimiento y desarrollo** ..... 105  
J. Padilla-Pérez, Ma.C. Castillo-Hernández y Ó.A. López-Canales
- Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: protamina en dosis estándar vs. dosis ponderal**..... 111  
G. Ramírez-González, M.A. Montes-Alvarado, Á.J. Montiel-Jarquín y A. García-Galicia
- Actividad física y ejercicio asociados con ansiedad y depresión clínica durante la pandemia por COVID-19**..... 117  
G. Vargas-Sánchez, I.Ma. Aguilar-Ortiz y A. Goiz-Joachin
- Ultrasonido pulmonar en pacientes con COVID-19: revisión sistemática** ... 122  
K.E. Fernández-Rojas y G. Merinos-Sánchez
- Factores de riesgo asociados a hipoacusia neonatal en pacientes del cunero fisiológico** ..... 130  
J.A. Ponce-Castell, C. Carreto-Espinosa, J. Iglesias-Leboreiro, I. Bernardez-Zapata, D. Vidaña-Pérez, R. Martínez-Casanova y H.L.G. Macías-Villa

- Transmisión vertical de la COVID-19: evidencias y recomendaciones**..... 136  
J.A. Hidalgo-Carrera, M. Chaya-Hajj, J.E. Serratos-Garduño, Ma.F. Ramírez-Valencia, M. Alonso-de-Mendieta, A. Felgueres-Hermida, M. Malfavón-Farías y Ma.G. Quintero-del-Real

## Artículos de revisión

- Linfoma no Hodgkin primario en fémur: reporte de caso y revisión sistemática del protocolo diagnóstico en ortopedia**..... 140  
Ó.B. Terán-Maxínez, S. Gómez Llata-García, C.A. Sánchez-Mojica, V. Durán-Pérez y A.L. Espinosa-Cortes
- Daño por suplementos alimenticios y herbales: un problema emergente para la salud pública**..... 151  
Iván R. Zúñiga-Carrasco

## Letter to the Editor

- Hygiene in the Hospital** ..... 159  
Rujittika Mungmunpantipantip and Viroj Wiwanitkit



# Revista del Hospital Juárez de México



Vol. 88

Julio-Agosto 2021

Núm. 3

Órgano Oficial de Difusión Científica de la Sociedad  
Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C.

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

## DIRECTOR / DIRECTOR

DR. AGUSTÍN RODRÍGUEZ BLAS

*Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. ÉRIK EFRAÍN SOSA DURÁN

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## EDITORES ASOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. LUIS ANTONIO GORORDO DELSOL

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. FERNANDO PAVEL GONZÁLEZ IBARRA

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MÓNICA ALETHIA CUREÑO DÍAZ

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. ANSONY R. GODÍNEZ VIDAL

*Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México (México)*

## COMITÉ EDITORIAL INTERNO / INTERNAL EDITORIAL COUNCIL

DRA. SONIA CHÁVEZ OCAÑA

*Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VIRGILIO LIMA GÓMEZ

*Oftalmología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MIRIAM PUEBLA MIRANDA

*Dermatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MARÍA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ

*Alergología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO

*Reumatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JORGE CRUZ RICO

*Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. AGUSTÍN RODRÍGUEZ BLAS

*Radiología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. GABRIELA IBAÑEZ CERVANTES

*Inmunología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. OMAR HERNÁNDEZ LEÓN

*Urología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. NURIA PÉREZ Y LÓPEZ

*Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. IRMA CRUZ MENDOZA

*Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. SCHEHZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA

*Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JAIME MELLADO ABREGO

*Alergología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

*Ginecología y obstetricia, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. RAMÓN ESPINOZA HERNÁNDEZ

*Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VÍCTOR MANUEL PINTO ÁNGULO

*Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. ALBERTO DE MONTECINOS SAMPEDRO

*Neurocirugía, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. XICOTENCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA

*Oncología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. KATY ALEJANDRA SÁNCHEZ POZOS

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MARÍA EVELIN CORTÉS GUTIÉRREZ

*Patología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS HERNÁNDEZ

*Ginecología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JOSÉ BONILLA DELGADO

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JUAN MANUEL CRUZ REYES

*Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. PATRICIA HERNÁNDEZ SOLÍS

*Clinica del dolor, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. ENOC MARIANO CORTÉS MALAGÓN

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. MADELEINE EDITH VÉLEZ CRUZ

*Cirugía Maxilo facial, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

*Pediatría, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. MARTIN ANTONIO MANRRIQUE

*Endoscopia gastrointestinal, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. DAVID GERARDO MIRANDA GÓMEZ

*Traumatología y Ortopedia, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. JUAN MANUEL BELLO LÓPEZ

*Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

DR. MIGUEL ÁNGEL CHÁVEZ GARCÍA

*Endoscopia gastrointestinal, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)*

## CONSEJO EDITORIAL NACIONAL / NATIONAL EDITORIAL COUNCIL

DR. OCTAVIO DANIEL REYES HERNÁNDEZ

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza – Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México (México)

DR. MARIEL ANTONIO CAZÁREZ ANGUILLAS  
Cirugía General, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa (México)

DR. LUIS CARLOS CHAN NÚÑEZ  
Cirugía Hepatopancreato biliar, Hospital Médica Sur, Ciudad de México (México)

DRA. CECILIA JULIETA GONZÁLEZ  
Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México (México)

DR. EDGAR TORRES LÓPEZ  
Cirugía laparoscópica, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México (México)

DR. DAVID RICARDO OROZCO SOLÍS  
Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México (México)

DR. MANUEL GONZÁLEZ DEL CARMEN  
Facultad de Medicina - Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz (México)

DR. MARCO ANTONIO RAMÍREZ ORTIZ  
Hospital Infantil de México, Ciudad de México (México)

DR. ISMAEL PASCASIO DÍAZ  
Hospital Vossan, Campeche (México)

DR. GERARDO LEYVA GÓMEZ  
Facultad de Química – Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ MORENO RODRÍGUEZ  
DRA. GUADALUPE ESPINOZA ZÚÑIGA  
Hospital Infantil Privado, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ LUIS LIMÓN AGUILAR  
Hospital Ángeles – Clínica Londres, Ciudad de México (México)

DR. MOISÉS FRANCO VALENCIA  
Área de Investigación – Hospital General de Xoco, Ciudad de México (México)

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO

DR. FRANCISCO CORONA CRUZ  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México (México)

DR. CARLOS ANDRES COLUNGA TINAJERO  
Cirujano Pediatra, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco (México)

DR. FERNANDO ACOSTA FÉLIX  
Hospital Mexicali, Mexicali (México)

DRA. LETICIA QUINTANILLA MARTÍNEZ  
Universidad Tübingen, Tübingen (Alemania)

DR. GONZALO MONTOYA AYALA  
Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México (México)

DR. VICTOR HUGO CARMONA ORNELAS  
Ginecología y obstetricia, Hospital General de México, Ciudad de México (México)

DRA. LETICIA ASCENCIO HUERTAS  
Tanatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México (México)

## COMITÉ INTERNACIONAL / INTERNATIONAL COUNCIL

DR. MIGUEL REYES MUGICA  
Hospital Infantil de Pittsburgh, Pittsburgh (Estados Unidos de América)

DR. FABIÁN ALEJANDRO URRESTA BURBANO  
Hospital Metropolitano, Quito (Ecuador)

DRA. CRISTINA RAMÍREZ FUENTES  
Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia (España)

DR. RICARDO PEDRINI CRUZ  
Hospital nuestra señora de la concepcion, Porto Alegre (Brasil)

DR. SALMAN ABDULAZIZ AHMED SALMAN  
King Saud Medical City, Dubai (Emiratos Árabes Unidos)

DR. GUSTAVO ANDREAZZA LAPORTE  
Santa Casa, Porto Alegre (Brasil)

DRA. MARÍA EULALIA FERNÁNDEZ MONTOLI  
Departamento de Ginecología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona (España)

REVISTA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO es una revista *open access* con licencia *Creative Commons*. Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista. © 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

REVISTA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO is an open access journal with a Creative Commons license. Opinions, results and conclusions expressed in the journal are those of the authors. The editor and the publisher are not responsible for the contents published in the journal. © 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Published by Permanyer. This is an open access publication under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Puede enviar su manuscrito en / Please, submit your manuscript in:

<https://publisher.rhjm.permanyer.com/main.php>



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: +52 55 2728 5183  
[mexico@permanyer.com](mailto:mexico@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

ISSN: 1405-9622  
Ref.: 6417AX213

### Reproducciones con fines comerciales:

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

# Fractura de cadera en un hospital especializado. Seguimiento a un año

## Hip fracture in a specialized hospital. One-year follow-up

Edgar Corpus-Mariscal<sup>1</sup>, Arturo García-Galicia<sup>2\*</sup>, Daniel Esperanza-González<sup>1</sup>, Álvaro J. Montiel-Jarquín<sup>2</sup>, José J. Torreblanca-Reyes<sup>2</sup> y Carlos F. Morales-Flores<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Columna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Traumatología y Ortopedia; <sup>2</sup>División de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla. Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho"; Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

### Resumen

**Introducción:** La mortalidad anual de la fractura de cadera va de del 15 al 20%. El pronóstico independiente del tratamiento es la presencia de enfermedades sistémicas. La pronta solución quirúrgica disminuye la mortalidad. Los contraindicantes de cirugía elevan el riesgo de muerte. **Objetivo:** Describir la supervivencia a un año de pacientes mayores de 60 años con fractura de cadera manejados con tratamiento conservador vs. quirúrgico en el Hospital de Traumatología y Ortopedia. **Métodos y materiales:** Estudio comparativo, transversal, en mayores de 60 años con fractura de cadera. Se evaluó edad, sexo, diagnóstico, incidencia, prevalencia, pronóstico, comorbilidades y lado predominante. Se utilizó estadística descriptiva. **Resultados:** Cien pacientes, 29 hombres, 71 mujeres. Lado predominantemente afectado: izquierdo; fractura más frecuente: transtrocanterica; 71 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, el 75% sobrevivieron al año posterior a la fractura. Veintinueve pacientes recibieron tratamiento conservador, el 55% sobrevivieron al año posterior a la fractura. La fractura de cadera registró mayor mortalidad en pacientes con comorbilidades asociadas. La supervivencia al año posterior a la fractura es mayor en los pacientes con tratamiento quirúrgico. **Conclusión:** La mortalidad al año de los pacientes mayores de 60 años con fractura de cadera fue del 25%. El tratamiento quirúrgico mostró mayor supervivencia.

**Palabras clave:** Supervivencia. Mortalidad. Fractura de cadera. Tratamiento.

### Abstract

**Background:** Hip fracture mortality goes from 15-20%. Prognosis independent of treatment is the presence of systemic diseases. The prompt surgical solution reduces mortality. Contraindicants for surgery raise the risk of death. **Aim:** Describe the one-year survival of patients older than 60 years with hip fracture managed with conservative versus surgical treatment in a third level Hospital. **Material and Methods:** Comparative, homodemic, cross-sectional study of those over 60 years with hip fracture. Age, gender, diagnosis, incidence, prevalence, prognosis, comorbidities and predominant side were evaluated. Descriptive data were used. **Results:** 100 patients were recruited, 29 men, 71 women. The predominantly affected side: left; the most frequent fracture: transtrochanteric; 71 patients received surgical treatment, 75% survived the year after the fracture. 29 patients received conservative treatment, 55% survived the year after the fracture. Hip fracture registered higher mortality in patients with associated comorbidities. Survival one year after fracture is greater in patients with surgical treatment. **Conclusion:** One-year mortality of patients over 60 years with hip fracture was 25%. Surgical treatment showed greater survival.

**Key words:** Hip fracture. Survival. Mortality. Treatment.

### Correspondencia:

\*Arturo García-Galicia

E-mail: [neurogarcia Galicia@yahoo.com.mx](mailto:neurogarcia Galicia@yahoo.com.mx)

Fecha de recepción: 29-07-2020

Fecha de aceptación: 23-10-2020

DOI: 10.24875/RHJM.20000093

Disponible en internet: 13-05-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):100-104

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La fractura de cadera en el adulto mayor es una eventualidad que resulta devastadora en la mayoría de los casos. Afecta al equilibrio físico, mental, funcional y social<sup>1</sup>. Se espera un incremento de esta patología, asociado al aumento de la población de adultos mayores<sup>2</sup>.

Es la principal causa de hospitalización en los servicios de urgencias ortopédicos, con hasta el 90% de los casos en mayores de 50 años<sup>1</sup>. Los principales factores causales son caídas, osteoporosis, cambios osteomusculares asociados con la edad, medicación con ansiolíticos o psicotrópicos (por disminución del estado de alerta del paciente), pérdida de la agudeza visual o estados de demencia senil<sup>3-5</sup>. Se calcula que a los 60 años el 15% de la población sufre al menos una caída anual, a los 65 años un 28% y a los 75 años un 35%<sup>6</sup>.

Es más frecuente en mujeres que en hombres<sup>6,7</sup>. Las fracturas más comunes son las de cuello femoral y las transtrocanterías<sup>1</sup>.

Entre el 2002 y el 2007 en México se reportaron 71,771 egresos hospitalarios por causa de fractura de fémur, reportándose un 47.2% en individuos de 65 años o mayores (69.5% en mujeres)<sup>8,9</sup>.

Por otra parte, se considera que una de cada cuatro personas adultas cursa con osteopenia u osteoporosis, por lo que se estima que entre 1 y 2 de cada 10 mujeres tendrán una fractura de cadera a lo largo de su vida<sup>2</sup>.

Entre el 23.6 y el 34.5% de las personas con fractura de cadera fallecen después del primer año<sup>2</sup>. Influyen factores como sexo, edad, comorbilidad asociada, estado funcional, deterioro mental, tipo de fractura, características del entorno social habitual y circunstancias como vivir solo o acompañado<sup>3,8-13</sup>.

En promedio la mortalidad por fractura de cadera va del 15 al 20%<sup>14-16</sup>. Por otra parte, se estima que la mortalidad durante la fase hospitalaria aguda va del 2 al 7%, mientras que del 6 al 12% durante el mes posterior y entre 17 y el 33% al cabo del primer año tras la fractura. En hombres oscila entre el 32 y el 62% al año de la fractura, en las mujeres se sitúa entre el 17 y el 29%<sup>17</sup>.

Se ha demostrado que el mejor tratamiento es el quirúrgico, el cual disminuye la mortalidad, mientras que el riesgo se duplica por cada dos días de espera quirúrgica. El manejo conservador implica mayor estancia hospitalaria y menor retorno de los pacientes al nivel funcional previo. Sin embargo, en la mayoría de los casos la mortalidad y tardanza del tratamiento quirúrgico en realidad son producto de la comorbilidad<sup>13-19</sup>.

El objetivo de este trabajo fue analizar la supervivencia a un año de pacientes mayores de 60 años con fractura de cadera manejados con tratamiento conservador vs. quirúrgico en el Hospital de Traumatología y Ortopedia.

## Material y métodos

El presente trabajo fue previamente aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud n.º 2105 (registro: R-2018-2105-004).

Estudio comparativo, retrospectivo, longitudinal, realizado en una unidad médica especializada en traumatología y ortopedia del Instituto Mexicano del Seguro Social en Puebla, en pacientes con fractura de cadera, durante mayo de 2017 a mayo de 2018. Se incluyeron pacientes de 60 años o más, de ambos sexos, con fractura de cadera tratados de forma quirúrgica y no quirúrgica. Se excluyeron pacientes con lesiones previas de cadera. Se eliminaron los pacientes con expediente clínico incompleto, muerte intrahospitalaria o con pérdida del seguimiento anual. Se evaluaron edad, sexo, diagnóstico, incidencia, prevalencia, pronóstico, comorbilidades, lado predominante y osteopenia.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva.

## Resultados

Se incluyeron 100 pacientes. La mayor parte fueron mujeres. Las edades por sexo y tratamiento se muestran en la [tabla 1](#).

La mayoría de los pacientes estudiados recibieron tratamiento quirúrgico. El lado izquierdo predominó como el lado más afectado. Por su parte, el tipo de fractura que más se presentó fue la transtrocantería ([Tabla 1](#)).

De los 69 pacientes que sobrevivieron a un año posterior a la fractura de cadera, el 77% (53 pacientes) habían recibido tratamiento quirúrgico y un 23% (16 pacientes) tratamiento conservador ([Fig. 1](#)).

Apenas más de la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento conservador (16, 55%) sobrevivieron un año posterior a la fractura. De los 71 pacientes manejados con tratamiento quirúrgico, 53 (75%) sobrevivieron a un año posterior a la fractura.

Del total de la población, la mayoría de los pacientes tenían al menos una comorbilidad asociada (esta relación se muestra en la [tabla 1](#)), el mismo patrón se mantiene en ambos abordajes terapéuticos.

**Tabla 1.** Características de los pacientes con fractura de cadera en el Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla

Edad promedio por sexo (años)*			
Hombres (n = 71) 81.4 (62-95) (± 8.1)	Mujeres (n = 29) 79 (59-95) (± 8.9)	Total (n = 100) 79.73 (59-95) (± 8.9)	
Tratamiento			
Tratamiento conservador 29 (29%)	Tratamiento quirúrgico 71 (71%)		
Comorbilidades			
Sin comorbilidades 18 (18%)	Una 33 (33%)	Dos 25 (25%)	Tres o más 24 (24%)
Tipo de fractura			
Transtrocantérica 67 (67%)	Transcervicales 33 (33%)		

\*La edad está expresada en media (mínimo-máximo) (desviación estándar).

**Tabla 2.** Edad\* y comorbilidades de según el tratamiento

Edad promedio	
Tratamiento conservador 77.8 años (62-95) (± 8.5)	Tratamiento quirúrgico 80.5 años (60-94) (± 8.9)
Tratamiento conservador	
Comorbilidades asociadas 82 (82%)	Sin comorbilidades 17 (17%)
Tratamiento quirúrgico	
Comorbilidades asociadas 81 (81%)	Sin comorbilidades 18 (18%)

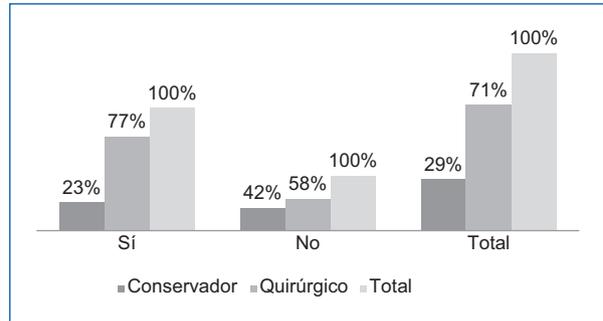
\*La edad está expresada en media (mínimo-máximo) (desviación estándar).

En la **figura 2** se ilustra la supervivencia y mortalidad a un año en hombres y mujeres; en ambos rubros predominaron las mujeres.

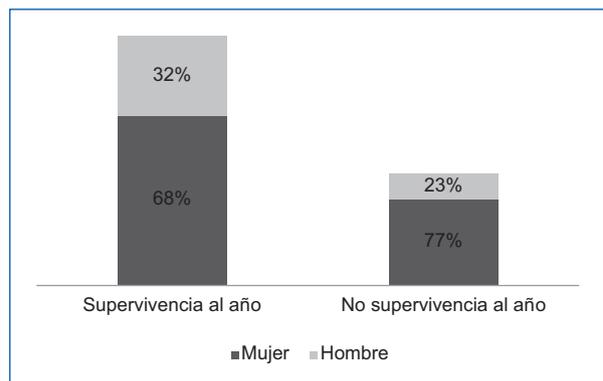
La relación de tratamiento quirúrgico vs. conservador se ven en la **tabla 1**, así como el porcentaje de pacientes con o sin comorbilidades y los tipos de fractura más frecuentes.

La mortalidad posterior a la fractura se muestra en la **figura 3**.

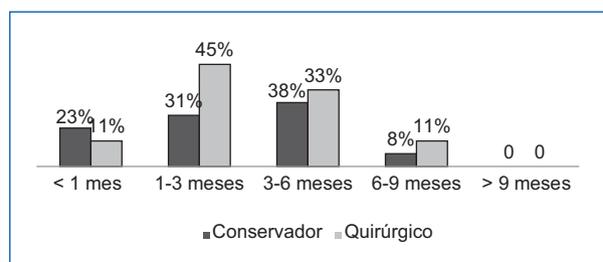
La edad promedio y el porcentaje de pacientes con comorbilidades asociadas para ambos tratamientos se muestran en la **tabla 2**.



**Figura 1.** Supervivencia a un año de acuerdo con el tratamiento.



**Figura 2.** Supervivencia y mortalidad por sexo a un año. Los porcentajes para supervivencia al año equivalen a: 68%, 47 pacientes, y 32%, 22 pacientes. No supervivencia al año equivale a: 23%, 7 pacientes, y 77%, 24 pacientes.



**Figura 3.** Mortalidad de acuerdo con el tratamiento por trimestres.

De los 29 pacientes que recibieron tratamiento conservador, seis tuvieron un riesgo quirúrgico Goldman II y ASA II (clasificación empleada por la *American Society of Anesthesiologists*), nueve pacientes tuvieron clasificación Goldman II y ASA III, y 14 pacientes tuvieron un riesgo quirúrgico Goldman III o IV (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Riesgo quirúrgico y tratamiento de los pacientes con fractura de cadera en el Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla

Riesgo quirúrgico	Conservador	Quirúrgico	Total
ASA II Goldman II	6	52	58
ASA II Goldman III	1	0	1
ASA III Goldman II	9	17	26
ASA III Goldman III	12	2	14
ASA IV Goldman III	1	0	1
Total	29	71	100

ASA: (clasificación empleada por la) *American Society of Anesthesiologists*.

Del total de pacientes, 31 no sobrevivieron después de un año de la fractura, 18 recibieron tratamiento quirúrgico y 13 tratamiento conservador.

De los que se optó por la resolución quirúrgica, en su mayoría tenía clasificación ASA II y Goldman II. Mientras que más de la mitad de los que recibieron tratamiento conservador tenía clasificación de ASA III y Goldman III. La mayoría de los pacientes que murieron antes del año tenían por lo menos una comorbilidad asociada.

## Discusión

La población de adultos mayores ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas, con la asociación de enfermedades crónicas como la osteoporosis y sus consecuencias, incluyendo las fracturas de cadera<sup>2-6</sup>. Así, la fractura de cadera es la causa más común de hospitalización en los servicios de urgencias ortopédicos. La incidencia incrementa exponencialmente con la edad, ocurriendo el 90% en mayores de 50 años<sup>1-3</sup>. El promedio reportado en la bibliografía internacional es de 80 años<sup>3</sup>, similar a los resultados del presente trabajo (79.3 años).

En cuanto al sexo, este estudio coincide con otros reportes con el sexo femenino mayormente afectado<sup>2,5,7</sup>. Se ha comentado que en las mujeres la pelvis ósea es más ancha y con tendencia a la coxa vara, además de que después de los 60 años tienden a disminuir su actividad, adquieren osteoporosis más jóvenes y su promedio de vida es mayor que la de los hombres. Todos estos factores ocasionan el incremento en la frecuencia sea mayor en mujeres que en hombres<sup>7</sup>.

El tipo de fractura más frecuente reportada es la transtrocanterica, con una incidencia del 56.6%<sup>12,13</sup>, al igual que en este trabajo, si bien con un porcentaje mayor (67%).

En cuanto a la mortalidad al año después de la fractura nuestro estudio arrojó cifras mayores (31%) a lo mencionado por la literatura consultada (15-20%)<sup>11</sup>. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio tenía por lo menos una comorbilidad asociada, mientras que la minoría se reporta aparentemente sana o sin comorbilidades asociadas (18%). La principal enfermedad asociada fue hipertensión arterial (61%), seguida de diabetes *mellitus* tipo 2 (42%).

Las alteraciones fisiológicas y del metabolismo asociadas a la fractura de cadera generan condiciones que contraindican el tratamiento quirúrgico, siendo las comorbilidades el principal factor de demora para llevar a cabo el tratamiento quirúrgico<sup>13-18</sup>. En pacientes con enfermedad cardiovascular, el riesgo aumenta entre 2.5 y 4 veces en la cirugía de urgencia en comparación con la cirugía programada. Sin embargo, la cirugía de urgencia parece guardar una relación importante con las complicaciones en el postoperatorio, aun después de haber controlado la enfermedad subyacente<sup>17</sup>. En el presente estudio, el riesgo quirúrgico elevado, Goldman III (riesgo de complicaciones mayores 11%, muerte cardiaca 0-2%) o IV (riesgo de complicaciones mayores 22%, muerte cardiaca 56%) se asoció a optar por el tratamiento no quirúrgico.

Mención aparte merecen los pacientes que eran candidatos a tratamiento quirúrgico y que tenían bajo riesgo quirúrgico, pero prefirieron el tratamiento conservador (15%).

Las enfermedades concomitantes frecuentemente son en sí mismas contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico y, por lo tanto, el tratamiento conservador es obligado<sup>18</sup>. Los resultados que hoy se presentan indican mayor supervivencia a un año después de la fractura en pacientes con manejo quirúrgico, en comparación con los reportes internacionales<sup>18-21</sup>.

El tratamiento conservador se relaciona con mayor mortalidad en pacientes mayores de 60 años<sup>19</sup>. En la presente serie, la mayor mortalidad en pacientes no quirúrgicos se registró entre los meses 1 y 3 después de la fractura. Este manejo implica mayor estancia hospitalaria y complicaciones propias de las comorbilidades.

Existen diferentes indicadores (densidad mineral ósea, puntaje T) e instrumentos (FRAX) que ayudarían a implementar medidas preventivas en una población cada vez más numerosa<sup>20-24</sup>.

Los resultados del presente trabajo sugieren que la elección del abordaje quirúrgico en los pacientes con fractura de cadera se asocia con mayor supervivencia a un año. Las comorbilidades frecuentemente determinan la contraindicación.

En pacientes con manejo conservador, los primeros tres meses son de mayor riesgo de mortalidad.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

- Negrete Corona J, Alvarado Soriano JC, Reyes Santiago LA, Fractura de cadera como factor de riesgo en la mortalidad en pacientes mayores de 65 años. Estudio de casos y controles. *Acta Ortop Mex* 2014; 28(6): 352-362.
- Viveros-García JC, Torres-Gutiérrez JL, Alarcón-Alarcón T, et al. Fractura por fragilidad en México ¿En dónde estamos hoy? ¿Hacia dónde queremos ir? *Acta Ortop Mex* 2018 32(6) 334-341.
- Valles Figueroa JFG, Malacara Becerra M, Gómez Mont Landerache G, et al. Tratamiento quirúrgico de las fracturas de cadera. *Acta Ortop Mex* 2010; 24(4):242-247.
- Van de Ree CLP, Landers MJF, Kruithof N, De Munter L, et al. Effect of frailty on quality of life after hip fracture: a longitudinal study. *BMJ Open* 2019;9 1-8.
- Rego-Hernández JJ, Hernández-Seuret CA, Andreu-Fernández MA, et al. Factores asociados a la fractura de cadera en el hospital clínico-quirúrgico "Dr. Salvador Allende". *Rev Cubana Salud Pública*. 2017;43(2):149-165.
- Muñoz S, Lavanderos J, Vilches L, et al. Fractura de cadera. *Cuad Cir*. 2008;22(19):73-81.
- Collazo Álvarez H, Boada Sala NM. Morbimortalidad por fractura de cadera. *Rev. Cubana Ortop. Traumatol*. 2000;14(1-2): 21-5.
- Brunner LC, Eshilian Oates L, Kou TY, Kuo TY. Hip fractures in adults. *Am Fam Physician*. 2003;67(3):537-42.
- Etxebarria-Foronda I. Incidencia de la fractura de cadera en España. *Med Clin (Barc)* 2015;145(11):482-4.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Loss of life years after a hip fracture. *Acta Orthop* 2009;80(5):525-530.
- Bergström U, Jonsson H, Gustafson Y, et al. The hip fracture incidence curve is shifting to the right. A forecast of the age-quake. *Acta et al* 2009; 80(5):520-4.
- Handoll HH, Parker MJ. Conservative versus operative treatment for hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD000337.
- Meinberg EG, Agel J, Roberts CS, et al. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018. *J Orthop Trauma*. 2018 Jan;32 Suppl 1:S1-S170.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Loss of life years after a hip fracture. *Acta Orthop*. 2009; 80(5):525-530.
- Dodd AC, Bulka C, Jahangir A, et al. Predictors of 30-day mortality following hip/pelvis fractures. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(6):707-10.
- Gandhi R, Perruccio AV. Reducing mortality and morbidity following hip fracture: Is expedited surgery the way to go?. *CMAJ*. 2016;188(12):E277-E278.
- Fernández Ramos H, Pantoja Muñoz HJ, Pozo Romero JA, et al. (2011). Valor predictivo del índice multifactorial de riesgo cardiaco de Goldman para cirugía no cardiaca. *Rev Cuba Anestesiol Reanim* 2011;10(2):91-100.
- Palomino L, Ramírez R, Vejarano J, et al. Fractura de cadera en el adulto mayor: la epidemia ignorada en el Perú. *Acta Med Peru*. 2016;33(1):15-20.
- Lu Y, Uppal HS. Hip fractures: Relevant Anatomy, Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2019;10:2151459319859139.
- Berry SD, Kiel DP, Colón-Emeric C. Hip fractures in older adults in 2019. *JAMA*. 2019;321(22):2231-2232.
- Pollmann CT, Røtterud JH, Gjertsen JE, et al. Fast track hip fracture care and mortality - an observation an observational study of 2230 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):248.
- Bhandari M, Swiontkowski M. Management of Acute Hip Fracture. *N Engl J Med* 2017;377:2053-2062.
- Okike K, Chan PH, Prentice HA, et al. Association between uncemented vs cemented hemiarthroplasty and revision surgery among patients with hip fracture. *JAMA*. 2020;323(11):1077-1084.
- Gjertsen JE. Should Total Hip Arthroplasty Be Used for Hip Fracture?. *N Engl J Med*. 2019;381(23):2261-2262.

# Cinética de la tensión aórtica torácica inducida con fenilefrina en rata macho durante crecimiento y desarrollo

## *Kinetics of induced thoracic aortic tension with phenylephrine in male rat during growth and development*

Javier Padilla-Pérez<sup>1,2\*</sup>, Ma. Carmen Castillo-Hernández<sup>2</sup> y Óscar A. López-Canales<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Formación Básica Disciplinaria, Sección de Fisiología Humana, Escuela Superior de Medicina; <sup>2</sup>Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina; <sup>3</sup>Departamento de Ciencias Básicas, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

### Resumen

Estudiamos en seis grupos de ratas Wistar macho de 4.5, de 6, de 8, de 9, de 16.2 y de 76.5 semanas de edad ( $n = 6$  por grupo) si existía una relación con la cinética (constante de tiempo  $\tau$ ) de la tensión transitoria contráctil inducida in vitro por el agonista de receptores adrenérgicos- $\alpha_1$ , fenilefrina  $1 \mu\text{M}$  en tejido aortotorácico con endotelio funcional ( $T[\text{On}]$ , mN). La duración de  $\tau$  (s) se obtuvo con un modelo matemático de tres términos exponenciales con 10 parámetros temporales estimado conforme al conocimiento teórico actual de tres eventos del campo e identificó tres fases cinéticas esperadas ( $T[\text{On}]$ :  $\Phi 1 \tau$  (rápida),  $\Phi 2 \tau$ , moderadamente rápida,  $\Phi 3 \tau$ , lenta).  $\tau 1$  no fue afectada por la edad,  $\tau 2$  fue parcialmente menos rápida en la adultez (16.2 semanas) y las  $\tau 3$  fueron parcialmente menos rápidas en la vejez (76.5 semanas) y en menos extensión en la adultez (16.2 semanas). La cinética trifásica exponencial de la ( $T[\text{On}]$ ) no fue influenciada por la edad joven hasta la adultez, pero la cinética de la fase tres sí fue parcialmente lenta relacionada con la vejez.

**Palabras clave:** Cinética. Tensión. Aórtico torácica. Rata. Crecimiento.

### Abstract

We studied in six groups of male Wistar rats of 4.5, 6, 8, 9, 16.2 and 76.5 weeks old ( $n = 6$  per group) if there was a relationship with the kinetics (time constant  $\tau$ ) of the contractile transient tension induced in vitro by the  $\alpha_1$ -adrenergic receptor agonist  $1 \mu\text{M}$  phenylephrine in aortothoracic tissue with functional endothelium ( $T[\text{On}]$ , mN). The duration of  $\tau$  (s) was obtained with a mathematical model of three exponential terms with 10 temporal parameters estimated according to current theoretical knowledge of three field events and identified three expected kinetic phases ( $T[\text{On}]$ :  $\Phi 1 \tau$ , fast;  $\Phi 2 \tau$ ; moderately fast,  $\Phi 3 \tau$ ; slow).  $\tau 1$  was not affected by age,  $\tau 2$  was partially less rapid in adulthood (16.2 weeks) and  $\tau 3$  were partially less rapid in old age (76.5 weeks) and to a lesser extent in adulthood (16.2 weeks). The exponential triphasic kinetics of the ( $T[\text{On}]$ ) was not influenced by young age until adulthood but the kinetics of phase three was partially slow related to old age.

**Key words:** Kinetics. Tension. Thoracic aortic. Rat. Growth.

### Correspondencia:

\*Javier Padilla-Pérez  
E-mail: jppgenius@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-09-2020  
Fecha de aceptación: 06-10-2020  
DOI: 10.24875/RHJM.20000110

Disponible en internet: 05-05-2021  
Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):105-110  
[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Durante el crecimiento y desarrollo se presentan cambios adaptativos en el organismo cuya información<sup>1</sup> nos prepara para detectar anomalías asociadas con enfermedades de los vasos sanguíneos<sup>2,3</sup>. El tono del sistema vascular está regulado por procesos sistémicos y locales, que influyen en la mediación a través de receptores adrenérgicos (RA)<sup>1,2</sup>. Se necesita más investigación del papel de cada RA en la regulación de la presión arterial para nuevos enfoques terapéuticos<sup>1</sup>. Las células de músculo liso vascular (CMLV)<sup>3</sup> contribuyen a la presión sanguínea normal<sup>1</sup> regulando el flujo y presión sanguíneas mediante una variedad de proteínas contráctiles, canales iónicos y moléculas de señalización que regulan su contracción<sup>4-6</sup>. La CMLV inicia con un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  del citosol<sup>7</sup> ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ), forma  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina para estimular la fosforilación de la cadena ligera de la miosina y causa una contracción sujeta a regulación<sup>7</sup> para mantener su fuerza<sup>7,8</sup>. En la contracción hay una dinámica en la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ <sup>4</sup>, concebida en tres secuencias de eventos (S1,S2,S3)<sup>5</sup> en conjunción con el índice de aumento de la sensibilidad/desensibilización de los elementos contráctiles al  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>4,8</sup> observados al estimular el RA- $\alpha$  con fenilefrina (FE) o con noradrenalina (NA)<sup>8,9</sup>. La rata Wistar durante su crecimiento y desarrollo<sup>10</sup> presenta etapas desde la lactancia hasta la vejez y entre ellas se distinguen la masa corporal total (MCT), el comportamiento y la función sexual de la rata<sup>10,11</sup>, pero su reactividad vascular arterial inducida con FE ha sido abordada solo mediante un enfoque tradicional<sup>12,13</sup>. Por ello y con un modelo empírico matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (3C,10P)<sup>14</sup> por primera vez se modeló el desarrollo de tensión transitoria (T[On]) aortotóraca con endotelio funcional estimulado con FE (AoTx[EF] FE) en ratas, identificando tres fases cinéticas en la CMLV arterial<sup>14</sup>. Ahora en este trabajo, pero con un enfoque cinético, estudiamos la respuesta contráctil al agonista adrenérgico- $\alpha_1$  como la FE en la AoTx[EF] de ratas, dentro de un rango de edades de 4.5 hasta las de 76.5 semanas de edad; para explorar si la edad cronológica se relaciona con su cinética sobre la base de su desarrollo teórico establecido<sup>10,11</sup> que pudiera explicar diferencias entre la adultez y la vejez respecto a las ratas jóvenes, en estudios cinéticos de causa-efecto por su relevancia fisiológica y clínica en el área biomédica.

## Materiales y métodos

### Productos químicos

La FE y la acetilcolina (Acth) se compraron de Sigma. El pentobarbital sódico se obtuvo de Pfizer. Se usó agua ultra pura de tipo I.

### Animales. Aprobación ética

Se formaron seis grupos de ratas Wistar macho (6GP) de diferentes edades en semanas y MCT<sup>15</sup> en g (media  $\pm$  DE) con  $n = 6$  por grupo<sup>16</sup>: 4.5 semanas y  $108.5 \pm 5.7$ ; 6 semanas y  $163.7 \pm 10.3$ ; 8 semanas,  $195.3 \pm 3.9$ ; 9 semanas,  $217.4 \pm 1.79$ ; 16.2 semanas,  $325.3 \pm 16.4$  y, 76.5 semanas,  $506.5 \pm 82.3$ ; que fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales de Laboratorio de nuestra Institución (30233/04-01/20200183)<sup>16</sup>.

### Preparación de muestras y reactividad vascular

Los animales, anestesiados, se desangraron<sup>17</sup>. El AoTx[EF] se colocó en solución de bicarbonato de Krebs-Ringer (RK) oxigenada fría para obtener anillos de 4 a 5 mm de longitud que fueron montados en baños de 10 ml para tejido en la solución RK mantenidos a 37 °C, pH 7.4, y gaseado continuamente con 95% de  $\text{O}_2$  y 5% de  $\text{CO}_2$ <sup>15</sup> para su bioensayo<sup>14,18</sup>. El valor de la transición de la tensión de la contracción isométrica hacia el estado asintótico (T[On]) se midió con un transductor de desplazamiento de fuerza modelo 1030 (UFI) y se registró en línea con el *software* AcqKnowledge (MP100WSW; Biopac Sistema, Inc., Santa Barbara, California, EE.UU.)<sup>14,18</sup>.

Previo línea de referencia de precontracción (LRPreC) AoTx se adicionó 1  $\mu\text{M}$  de FE al baño del tejido para obtener la T[On] experimental a FE. La EF se verificó por la presencia de al menos un 80% de relajación en respuesta a 1  $\mu\text{M}$  de Acth después de precontractar los tejidos con 1  $\mu\text{M}$  de FE<sup>18</sup>.

### Modelado

Con el modelo matemático empírico exponencial triple (3CM) previamente publicado<sup>14</sup> se ajustó el curso temporal transitorio de la curva de T[On] experimental desde una LRPreC experimental hacia un estado estacionario o valor requerido (Inicio\_Fin), con periodos de tiempo transitorios exponenciales consecutivos

mediante 10 parámetros (10P:  $a_0$ ,  $a_1$ ,  $td1$ ,  $\tau_1$ ;  $a_2$ ,  $td2$ ,  $\tau_2$ ,  $a_3$ ,  $td3$ ,  $\tau_3$ ;  $a$  es amplitud,  $td$  es tiempo de retardo, y 1, 2, 3 son las fases), expresado como M3C,10P<sup>14</sup> para obtener la T[On] de ajuste (modelada).

### Colección y análisis de datos

T[On], en mili Newtons (mN). Para mejorar la relación señal-ruido, se alinearon y se superpusieron los datos experimentales de cuatro anillos AoTx para obtener una respuesta promedio (T[On] experimental a FE) por rata, modelada (T[On] de ajuste) con el M3C,10P<sup>14</sup> mediante técnicas de regresión no lineal computada<sup>19</sup>, en la AoTx[EF] de 6GP. Se evaluaron parámetros temporales de tres fases cinéticas esperadas (p. ej.,  $\tau$ :  $\Phi1$ ,  $\Phi2$ ,  $\Phi3$ ) con base en los tres eventos teóricos (S1, S2, S3)<sup>5,14</sup>. La bondad del ajuste de los datos experimentales por el M3C,10P[LRPreC\_T[On]Inicio\_Fin] se evaluó usando los residuales más bajos de la suma de cuadrados (valores RSS) o el error mínimo cuadrado (valores MSS) de cada ajuste realizado<sup>19</sup>.

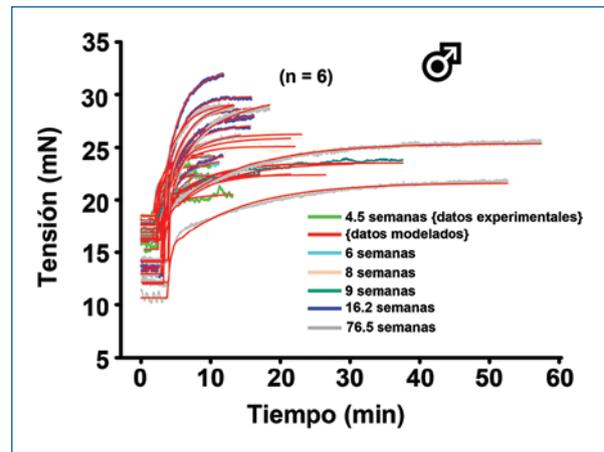
### Análisis estadístico

En general, los datos son media  $\pm$  DE (desviación estándar). Se analizaron los datos de interés mediante regresión lineal, prueba t de Student y mediante análisis de varianza de un factor (ANOVA) y los valores F o H solo se presentaron si  $p < 0.05$ . El *post hoc* método de Dunn (valor H) o método Holm-Sidak (valor F) se llevaron a cabo para comparar parámetros cinéticos cuando fue apropiado<sup>20</sup>.

### Resultados

El curso temporal de la T[On] experimental de cada rata de cada uno de los 6GP y sus correspondientes curvas de ajuste por el M3C,10P se muestran en la figura 1. Un ejemplo de dicho modelado a base de 10P de una T[On] de ajuste trifásica exponencial se muestra en la figura 2. El análisis (ANOVA) de la cinética de cada grupo (mediana  $\pm$  error estándar [EE], s) resultó dependiente de la fase exponencial:  $\tau_1$  (rápida):  $12.24 \pm 1.90 < \tau_2$  (relativamente rápida):  $69.39 \pm 5.78 < \tau_3$  (lenta):  $270.83 \pm 21.22$  (H: 94;  $p < 0.05$ ;  $n = 36$ ).

La regresión lineal de la LRPreC de ajuste ( $a_0$ ), pero no la LRPreC experimental ( $p > 0.05$ ) resultó moderadamente negativa con la MCT:  $a_0 = 18.80 - (0.0125 \cdot MCT)$  ( $R^2$ : 0.653;  $p < 0.001$ ;  $n = 36$ ). El análisis mostró una menor tensión de referencia ( $a_0$ ) relacionada con la adultez y la vejez (F: 20.62;  $p < 0.05$ ;  $n = 6$ ) (Fig. 3). La

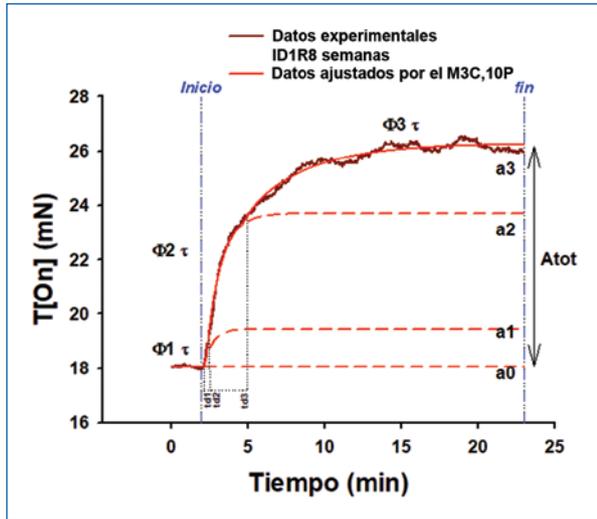


**Figura 1.** Curso temporal de tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1  $\mu$ M (T[On] experimental), de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas, curvas de datos experimentales con diferente color. El número entre paréntesis es el tamaño de cada grupo. Las curvas en color rojo (T[On] de ajuste) fueron obtenidas de los datos experimentales ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (M3C,10P) en cada una de las seis ratas integrantes de cada grupo.

regresión lineal de la amplitud de la fase lenta ( $a_3$ ) resultó alta y positiva con la MCT:  $a_3 = 124.06 + (0.840 \cdot MCT)$  ( $R^2$ : 0.81;  $p < 0.001$ ;  $n = 36$ ), mientras que el análisis mostró que la edad no tuvo efecto en la amplitud de la fase lenta ( $a_3$ ) ( $p > 0.05$ ) (Fig. 4). En cambio, se observó una  $a_1$  mayor relacionada con la adultez y la vejez (F: 17;  $p < 0.05$ ;  $n = 6$ ) pero en la amplitud  $a_2$  fue menor solo en el de 4.5 y 9 semanas respecto a la adultez y la vejez (excepto con el de 4.5) (H: 22.7;  $p < 0.05$ ;  $n = 6$ ). En consecuencia, hubo mayores amplitudes entera ( $a_0 + a_1 + a_2 + a_3$ ) y total estimadas ( $Atot = a_1 + a_2 + a_3$ ) (excepto con el de 8 semanas) relacionada con la adultez y la vejez (F: 9,  $p < 0.05$  y H: 26.54,  $p < 0.05$ ) (Figs. 3 y 4, respectivamente).

En general la edad no tuvo efecto sobre el tiempo de retraso ( $td$ , s) de la respuesta trifásica exponencial de la T[On]; ya que  $td_2$  solo fue lento a las 16.2 semanas comparado con el de las 8 semanas (F: 3.11;  $p < 0.05$ ) mientras que el  $td_3$  únicamente fue lento a las 16.2 semanas comparado con el de las 6 semanas de edad (H: 18.11;  $p < 0.05$ ) (Fig. 5).

En general, la cinética ( $\tau$ , s) trifásica exponencial de la T[On] de ratas macho fue parcialmente lenta por efecto de la edad. El análisis de la cinética trifásica exponencial ( $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ ) de la T[On] entre grupos, mostró que la  $\Phi1$   $\tau$  (rápida) no fue afectada por la edad,

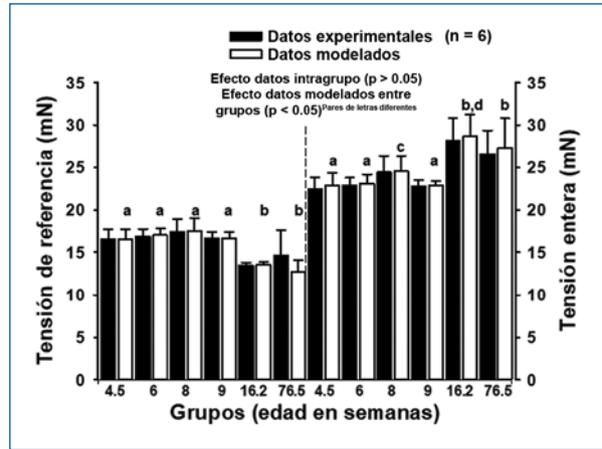


**Figura 2.** Un ejemplo del curso temporal de datos experimentales ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (M3C,10P) en una (ID1R) de las seis ratas integrantes del grupo de 8 semanas de edad. La tensión transitoria (desde el inicio hasta el fin) AoTx[EF] inducida con fenilefrina 1  $\mu$ M (T[On] experimental) fue ajustada por tres términos exponenciales (T[On] de ajuste trifásica exponencial) que distinguieron tres fases ( $\Phi 1$ ,  $\Phi 2$ ,  $\Phi 3$ ) utilizando un total de 10 parámetros:  $a_0$ , línea estimada de referencia de precontracción farmacomecánica (LRPreC); amplitudes  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $a_3$ ; tiempos de retardo  $td_1$ ,  $td_2$ ,  $td_3$  y; constantes de tiempo  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ . 1,2, 3 se refieren a las fases rápida (32.50 s), moderadamente rápida (61.81 s) y lenta (250.28, s) respectivamente, en términos de la duración de  $\tau$  (s) en que se logra el 63% de la amplitud esperada en cada fase. Atot es la amplitud total estimada de  $a_1 + a_2 + a_3$ .

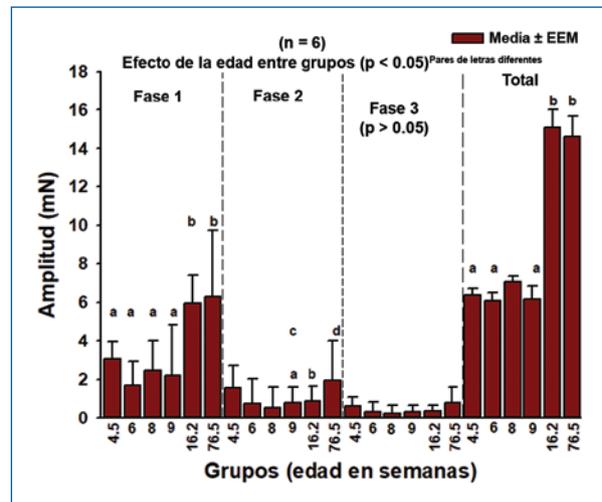
excepto en el de 9 semanas (F: 7.93;  $p < 0.05$ ), que la  $\Phi 2 \tau$  solo fue parcialmente menos rápida en la adultez (16.2 semanas) (H: 20.5;  $p < 0.05$ ) y la  $\Phi 3 \tau$  fueron parcialmente menos rápida en la vejez (76.5 semanas) y en menos extensión en la adultez (16.2 semanas) (H: 28.14;  $p < 0.05$ ) (Fig. 6).

## Discusión

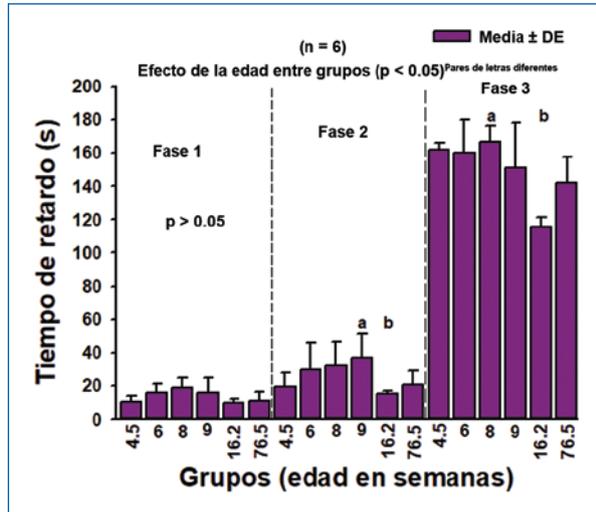
El músculo liso proporciona el control mecánico de los vasos sanguíneos del sistema circulatorio, entre otros<sup>21</sup>. En este estudio se observa una relación inversamente proporcional solo entre LRPreC de ajuste, pero no la LRPreC experimental, con la MCT de 6GP, que se explicaría, en el caso de la LRPreC experimental, porque las CMLV presentan adaptación a la longitud, acoplamiento eléctrico que va desde el multiunitario al unitario, su tono está regulado por factores locales



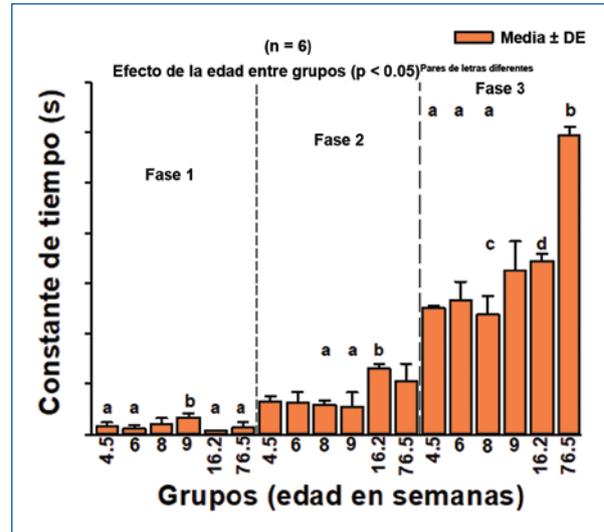
**Figura 3.** Tensiones de referencia precontráctil (experimental y modelada) y tensiones enteras de contracción transitoria (T[On]) de datos reales aortotorácicos con endotelio funcional inducidas con fenilefrina 1  $\mu$ M (T[On] experimental) y ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (T[On] de ajuste) respectivamente, en seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo,  $n = 6$ . Media  $\pm$  DE es el tamaño de la barra y su línea vertical. Nótese que solo hubo diferencias objetivas ( $p < 0.05$ ) entre los valores promedio de tensión de referencia o de tensión entera entre grupos, pero no intragrupos ( $p > 0.05$ ).



**Figura 4.** Amplitudes trifásicas ajustadas por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros, de la tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1  $\mu$ M, de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo,  $n = 6$ . Véanse las diferencias objetivas ( $p < 0.05$ ) de amplitud entre grupos solo en las fases uno (rápida) y dos (moderadamente rápida) pero no ( $p > 0.05$ ) en la fase tres (lenta). EEM: error estándar de la media.



**Figura 5.** Tiempos de retardo trifásicos ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros, de la tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1  $\mu$ M, de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo,  $n = 6$ . Las diferencias objetivas ( $p < 0.05$ ) en tiempo de retardo entre grupos solo ocurrió en un par de grupos dentro de las fases 2 (moderadamente rápida) y de la fase 3 (lenta) pero no ( $p > 0.05$ ) en la fase 1 (rápida). DE: desviación estándar.



**Figura 6.** Constante de tiempo trifásica estimada por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros, de la tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1  $\mu$ M, de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo,  $n = 6$ . Distíngase que las diferencias objetivas ( $p < 0.05$ ) en duración de la constante de tiempo ( $\tau$ , parámetro cinético) entre grupos dentro de la fase 1 (rápida) fue de cinética rápida comparada con la del de 9 semanas; dentro de la fase 2 (moderadamente rápida) la cinética fue menos rápida en el de 16.2 semanas comparado con los de 8 y 9 semanas; mientras que dentro de la fase 3 (lenta) la cinética de los grupos jóvenes (4.5, 6 y 8) fue más rápida comparada con la de los grupos de 76.5 semanas y el grupo de 16.2 semanas (solo comparado con el de 8 semanas). DE: desviación estándar.

y sistémicos<sup>22-25</sup>, además de que por ser inestable no muestra siempre una línea de base<sup>21</sup> y puede ser afectado por la edad<sup>26,27</sup>, como en este estudio, donde hubo una menor tensión de referencia estimada (a0) relacionada con la adultez y la vejez, a1 mayor relacionada con la adultez y la vejez, y mayores amplitudes tanto entera como total estimadas relacionadas con la adultez y la vejez. Finalmente, la regresión lineal de la a3 resultó alta y positiva con la MCT, pero la edad no tuvo efecto en la amplitud de a3, todo ello de este estudio con enfoque cinético.

Otro hecho importante que hay que tener en cuenta es que durante la medición en un enfoque cinético, la transferencia de energía no se lleva a cabo instantáneamente porque se requiere un tiempo finito (el tiempo de retraso exponencial,  $t_d$ ) inherente a todos los procesos de medición en sistemas y control<sup>28,29</sup>; como en este trabajo, lo fue el tiempo en que inicia la T[On] previa estimulación con FE y como en este estudio en general la edad no tuvo efecto sobre el  $t_d$  (s) de la respuesta trifásica exponencial de la T[On], la interpretación sería que esta respuesta transitoria del sistema de bioensayo AoTx[EF] a FE mostró  $t_d$  finito característico trifásico exponencial.

El enfoque cinético de este estudio se centró sobre la velocidad de cambio en el curso temporal la variable<sup>28,29</sup> T[On] trifásica exponencial, del sistema de bioensayo AoTx[EF] a FE<sup>14,30</sup> en términos de  $\tau$  (s) en ratas macho de diferentes edades y fue parcialmente lenta ( $\tau$  de mayor duración) por efecto de la edad, pues en la  $\Phi 2$   $\tau$  solo fue parcialmente menos rápida en la adultez (16.2 semanas) y en la  $\Phi 3$   $\tau$  fueron parcialmente menos rápida en la vejez (76.5 semanas) y en menos extensión en la adultez (16.2 semanas). Asumiendo una eclosión hormonal de la capacidad reproductora<sup>10,11</sup> durante el desarrollo y crecimiento hacia la adultez y un envejecimiento acompañado de un efecto opuesto en dicha capacidad<sup>11</sup>; por un lado diríamos de la T[On], que la eclosión hormonal en general no afectó la cinética de la fase rápida ( $\Phi 1$   $\tau$ ), mientras que la cinética lenta observada de la fase lenta ( $\Phi 3$   $\tau$ ) se relacionó con la vejez,

que conlleva una gran cantidad de procesos degenerativos y adaptativos<sup>12,13,31</sup> respecto a su contraparte, los no adultos<sup>1,16</sup>: 4.5, 6, 8 y, 9 semanas de edad, en este trabajo. Por otro lado, en general la ausencia de efecto de la edad hasta la adultez en las fases 1 y 2 coincide en parte, con un estudio cinético previo a base de 40 mM de KCl en el que la respuesta trifásica exponencial no fue afectada por la edad<sup>32</sup>. Los mecanismos causa-efecto de ambos trabajos ameritan nuevos experimentos cinéticos farmacomecánicos, entre otros, en lugar de hacer grandes especulaciones al respecto.

## Conclusión

En general la cinética trifásica exponencial de la T[On] AoTx[EF] a FE en su fase rápida y su fase moderadamente rápida no resultaron dependientes de la edad joven prepuberal hasta la adultez, mientras que su fase lenta se relacionó con una cinética lenta en la vejez.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001;53:319-56.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond).* 1980;288:373-6.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension. *Hypertension.* 2000;36:312.

- Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Saito M, Amano KI, Harada KI, et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev.* 1997;49:157-230.
- Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. *Physiol Rev.* 1998;78:811-920.
- Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem.* 1987;56:615-49.
- Hilgers RHP, Webb RC. Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho. *Exp Biol Med.* 2005;230:829-35.
- Woodsome TP, Polzin A, Kitazawa K, Eto M, Kitazawa T. Agonist- and depolarization- induced signals for myosin light chain phosphorylation and force generation of cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Sci.* 2006;119:1769-80.
- Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects of amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev.* 1996;48:113-78.
- Picut CA, Ziejewski MK, Stanislaus D. Comparative aspects of pre- and postnatal development of the male reproductive system. *Birth Defects Res.* 2018; 110: 190-227.
- Bisset-Valiente D, Alfonso ZC, Bernardo-Fuentes MG, Molina García JR, González-Cabrales VT. Crecimiento y composición corporal de las crías de ratas sometidas a restricción alimentaria. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1999;18(2):104-10.
- Gurdal H, Cai G, Johnson MD.  $\alpha$ 1-Adrenoceptor responsiveness in aging aorta. *Eur J Pharmacol.* 1995; 274:117-23.
- Hylland L, Warnock P, Docherty JR. Age-related alterations in  $\alpha$ 1- and  $\beta$ -adrenoceptor-mediated responsiveness of rat aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1987;335:50-3.
- Padilla JP, Castillo-Hernández MC, Padilla-Keymole J, Crivelli-Puga Abraham, López-Canales OA, Zambrano-Padilla R. Técnicas de modelado para distinguir la cinética de la contracción de la aorta torácica inducida por fenilefrina en ratas de diferentes edades. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018;85(4):208-21.
- Baker HJ, Russel Lindsey J, Weisbroth SH. The laboratory rat. Volume 1. Biology and diseases. EE.UU.: Academic Press; 1979.
- Castillo EF, Castillo C, Valencia I, Hernández D, Castillo MC, Frias S, et al. The actions of  $\alpha$ -methylnorepinephrine on the rat aorta. *Proc West Pharmacol Soc.* 1996;39:33-5.
- Castillo EF, Ortíz CS, López RM, Ruiz A, Vélez JM, Castillo C. Evidence against  $\alpha$ 2-adrenoceptors mediating relaxation in rat thoracic aorta:  $\alpha$ 2-agonist relaxation depends on interaction with  $\alpha$ 1-adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20:339-49.
- Cruz-Domínguez MP, Villalobos-Molina R, Miliar-García A, Montes-Cortez DH, Reséndiz-Ramírez AC, Asbun-Bojalil J, et al. Evidence of  $\alpha$ 1-adrenoceptor functional changes in omental arteries of patients with end-stage renal disease. *Auton Autac Pharmacol.* 2008;28:19-27.
- Motulsky HJ, Ransnas LA. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J.* 1987;1:365-74.
- Zar JH. Biostatistical analysis. Third Edition. New Jersey: Prentice Hall; 1996.
- Himpens R, Missiaen L, Casteels R. Ca<sup>2+</sup> homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res.* 1995;32:207-19.
- Evans RJ, Derkach V, Surprenant A. ATP mediates fast synaptic transmission in mammalian neurons. *Nature.* 1992;357:503-5.
- Holda JR, Klishin A, Sedova M, Hüser J, Blatter LA. Capacitative calcium entry. *News Physiol Sci.* 1998;13:157-63.
- Kamm KE, Stull JT. The function of myosin and myosin light chain kinase phosphorylation in smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25:593-620.
- Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev.* 1996;77:901-30.
- Xu KM, Tang F, Han C. Alterations of mRNA levels of alpha1-adrenoceptor subtypes with maturation and ageing in different rat blood vessels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24:415-17.
- Rao JN, Rivera-Santiago R, Li XE, Lehman W, Domínguez R. Structural analysis of smooth muscle tropomyosin alpha and beta isoforms. *J Biol Chem.* 2012;287:3165-74.
- Calow P. Biological machines A cybernetic approach to life. Londres: Edward Arnold; 1976.
- Hernández-Gaviño R. Introducción a los sistemas de control. Conceptos, aplicaciones y simulación con MATLAB. CDMX, México: Pearson Education; 2010.
- Timmermans PB, Chiu AT, Thoolen MJ. Calcium handling in vasoconstriction to stimulation of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65(8):1649-57.
- Schutzer WE, Mader SL. Age-related changes in vascular adrenergic signaling: clinical and mechanistic implications. *Ageing Res Rev.* 2003;2(2):169-90.
- Padilla-Pérez J, López-Canales OA, Padilla-Keymole J, Castillo-Hernández MC, Zambrano-Padilla R. Cinética trifásica exponencial contráctil aortotorácica a KCl independiente de la edad en ratas. *Rev Hosp Jua Mex.* 2020;87(3):122-129.

# Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: protamina en dosis estándar vs. dosis ponderal

## Reversal of anticoagulation with extracorporeal circulation: Standard protamine dose vs. by weight dose

Gabriela Ramírez-González<sup>1</sup>, Martha A. Montes-Alvarado<sup>1</sup>, Álvaro J. Montiel-Jarquín<sup>2</sup> y Arturo García-Galicia<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología; <sup>2</sup>Dirección de Educación e Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

### Resumen

**Introducción:** De la dosis total de protamina aplicada para la reversión de la anticoagulación, aquella que no se une al complejo heparina/antitrombina III queda libre en el plasma. Esta tiene efectos anticoagulantes. **Material y métodos:** Estudio comparativo, transversal, realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea. Se administró de manera aleatorizada la dosis de protamina estándar (1.3 mg por cada 100 unidades de heparina) en el grupo A y en el grupo B se utilizó la dosis ponderal (2.4 mg protamina/kg de peso). Se valoró la efectividad de la dosis con el uso del estudio de tiempo de coagulación activado. **Resultados:** La media del tiempo de coagulación activado posdosis de protamina fue 129.5 y 115.2 segundos en el grupo A y B respectivamente. Sin diferencia significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ). No hubo efectos secundarios ni complicaciones en ningún paciente. La dosis utilizada en ambos grupos ofrece reversión de la anticoagulación de manera eficaz y segura. **Conclusiones:** Ambas dosis de protamina ofrecen reversión eficaz y segura en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

**Palabras clave:** Protamina. Circulación extracorpórea. Cirugía cardíaca. Reversión de anticoagulación.

### Abstract

**Background:** Of the total dose of protamine applied to reverse anticoagulation, that which does not bind to the heparin / antithrombin III complex (ATIII) remains free in plasma. This has anticoagulant effects. **Material and methods:** Comparative, cross-sectional study carried out in patients undergoing cardiac surgery with the use of extracorporeal circulation. The standard protamine dose (1.3 mg per 100 heparin units) was randomly administered in group A and the weight dose (2.4 mg protamine / kg of body weight) was used in group B. Dose effectiveness was assessed with the use of the activated clotting time study. **Results:** The mean post-dose activated clotting time of protamine was 129.5 and 115.2 seconds in group A and B respectively. No statistically significant differences between both groups ( $p > 0.05$ ). There were no side effects or complications in any patient. Doses used in both groups offers effective and safe anticoagulation reversal. **Conclusions:** Both doses of protamine offer effective and safe reversal in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation.

**Key words:** Protamine. Extracorporeal circulation. Cardiac surgery. Anticoagulation reversion.

### Correspondencia:

\*Arturo García-Galicia

E-mail: arturo.garciaga@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 23-09-2020

Fecha de aceptación: 07-10-2020

DOI: 10.24875/RHJM.20000114

Disponible en internet: 05-05-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):111-116

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La circulación extracorpórea (CEC) es la salida parcial del volumen sanguíneo hacia el exterior del paciente a través de una cánula venosa rígida que funciona por gravedad, así como el retorno del volumen sanguíneo al paciente impulsado por una bomba a través de una cánula arterial<sup>1</sup>.

La reversión de la anticoagulación es un pilar para el éxito de la cirugía cardíaca. La reversión del efecto de la heparina se realiza con protamina en dosis de 1 a 1.3 miligramos (mg) por cada 100 unidades (U) de heparina; la administración rápida de la infusión se asocia con hipotensión, incluso puede ser necesaria la administración de adyuvantes hemodinámicos<sup>1-4</sup>.

Sin embargo, está descrito que la dosis de protamina administrada que no se une al complejo heparina/antitrombina III (ATIII) queda libre en el plasma y tiene efectos anticoagulantes: inhibición de la trombina, trombocitopenia por activación de la cascada del complemento y disminución de la agregación plaquetaria<sup>5</sup>. También efectos adversos: anafilactoides, hipotensión arterial sistémica e hipertensión arterial pulmonar; todos estos pueden atenuarse si se administra la dosis de protamina en forma lenta y con dosis reducidas<sup>6</sup>.

Existen publicaciones con el uso de dosis a 0.8 mg de protamina por cada 100 U de heparina total usada, 2.4 mg de protamina/kilogramo (kg) de peso del paciente y 3-3.5 mg/kg de peso del paciente, independiente de la dosis de heparina usada durante la cirugía, en donde se busca disminuir las cifras de mortalidad y morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC<sup>7-9</sup>.

El objetivo de este trabajo es comparar la dosis de protamina estándar con la dosis ponderal para la reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

## Material y métodos

Se trató de un estudio comparativo, transversal, analítico, unicéntrico y homodémico realizado en Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS.

Se incluyeron pacientes cardiopatas de ambos sexos, entre 18 y 70 años, que firmaron consentimiento informado; clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) III o mayor que fueran sometidos a cirugía cardíaca con CEC tipo electiva. Se excluyeron aquellos con alergia a heparina y protamina, con trastornos de coagulación previa, con enfermedad oncológica, con obesidad mórbida o desnutrición, con

cirugía previa con uso de CEC. Se eliminó a los pacientes que presentaron alguna complicación mecánica durante la cirugía (como ruptura ventricular), los sometidos a CEC > 240 minutos o pinzamiento aórtico (Pao) > 150 minutos, los que necesitaron reheparinización para entrar en CEC por segunda vez urgente y los que fallecieron en la cirugía.

Todos los pacientes recibieron anestesia general equilibrada o total intravenosa (dependiendo de la elección de cada anesthesiólogo en turno)

Se administró la dosis inicial de heparina de 300-400 U por kg de peso mediante catéter venoso central. Se tomó muestra para tiempo de coagulación activado (TCA) a los 10 minutos, que debía de ser mayor a 480 s.

Se administró de manera aleatorizada la dosis estándar y la dosis ponderal de protamina a dos grupos. Se preparó la protamina a dosis elegida en infusión de solución salina al 0.9% de 100 mililitros durante 20 minutos.

En el grupo A se utilizó la dosis estándar (1.3 mg/100 U heparina) y en el grupo B se utilizó la dosis ponderal (2.4 mg protamina/kg de peso).

El TCA posdosis protamina se obtuvo a los cinco minutos de terminada la infusión de protamina. Si el valor de TCA fue mayor a 150 segundos se administró una dosis de rescate de 50 U/kg. Se registró el sangrado transquirúrgico y el sangrado activo al momento del egreso de quirófano.

Se realizó el seguimiento de los pacientes las primeras 24 horas en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

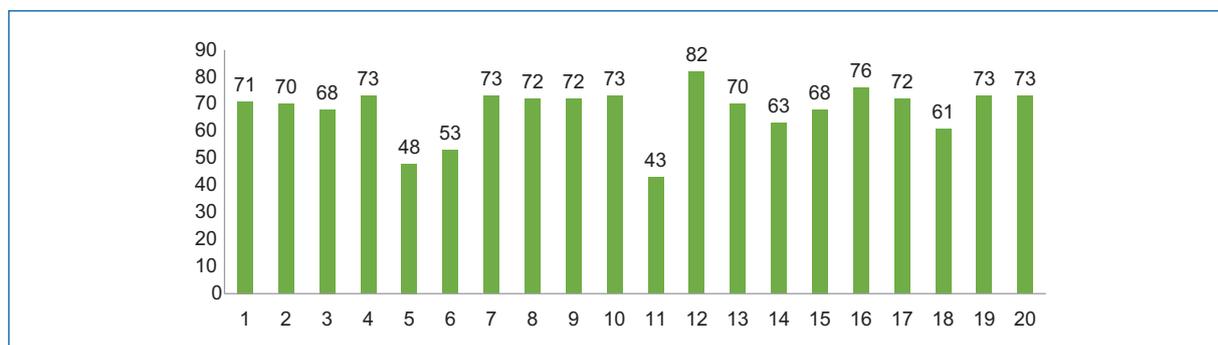
Se utilizó el *software* Excel para la realización de la base de datos y STATA 14 y SPSS v. 25 para Windows para el análisis estadístico.

El proyecto fue aprobado por el comité local de investigación en salud número 2101 del IMSS con número de registro R-2019-2105-003.

## Resultados

Se obtuvo una muestra de 20 pacientes, de los cuales 11 (55%) fueron parte del grupo A y 9 (45%) pacientes del grupo B. El peso promedio fue de 67.70 kg, se puede observar la distribución del peso en la [figura 1](#). Los diagnósticos más comunes entre los pacientes fueron valvulopatía aórtica y cardiopatía isquémica (implante valvular y revascularización). La analítica prequirúrgica se ve reflejada en la [tabla 1](#). El euroSCORE promedio otorgado en la valoración preanestésica fue del 4.52% en el preoperatorio.

La media del TCA basal del grupo A fue de 123.27 ± 22.13 y la del grupo B fue de 113.333 ± 7.31; la media



**Figura 1.** Distribución del peso de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 1.** Análisis prequirúrgico de los pacientes incluidos en el estudio

	n	Mín	Máx	Media	DE
Plaquetas	20	132	362	229.10	48.318
Hb	20	10.30	16.30	13.6300	1.30992
INR	20	1.04	1.52	1.2465	0.13343
TP	20	14.70	49.90	18.1700	7.54454
TTPa	20	24.00	78.50	35.1650	12.45621

Hb: hemoglobina; INR: índice internacional normalizado; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; DE: desviación estándar; Mín: mínima; Máx: máxima.

del TCA posdosis de heparina del grupo A fue de  $440.5455 \pm 25.29$  y  $452 \pm 76.56$  del grupo B. Sin diferencia significativa entre ambos grupos ( $p \geq 0.05$ ).

El tiempo de CEC y el del Pao en ambos grupos presentó una media de 1.84 y 1.41 horas (Tabla 2).

Al momento de la administración de la dosis de protamina 6 (30%) pacientes presentaron hipotensión arterial sistémica transitoria y 4 (20%) *rash*, ningún paciente presentó un efecto adverso grave. Solamente el grupo A requirió dosis de rescate de protamina (Fig. 2). Dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio un paciente falleció perteneciente al grupo A y un paciente tuvo que ser reintervenido del grupo B. Se les realizaron laboratorios a las 24 horas de su ingreso a la UCI (Tabla 3).

En la cuantificación del sangrado transquirúrgico se obtuvo una media de  $731.81 \pm 494.10$  en el grupo A y de  $661.111 \pm 295.5691$  en el grupo B; al momento del egreso de quirófano, 5 (25%) pacientes presentaron sangrado activo, 4 (36.6%) en el grupo A y 1 (11.11%)

**Tabla 2.** Datos transquirúrgicos de los pacientes incluidos en el estudio

	n	Mín	Máx	Media	DE
Tiempo bomba	20	0.33	2.70	1.8430	0.61482
Tiempo pinzamiento	20	0.28	2.07	1.4130	0.41340
Sangrado transquirúrgico	20	200	1600	700.00	408.141

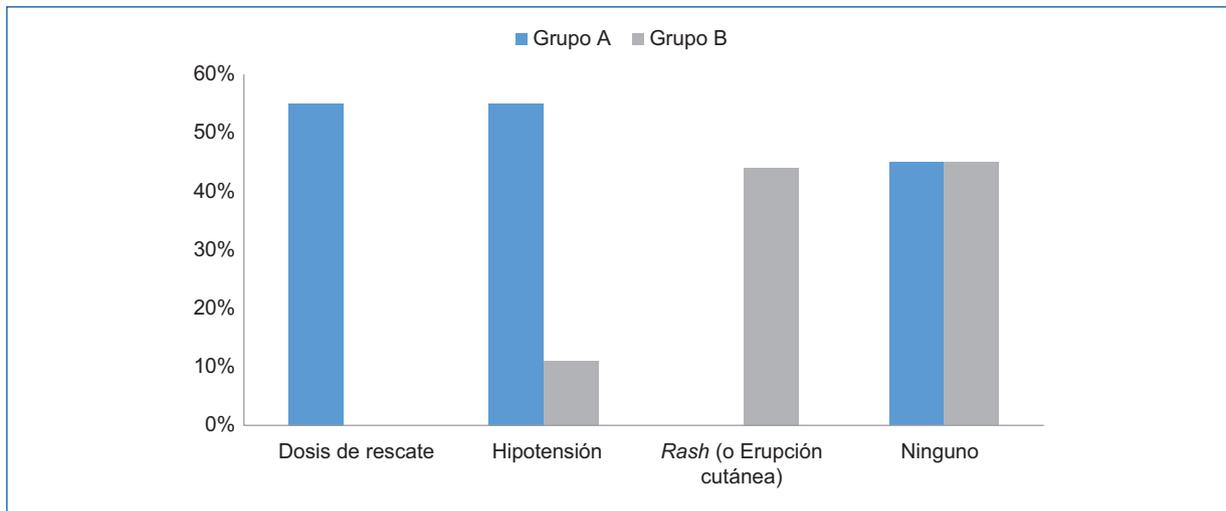
DE: desviación estándar; Mín: mínima; Máx: máxima.

en el grupo B. La media del sangrado a las 24 horas fue de  $505.7273 \pm 359.28$  en el grupo A, por lo cual 6 (54.5%) pacientes requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas;  $851.111 \pm 863.067$  en el grupo B, 7 (77.78%) pacientes requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas. Sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ) (Tabla 4).

La media de la medición de TCA posdosis de protamina en el grupo A fue de  $129.54 \pm 21.25$  y de  $115.222 \pm 11.71$  en el grupo B; sin diferencia significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ) (Tabla 5).

## Discusión

Existe una gran evolución en la cirugía cardíaca y, por ende, en su manejo anestésico. Es la obligación de todo anestesiólogo conocer las dosis adecuadas para la reversión de la anticoagulación del paciente que se somete a CEC, sin embargo, se han observado efectos adversos asociados al mal uso de la protamina, así como una alta incidencia de complicaciones posquirúrgicas en la UCI. La protamina es un polipéptido de bajo peso molecular que actualmente se utiliza para



**Figura 2.** Distribución de necesidad de protamina de rescate y las reacciones adversas por administración en los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 3.** Analítica posquirúrgica de los pacientes incluidos en el estudio

	n	Mín	Máx	Media	DE
Hb	19	8.80	12.20	10.2842	1.01174
Plaquetas	19	105	352	185	48.318
Hto	19	28.00	38.00	31.3895	3.06175
TP	19	10.50	28.60	19.5053	3.41930
INR	19	0.70	1.70	1.4579	0.20757
TTPa	19	20.40	42.80	30.2684	5.56008

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; TP: tiempo de protrombina; INR: índice internacional normalizado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; DE: desviación estándar; Mín: mínima; Máx: máxima.

**Tabla 4.** Sangrado transquirúrgico (ST) a las 24 horas (S24) entre grupos A y B

Variable	n	Media	DE	IC 95%	
STA	11	731.8182	494.1016	399.8762	1063.76
STB	9	661.1111	295.5691	433.9166	888.3057
S24A	11	505.7273	359.2893	264.3534	747.1011
S24B	9	851.1111	863.0678	187.6984	1514.524
Diferencia de medias STA: grupo A - grupo B → t: 0.3766, P = 0.7108					
Diferencia de medias S24: grupo A - grupo B → t: -1.2108, P = 0.2416					

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

la reversión de la anticoagulación inducida por la heparina<sup>10</sup>. En la segunda mitad del siglo xx se estudiaron sus efectos<sup>11,12</sup>.

El efecto revertor de la anticoagulación de la protamina es debido a que esta se une de manera irreversible a la molécula de heparina<sup>13</sup>. La neutralización de la heparina por la protamina se ve influenciada por el factor plaquetario<sup>4</sup>. Sin embargo, la protamina tiene efectos paradójicos<sup>6</sup>. Hay publicaciones que refieren que la dosificación incorrecta de protamina puede ocasionar «heparinización residual» y anticoagulación<sup>14,15</sup>. Es importante mencionar que el TCA se utiliza para valorar efectos anticoagulantes<sup>2</sup>. En varios protocolos

se administra como primera dosis un bolo de 300 U/kg de heparina basado en el peso del paciente<sup>6</sup>.

La dosis recomendada es de 1 a 1.3 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina (1:1, 1:2, 1:3 relación heparina/protamina); sin embargo, estas dosis frecuentemente son excesivas<sup>6</sup>. A estas dosis se debe esperar un TCA superior a 480 s<sup>16</sup>. Actualmente no se tiene un consenso para la titulación de la dosis de protamina<sup>17</sup>. En el trabajo realizado se utilizó la prueba de TCA para valorar la eficacia revertora de la protamina, donde el TCA basal y posdosis de heparina de ambos grupos estudiados se encontró semejante al momento de su cuantificación.

**Tabla 5.** Tiempo de coagulación activado (TCA) posprotamina. Comparación entre el grupo A y el grupo B

Variable	n	Media	DE	IC 95%	
TCAPPA	11	129.5455	21.25259	115.2678	143.8231
TCAPPB	9	115.2222	11.713	106.2188	124.2256
Diferencia de medias: grupo A - grupo B → t: -1.8044, p = 0.0879					

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; TCAPPA: tiempo de coagulación activado posprotamina grupo A; TCAPPB: tiempo de coagulación activado posprotamina grupo B.

Se estudiaron 20 pacientes, al momento de su valoración preanestésica se decidió aplicar la escala de EuroSCORE, ya que su implementación como modelo predictivo para estimar el riesgo de mortalidad en cirugía cardíaca está validado en EE.UU. y Europa<sup>18,19</sup>.

La mortalidad de cirugía cardíaca con uso de CEC en México es similar a la reportada en el mundo<sup>20</sup>. El tiempo de CEC y el del Pao en ambos grupos estuvieron dentro de los rangos de seguridad establecidos por la bibliografía<sup>21</sup>.

Al momento de la administración de la dosis de protamina, 6 (30%) pacientes presentaron hipotensión arterial sistémica transitoria y 4 (20%) *rash*. La literatura refiere que después de la administración intravenosa, la protamina puede causar reacciones secundarias<sup>10</sup>. En el caso de nuestros pacientes ninguno presentó reacciones graves.

Existen publicaciones con el uso de dosis reducidas de protamina donde se busca disminuir las cifras de mortalidad y morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC<sup>7-9</sup>. En el estudio realizado por Shigeta, et al. redujo la pérdida de sangre en la cirugía cardíaca en referencia con estudios anteriores. Se confirmó la hipótesis de que la administración de dosis tituladas (mínimas) de protamina preserva la función plaquetaria en la cirugía cardíaca, ya que la sobredosis de protamina activa las plaquetas y predispone a los pacientes a un sangrado postoperatorio<sup>8</sup>. En otro estudio, realizado por Yan, et al., se realizó una comparación de dosis mínimas de protamina (tres grupos) y se analizó el sangrado postoperatorio. Se registraron los volúmenes de sangrado desde el momento de la primera dosis de protamina hasta 24 horas después de la cirugía; concluyeron que una dosis de protamina basada en dos titulaciones redujo el sangrado posquirúrgico<sup>9</sup>. El sangrado postoperatorio es una de

las complicaciones más comunes de la cirugía cardíaca con CEC<sup>22</sup>.

En el 2012 se realizó un estudio en Chile donde se compararon dos dosis distintas, una dada en forma proporcional a la heparina vs. una dosis calculada según peso del paciente. La relación protamina:heparina total fue 0.81:1 para el grupo A y 0.44:1 para el grupo B, donde la reversión de la heparina fue igual de eficaz en ambos grupos<sup>16</sup>. En nuestro estudio se compararon dos dosis, 1.3 mg de protamina/U heparina (1:1.3) vs. 2.4 mg/kg (1:0.44), se midió la efectividad de la reversión de la anticoagulación con el estudio de TCA y la cuantificación del sangrado.

El TCA posdosis de protamina obtenida en ambos grupos no presentó una diferencia estadísticamente significativa, ambos grupos obtuvieron la reversión de anticoagulación esperada. Es importante mencionar que dentro del grupo A, el 45.4% requirió una dosis de rescate y en el grupo B ningún paciente la requirió. Sin embargo, el 54.5% del grupo A requirió transfusión de hemoderivados para mejorar su condición, así como el 77.78% en el grupo B.

Una debilidad del estudio es que al tratarse de un estudio prospectivo que tenía un límite de tiempo de cuatro meses (donde el número de pacientes fue determinado por el periodo que duró el estudio), la pandemia por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ocasionó que nuestro tamaño muestral para una potencia estadística mayor al 80% fuera menor.

## Conclusiones

Ambas dosis son igualmente eficaces y seguras para la reversión de la anticoagulación de la heparina.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de

experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

- Luna Ortiz P. Anestesia cardiovascular. México: Alfil; 2013
- Miller RD. Miller Anestesia. España: Elsevier; 2005.
- Aldrete JA. Texto de anestesiología teórico-práctica. México: Manual Moderno; 2004.
- Brück S, Skrabal C, Träger K, Reinelt H. Kasuistik mit Literaturübersicht - Protamingabe bei Patientin mit Fischeiweißallergie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2014;49(6):360-6.
- Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: Impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem*. 1997;43(9):1684-96.
- Lespron-Robles MC, Molina-Méndez FJ. Terapia anticoagulante en la circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(Suppl. 4):185-93.
- Carrillo-Esper R, de los Monteros-Estrada IE, Rosales-Gutiérrez AO, Zepeda-Mendoza AD, Alonso-Martínez D, Sánchez-Moreno MA, et al. Concentrado de complejo protrombínico en el perioperatorio. *Rev Mex Anesthesiol*. 2015;38(1):35-43.
- Shigeta O, Kojima H, Hiramatsu Y, Jikuya T, Terada Y, Atsumi N, et al. Low-dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(2):354-60.
- Guo Y, Tang J, Du L, Liu J, Liu RC, Liu X, et al. Protamine dosage based on two titrations reduces blood loss after valve replacement surgery: A prospective, double-blinded, randomized study. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):547-52.
- Madani H, Sadiki EO, Bouziane M, Amaarouch S, Madani M, Khatouf M. L'allergie à la protamine en chirurgie cardiovasculaire. *Ann Pharm Fr*. 2014;72(3):143-5.
- Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):914-27.
- Butterworth J, Lin YA, Prielipp R, Bennett J, James R. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of protamine in normal volunteers. *Anesth Analg*. 2002;94(3):514-22.
- Shanberge JN, Quattrociochi-Longe TM. Influence of platelet factor 4 on the neutralization of heparin by protamine. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;556(1):354-65.
- Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JWA, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery a randomized clinical trial. *Thromb Haemost*. 2016;116 (2):251-61.
- Taneja R, Marwaha G, Sinha P, Quantz M, Stitt L, Gao R, et al. Elevated activated partial thromboplastin time does not correlate with heparin rebound following cardiac surgery. *Can J Anesth*. 2009;56(7):489-96.
- Luciano GJ, Mauricio RG, Mariana VR, Roberto ME, Marcela AA, Renato CA, et al. Reversión de la anticoagulación en pacientes con dosis altas de heparina: Protamina en dosis standard versus dosis reducidas. *Rev Chil Anest*. 2012;41(2):108-12.
- Kunz SA, Miles LF, Ianno DJ, Mirowska-Allen KL, Matalanis G, Bellomo R, et al. The effect of protamine dosing variation on bleeding and transfusion after heparinisation for cardiopulmonary bypass. *Perfus (United Kingdom)*. 2018;33(6):445-52.
- Rodríguez-Chávez LL, Figueroa-Solano J, Muñoz-Consuegra CE, Avila-Vanzzini N, Kuri-Alfaro J. EuroSCORE subestima el riesgo de mortalidad en cirugía cardíaca valvular de población mexicana. *Arch Cardiol México*. 2017;87(1):18-25.
- Riera-M, Carrillo-A, Ibáñez-J, Sáez-de-Ibarra-JI, Fiol M, Bonnin YO. Valor predictivo del modelo EuroSCORE en la cirugía cardíaca de nuestro centro. *Med Intensiva*. 2007;31(5):231-6.
- Rodríguez-Hernández A, García-Torres M, Bucio-Reta E, Baranda-Tovar FM. Análisis de mortalidad y estancia hospitalaria en cirugía cardíaca en México 2015: datos del Instituto Nacional de Cardiología. *Arch Cardiol México*. 2018;88(5):397-402.
- Morales-Pogoda II. Asociación entre el tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico en la mortalidad de pacientes operados de cirugía cardíaca. *Rev Sanid Milit*. 2014;68(5):251-6.
- Izaguirre-ávila R, Evelyn D, Rosa C, García-Espinosa JI, Grimaldo-gómez FA. Hemorragia crítica en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. *Rev Mex Anesthesiol*. 2017;40(6):405-8.

# Actividad física y ejercicio asociados con ansiedad y depresión clínica durante la pandemia por COVID-19

## Physical activity and exercise associated with anxiety and clinical depression during the COVID-19 pandemic

Gloria Vargas-Sánchez\*, Isabel Ma. Aguilar-Ortiz y Arturo Goiz-Joachin

Investigación en Ciencias del Deporte, Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte, Club de Fútbol Pachuca, Pachuca, Hidalgo, México

### Resumen

**Introducción:** La actividad física se considera una de las fuerzas más poderosas para mantener la salud. La COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave y la causa de la pandemia actual. **Objetivo:** Analizar la asociación entre actividad física, ejercicio, y la presencia de ansiedad y/o depresión clínica durante la pandemia. **Material y métodos:** Mediante encuesta descriptiva, se estudió una muestra de 504 sujetos. Variables identificadas: actividad física, ejercicio, depresión, ansiedad, edad y sexo. Se realizó análisis de  $\chi^2$  para estudiar la relación entre las variables, y análisis de la varianza para grupos de edad. **Resultados:** Se encontró ansiedad clínica en el 67.26% de la muestra, prevalente en el sexo femenino (46.62%), con una diferencia significativa al comparar el grupo que no realiza actividad física con el que sí lo hace ( $p = 0.009$ ). Se halló depresión clínica en 28.57% de la muestra, prevalente en el sexo femenino (32.12%), con una diferencia significativa al comparar el grupo que no realiza actividad física con el que sí lo hace ( $p < 0.010$  y  $p < 0.015$  respectivamente). El grupo más significativo fue el de 18 a 35 años de edad ( $p < 0.005$ ). **Conclusiones:** Se encontró menor asociación en estados de ansiedad y depresión clínica en aquellas personas que realizan actividad física y ejercicio, siendo significativamente mayor en el sexo femenino.

**Palabras clave:** Actividad física. Ejercicio. Pandemia. COVID-19. Ansiedad. Depresión.

### Abstract

**Background:** Physical activity is considered one of the most powerful forces for maintaining health. COVID-19 is the infectious disease caused by a new coronavirus and the cause of the current Pandemic. **Objective.** Analyze the association between physical activity, exercise, the presence of anxiety and/or clinical depression during the pandemic. **Material and methods.** By descriptive survey;  $n = 504$  was studied, the identified variables: physical activity, exercise, depression, anxiety, age and sex.  $\chi^2$  analysis was performed for the relationship between the variables, analysis of variance for age groups. **Results.** Clinical anxiety was found in 67.26% of the population, prevalent in the female sex (46.62%), with a significant difference when comparing the population that did not perform physical activity ( $p = 0.009$ ). Clinical depression was found in 28.57% of the population and it was prevalent in the female sex (32.12%) with a significant difference when comparing the population that does not perform physical activity ( $p < 0.010$  and  $p < 0.015$  respectively). The most significant group was 18 to 35 years of age ( $p < 0.005$ ). **Conclusions.** A lower association was found in states of anxiety and clinical depression in those people who perform physical activity and exercise, being significantly higher in the female sex.

**Key words:** Physical activity. Exercise. Pandemic. Covid-19. Anxiety. Depression.

### Correspondencia:

\*Gloria Vargas-Sánchez

E-mail: [gloria.vargas@tuzos.com.mx](mailto:gloria.vargas@tuzos.com.mx)

Fecha de recepción: 07-09-2020

Fecha de aceptación: 07-10-2020

DOI: 10.24875/RHJM.20000108

Disponible en internet: 13-09-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):117-121

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La actividad física tiene efectos inmediatos sobre el funcionamiento del sistema inmunitario y la inflamación<sup>1</sup>. Similar a tomar un medicamento diariamente, las personas pueden reducir su riesgo de infecciones virales graves y el riesgo de múltiples enfermedades crónicas simplemente intentando cumplir la recomendación de actividad física de 150 minutos a la semana (actividad física moderada aeróbica), lo que podría cumplirse con 30 minutos diarios de actividad física en casa o dando un paseo corto, según estipuló la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019. Por otra parte, estar físicamente activo tiene importantes beneficios para la salud mental, por lo que alentar a las personas a estar activas podría ayudar a muchos a sobrellevar la depresión, el estrés continuo y evitar enfermedades psicológicas. De acuerdo con Basso, et al. cada sesión de actividad física reduce los síntomas de ansiedad y depresión, por lo que estar activo todos los días puede ser un antídoto parcial para el estrés<sup>2</sup>. Para las personas que ya sienten depresión, estrés y angustia, estar activo es tan efectivo como los medicamentos y la psicoterapia<sup>3</sup>.

El nuevo coronavirus y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019<sup>4</sup>. La autoridad sanitaria a nivel mundial, la OMS, ha pedido a la población que ante la pandemia exista confinamiento y estar cuando menos a dos metros de distancia (directriz a la que se adhiere la Secretaría de Salud del Gobierno de México)<sup>5</sup>, para ayudar a prevenir su propagación. En México, el 23 de marzo de 2020 las autoridades sanitarias emitieron el anuncio de la campaña: «Quédate en casa» como una medida preventiva durante la fase 2 para evitar una propagación de contagio masivo<sup>5</sup>.

Ante la escasez de estudios que demuestren asociación entre la actividad física, el ejercicio, la presencia de ansiedad y la depresión, nuestro estudio analiza esta relación entre los factores asociados en la fase de confinamiento. Se desconoce si el efecto es mayor en hombres o en mujeres. De acuerdo con una investigación realizada en China por Wang, et al. en la población general, se encontró que existe un aumento en la depresión conforme pasan los días de la pandemia durante la etapa inicial de la COVID-19<sup>6</sup>. Otro estudio interesante es el realizado por James, et al., en el cual se ha demostrado que la ansiedad y el confinamiento mejoran con la práctica de actividad física<sup>7</sup>.

## Métodos

Nuestro estudio es de tipo observacional, descriptivo, exploratorio y transversal. Se aplicó una encuesta digital en la que participaron 509 personas (330 mujeres y 174 hombres). La investigación fue aprobada por un comité de ética de la Universidad de Fútbol y Ciencias del Deporte. La encuesta fue aplicada durante dos semanas, a partir de la segunda semana en que fue declarada la fase 2 en México (25 de marzo de 2020), en las regiones centro, noreste, noroeste, sureste y occidente. Una vez recolectados los datos fueron codificados y posteriormente analizados con el programa estadístico SPSS versión 25.

Con la información recopilada se realizó un análisis de asociación de  $\chi^2$  a dos colas, para identificar la relación entre las variables independientes; actividad física, ejercicio, sexo, edad, ansiedad y depresión. En nivel de significancia estadística se trabajó con una  $p < 0.05$ . A partir del análisis de ANOVA de una vía se identificaron los efectos de las variables grupo de edad, sexo, depresión y ansiedad.

## Resultados

Los datos indicaron estadísticamente la presencia de síntomas y signos de ansiedad en la muestra estudiada. Se encontró ansiedad clínica en el 67.26% de la muestra ( $n = 339$ ). Fue prevalente en el sexo femenino, mayor en mujeres que en hombres, el 46.62% del total de la muestra ( $n = 235$ ) vs. el 20.63% ( $n=104$ ), con una diferencia significativa al comparar la población que realiza ejercicio con aquella que no realiza ejercicio, demostrando una significancia ( $p = 0.009$ ). Se encontró depresión clínica en el 28.57% de la muestra, con prevalencia en el sexo femenino (32.12%), con una diferencia significativa al comparar la población que no realiza actividad física ( $p < 0.010$  y  $p < 0.015$  respectivamente).

En la [tabla 1](#) podemos apreciar las cifras de ansiedad y su relación con el ejercicio y el sexo.

En la [tabla 2](#) podemos apreciar las cifras de depresión y su relación con el ejercicio y el sexo.

En la [figura 1](#) podemos apreciar que el 46% de mujeres tiene depresión.

En la [figura 2](#) podemos apreciar que el 21% de mujeres tiene depresión.

Encontramos resultados significativos para los grupos de edad, con  $F: 9.737$ ,  $p = 0.000$ , y sexo, con  $F: 5.180$ ,  $p = 0.023$ . Se observó una clara diferencia entre los grupos de edad, de 18 a 35 años, 36 a 50 años y

mayores de 50 años ( $p < 0.05$ ). Los resultados para depresión con esta variable fueron significativos. El grupo de edad en el que se encontró mayor significancia para sintomatología depresiva fue el de 18 a 35 años de edad ( $F: 4.902, p = 0.027$ ).

En las **figuras 3 y 4** podemos observar medidas marginales de Ansiedad y Depresión por grupo de edad.

## Discusión

En nuestro estudio se encontró una prevalencia alta de ansiedad y depresión durante la fase 2 de la crisis sanitaria por COVID-19; se encontró asociación estadísticamente significativa con el sexo, la edad y la actividad física. Las mujeres son mayormente afectadas. Los sujetos que declararon haber realizado actividad física y ejercicio durante esta fase de confinamiento presentaron menores niveles de ansiedad y depresión.

En México antes de la pandemia por COVID-19 se realizaron numerosas investigaciones para estudiar ansiedad y depresión, pero ninguna en condiciones de confinamiento y su relación con la actividad física y ejercicio. Por ejemplo, Berenzon, et al. realizaron una breve revisión de investigaciones que permiten ubicar la depresión como un problema de salud pública en México de importantes costos, refieren que requiere tomar acciones para prevenir y tratar, mediante un proceso continuo de evaluación de los programas y de las políticas públicas<sup>8</sup>. Por su parte, Zhang, et al. realizaron un estudio longitudinal con estudiantes universitarios para analizar los problemas de salud mental y el ejercicio como un efecto de mitigación<sup>9</sup>. Encontraron que la COVID-19 afectó negativamente las emociones y la calidad del sueño, pero que una posible estrategia de mitigación es realizar una cantidad suficiente de actividad física diariamente y dormir bien<sup>10</sup>.

Por su parte, Seshadri realizó un estudio en India que indica que en casos ya diagnosticados de trastorno de ansiedad y depresión es probable que se provoque una exacerbación de los síntomas, debido a que la cuarentena es una situación estresante que aumenta la morbilidad psiquiátrica por medio de diferentes mecanismos<sup>10</sup>. Estos dos hallazgos pueden justificar en parte los niveles de ansiedad y depresión que hemos encontrado en el caso de México durante nuestro estudio, que se sitúan por arriba de los hallados en otros países. Por ejemplo, Wang, et al. realizaron un estudio en China de tipo longitudinal durante dos fases en las cuales se evaluó el impacto de la COVID-19 en la salud mental de población general<sup>6</sup>. Durante la evaluación inicial, se observó el 8.1, 28.8 y 16.5%, de estrés

**Tabla 1.** Cifras de ansiedad y su relación con ejercicio y sexo

Sexo	Ejercicio		Total
	No	Sí	
Femenino			
Ansiedad			
No	37	58	95
Sí	108	127	235
Total	145	185	330
Masculino			
Ansiedad			
No	26	44	70
Sí	61	43	104
Total	87	87	174
Total			
Ansiedad			
No	63	102	165
Sí	169	170	339
Total	232	272	504

**Tabla 2.** Cifras de depresión y su relación con ejercicio y sexo

Sexo	Ejercicio		Total
	No	Sí	
Femenino			
Depresión			
No	91	133	224
Sí	54	52	106
Total	145	185	330
Masculino			
Depresión			
No	63	73	137
Sí	25	13	37
Total	88	86	174
Total			
Depresión			
No	155	205	360
Sí	79	65	144
Total	234	270	504

moderado a severo, ansiedad y depresión, respectivamente, y no hubo cambios longitudinales significativos en los niveles de estrés, ansiedad y depresión ( $p > 0.05$ ). González, et al. analizaron las consecuencias en la salud mental en España durante la fase inicial de la pandemia de COVID-19, encontrando que el 18.7% de la muestra reveló una sintomatología depresiva y el 21% ansiedad, adicionalmente que las mujeres previamente diagnosticadas con COVID-19 tuvieron asociada esa sintomatología<sup>11</sup>. Kapilashrami, a partir de su investigación, ha encontrado evidencia de que esta pandemia debida al COVID-19 parece que fue más dañina para algunos grupos que otros, y que las enfermedades mentales son más comunes en estas minorías<sup>12</sup>. En un

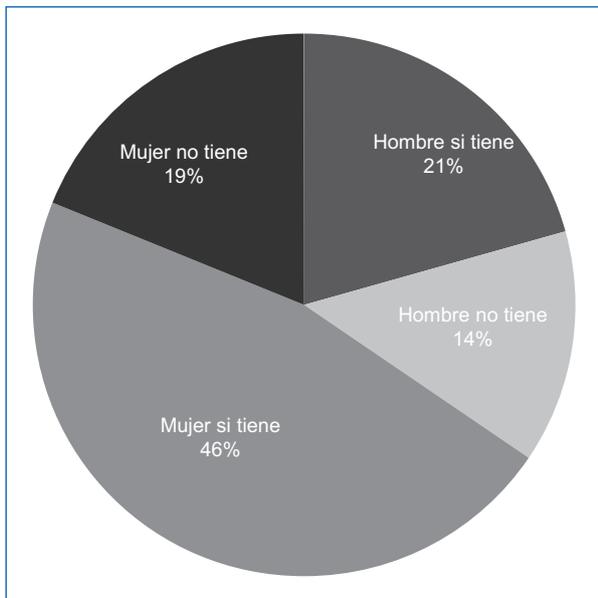


Figura 1. Porcentajes de depresión.

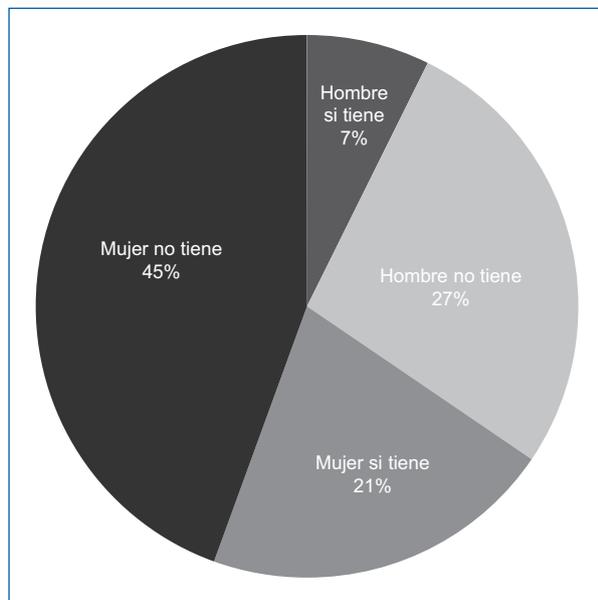


Figura 2. Porcentajes de ansiedad.

metaanálisis realizado con el objetivo de estimar la edad de inicio (EDI) para todos los trastornos de ansiedad, se encontró una EDI media de todos los trastornos de ansiedad de 21.3 años (intervalo de confianza del 95%: 17.46-25.07 años)<sup>13</sup>. El trastorno de ansiedad generalizada comenzó, en promedio, entre 21.1 y 34.9 años. El metaanálisis no reveló diferencias en la EDI entre sexos. Un diseño de estudio prospectivo y un

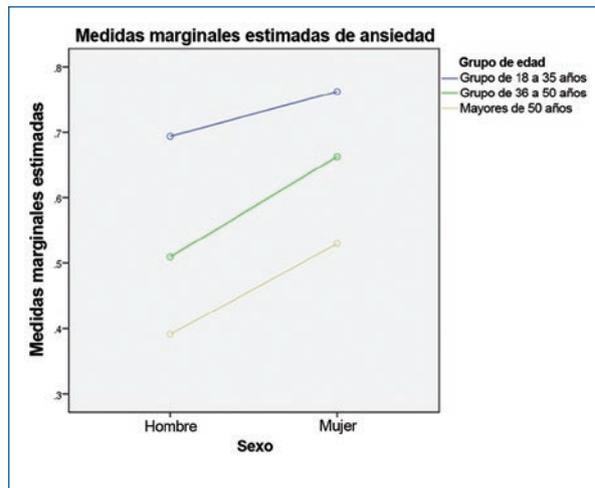


Figura 3. Medidas marginales de ansiedad por grupo de edad.

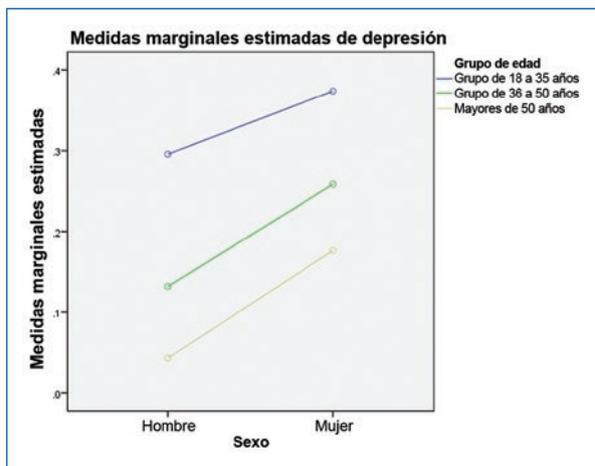


Figura 4. Medidas marginales de depresión por grupo de edad.

mayor nivel de desarrollo del país de estudio se asociaron con una EDI temprana<sup>13</sup>. En la investigación que se presenta en este documento se ha encontrado que el sexo influye en el trastorno de ansiedad y depresión, encontrado que las mujeres son las que presentan el mayor porcentaje, las mujeres que realizaron actividad física redujeron los síntomas de ansiedad y depresión respecto a quienes no realizan actividad física<sup>14</sup>.

### Conclusiones

La actividad física y el ejercicio son elementos importantes que contribuyen en la disminución de síntomas y

signos de ansiedad y depresión durante la pandemia por COVID-19. Encontramos evidencia estadísticamente significativa de que el sexo femenino es el más afectado ante situaciones de confinamiento. Cabe resaltar que el porcentaje de sujetos afectados por ansiedad y depresión que hemos encontrado en este estudio supera los números referidos y hallazgos en otros países.

## Agradecimientos

Agradecimiento especial a la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte, al Comité de Investigación y en especial a la Rectora de la Universidad, por su invaluable apoyo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults. *Sports Med.* 2002;32:741-60.
2. Hojman P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(4):905-11.
3. Arrivillaga M, Cortés C, Goicochea J, Lozano T. Caracterización de la depresión en jóvenes universitarios. *Universitas Psychologica.* 2003;1(3):17-25.
4. Coronavirus [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado: 8 jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
5. Todo sobre el COVID-19 [Internet]. México: Gobierno de México, Secretaría de Salud; 2020 [citado: 8 jun 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/>
6. Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun.* 2020;87:40-8.
7. Sallis J, Pratt M. La actividad física puede ser útil en la pandemia de coronavirus. Global Observatory for Physical Activity [Internet] [consultado: 02 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.incap.int/index.php/es/covid-19/487-la-actividad-fisica-puede-ser-util-en-la-pandemia-de-coronavirus-gopa/file>
8. Berenzon S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Publica Mex.* 2013;55(1):74-80.
9. Zhang Y, Zhang H, Ma X, Di, Q. Mental health problems during the COVID19 pandemics and the mitigation effects of exercise: A longitudinal study of college students in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:3722.
10. Chatterjee SS, Barikar C M, Mukherjee A. Impact of COVID-19 pandemic on pre-existing mental health problems. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102071.
11. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, Saiz J, López-Gómez A, Ugidos C, et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav Immun.* 2020;87:172-6.
12. Kapilashrami A, Bhui K. Mental Health & COVID-19: is the virus racist? *Br J Psychiatry.* 2020;217(2):405-7.
13. Lijster JM, Dierckx B, Utens EM, Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, et al. The age of onset of anxiety disorders. *Can J Psychiatry.* 2017;62(4):237-46.
14. Medina JL, DeBoer LB, Davis ML, Rosenfield D, Powers MB, Otto MW, et al. Gender moderates the effect of exercise on anxiety sensitivity. *Ment Health Phys Act.* 2014;7(3):147-51.

## Ultrasonido pulmonar en pacientes con COVID-19: revisión sistemática

### *Lung ultrasound in patients with COVID-19: Systematic review*

Karen E. Fernández-Rojas y Graciela Merinos-Sánchez\*

Servicio de Urgencias de Adultos, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

#### Resumen

**Objetivo:** Establecer la utilidad del ultrasonido pulmonar en los pacientes con COVID-19. **Material y métodos:** Se trata de una revisión sistemática según PRISMA de EQUATOR, con búsqueda en las principales bases mundiales de datos: PubMed, Scopus (Elsevier), Epistemónikos, EMBASE y Europe PMC. **Resultados:** Se encontraron 2,318 artículos; después del escrutinio por parte de los autores, se seleccionaron 15 publicaciones, de las que se extrajo la información para el análisis y la revisión sistemática narrativa. **Conclusiones:** El ultrasonido pulmonar puede desempeñar un papel importante en el diagnóstico y pronóstico de las lesiones pulmonares causadas por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ayuda en la toma de decisiones clínicas a los médicos de primera línea que atienden pacientes con enfermedad respiratoria aguda por coronavirus.

**Palabras clave:** Medicina de Emergencia. Coronavirus. Ultrasonografía.

#### Abstract

**Objective:** To establish the usefulness of pulmonary ultrasound in patients with COVID-19. **Material and methods:** This is a systematic review according to PRISMA of EQUATOR, with a search PubMed, Scopus (Elsevier), Epistemónikos, EMBASE and Europe PMC. **Results:** 2318 articles were found, after scrutiny by the authors, 15 publications were selected, from which the information was extracted for analysis and narrative systematic review. **Conclusions:** Lung ultrasound can play an important role in the diagnosis and prognosis of lung lesions caused by COVID-19, it helps first-line doctors who care for patients with acute respiratory disease due to Coronavirus in clinical decision-making.

**Key words:** Emergency Medicine. Coronavirus. Ultrasonography.

#### Introducción

El 31 de diciembre de 2019, China informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de varios casos de neumonía de etiología desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei. Posteriormente se descubrió que esta nueva enfermedad era causada por el coronavirus 2 del síndrome

respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y la denominaron enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>. Hoy en día es una pandemia. Al 5 de agosto del 2020 había 9,741,727 casos y 365,334 muertos en el mundo, mientras que en México, según la Secretaría de Salud y la Dirección General de Epidemiología se reportaban 456,100 casos de infectados acumulados y 49,698

#### Correspondencia:

\*Graciela Merinos-Sánchez

E-mail: grace25ms@hotmail.com

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-02-2021

Fecha de aceptación: 03-03-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000008

Disponible en internet: 16-07-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):122-129

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

muertes, siendo entonces el tercer país del mundo con más muertes y el sexto mundial en número de contagios por el virus<sup>1-3</sup>.

Los signos y síntomas clínicos del virus en cuestión son odinofagia, disfagia, ojos rojos, fiebre, tos seca, artralgias y mialgias; los casos graves desarrollan dificultad respiratoria por lesiones inflamatorias pulmonares<sup>3,4</sup>. La COVID-19 afecta a otros órganos, pero de los más afectados son los pulmones, donde el virus ingresa a las células del huésped a través de la proteína del receptor de membrana plasmática, enzima convertidora de angiotensina 2, expresada más abundantemente en las células alveolares tipo II de los pulmones<sup>5</sup>. En relación con lo dicho anteriormente, la afectación pulmonar provocada por este virus es especialmente preocupante, debido a la presencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y a la facilidad para generar neumonía<sup>6</sup>, por lo que muchos trabajadores de la salud han optado por el ultrasonido pulmonar (USP) en los casos sospechosos de COVID-19, tanto para la evaluación inicial como para el seguimiento<sup>6-8</sup>. En estos estudios destaca el trabajo multidisciplinario, sin embargo, parece que en México el USP es una competencia limitada a pocas especialidades.

La ultrasonografía es una técnica de imagen que se considera como un método confiable, no invasivo de cabecera, para una detección y localización precisa de la enfermedad, por lo que es de gran utilidad en los pacientes críticos que se encuentran en el servicio de urgencias o una unidad de cuidados intensivos<sup>9</sup>. Las características que han convertido esta técnica en un procedimiento de primera línea en los servicios que manejan pacientes en estado crítico son: la ausencia de emisión de radiaciones, lo que la hace apropiada para determinados grupos (niños, mujeres embarazadas), permitiendo repetir la prueba tantas veces sea necesaria sin incrementar el riesgo a la exposición; y la portabilidad a la cabecera del paciente, lo que supone que se evitarían riesgos en los traslados<sup>10</sup>.

Las continuas exploraciones con el USP permiten la comparación directa con los hallazgos encontrados en la radiografía de tórax, debido a la generación de patrones estandarizados y reproducibles (hallazgos similares en términos de ubicación de las áreas de afectación pulmonar y el patrón de la enfermedad parenquimatosa)<sup>4,11,12</sup>. El pulmón está a expensas de enfermedades bacterianas y, como en este caso, virales, que llegan a complicar y se convierten en neumonía, la cual, de acuerdo con la OMS, es una de las principales causas de muerte en todo el mundo e

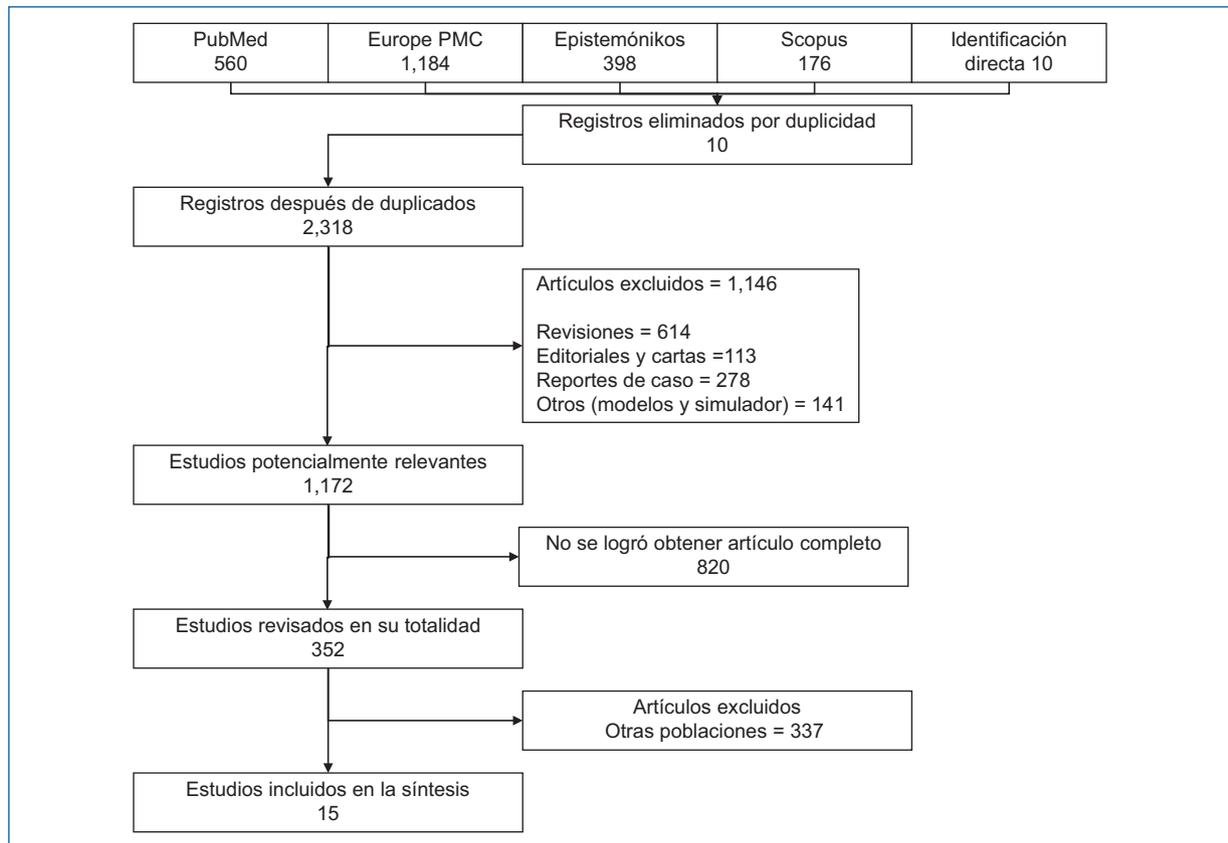
incluso con mayor recurrencia en los países de bajos ingresos. Por otra parte estas muertes pueden prevenirse mediante la detección temprana y terapia dirigida<sup>13</sup>, sin embargo, el diagnóstico de neumonía no siempre es sencillo<sup>14-16</sup>. Así mismo, la neumonía puede estar asociada al SDRA<sup>17</sup>; hoy en día para poder diagnosticar y tratar en una unidad de cuidados intensivos o servicios de urgencias el padecimiento en cuestión se ha utilizado eficazmente el llamado protocolo BLUE, que utiliza como herramienta principal el USP<sup>14,18,19</sup>. En recientes publicaciones de hallazgos claves en el USP para orientar al diagnóstico de neumonía por COVID-19 se ha encontrado que los pacientes presentan lesiones en el campo pulmonar posterior e inferior, además de alteración en la línea pleural y presencia de patrón B en las zonas pulmonares estudiadas<sup>17,20-22</sup>.

## Pregunta de la revisión

¿El USP tiene utilidad en el abordaje diagnóstico de pacientes con enfermedad respiratoria aguda por COVID-19?

## Material y métodos

En esta revisión se realizó una búsqueda sistemática en las bases: PubMed, Europe PMC, Epistemonikos y Scopus utilizando las palabras clave en inglés y español: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, 2019 nCov y ultrasonido (sonografía y ecografía) pulmonar, con los operadores booleanos AND y OR respectivamente; se descartaron estudios en modelos anatómicos, animales, pacientes pediátricos y embarazadas con el booleano NOT. Con lo anterior se localizaron artículos en inglés o español, Open Access (gratuitos) o con acceso mediante la Biblioteca Médica Digital (<http://www.fac-med.unam.mx/bmd/>) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, mismos que se filtraron con las herramientas de búsqueda avanzada para eliminar aquellos que no contaran con resumen completo, así como revisiones bibliográficas, cartas científicas, cartas al editor, reportes de caso y puntos de vista. Por la poca información disponible, se incluyeron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, estudios de casos y controles y cohortes. Con lo anterior, los investigadores revisaron los títulos para eliminar artículos que no cumplieran con el objetivo de la revisión; de los títulos elegibles, se revisaron los resúmenes para eliminar los artículos que no cumplieran con el objetivo de la revisión.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) del proceso de selección de los estudios encontrados, eliminados e incluidos en el estudio.

## Resultados

Se realizó la búsqueda según lo previsto en la metodología, se identificaron 2,318 estudios. Después de eliminar estudios duplicados, no realizados en humanos, sin controles, sin resumen disponible ni texto completo en español o inglés, se seleccionaron 15 publicaciones (Fig. 1), de las cuales se extrajo la información de la tabla 17,8,20-32, donde se describe el número de pacientes, el comparador (radiografía y/o tomografía computarizada [TC] de tórax) y los hallazgos principales de cada estudio (Figs. 2 y 3).

## Discusión

El USP es una herramienta útil en un servicio de urgencias, gracias a la fácil adquisición de imágenes pleuro-pulmonares que generan información para ayudar al diagnóstico, a la toma de decisiones clínicas y el manejo de insuficiencia respiratoria y lesión pulmonar en pacientes con SARS-CoV-2. Esto se ve poco a poco mejorado por el establecimiento de las

características ultrasonográficas de las lesiones pulmonares durante la progresión y recuperación de la enfermedad en cuestión<sup>33</sup>. En el USP se encuentran irregularidades (fractura, interrupción, desniveles y engrosamiento) en la línea pleural, líneas B y patrón B, causados por inflamación y ocupación alveolo-intersticial<sup>34</sup>. Puede ser de utilidad para la detección de pequeñas consolidaciones, de difícil visualización por radiografía de tórax, particularmente cuando el USP se realiza de forma seriada<sup>35</sup>.

En esta revisión sistemática fueron seleccionadas publicaciones donde se comparó el ultrasonido frente a otro método diagnóstico en estudios que incluyeron a 529 pacientes. Evans, Zieleskiewicz y Tan señalan en sus estudios que el USP puede ser una alternativa viable para el diagnóstico y la monitorización de la COVID-19, en comparación con la radiografía de tórax, por contar con potencial para mantener una exposición mínima al personal y pacientes al eliminar la necesidad de transporte del paciente, así como evitar la necesidad de radiación

**Tabla 1.** Resumen de los resultados por estudio, se enlista autor (año), número de pacientes, comparador, desenlace y conclusión de cada publicación

Autor, año	Tipo de estudio	Pacientes	Comparados	Desenlace	Conclusión
Tan, et al., 2020 <sup>7</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	12	USP vs. radiografía y TC	El USP mostró engrosamiento pleural, línea pleural discontinua, línea B parcialmente difusa, signo de cascada. Las diferencias de las características ultrasónicas, incluido el rango de lesión, los signos pulmonares y las complicaciones relacionadas con la neumonía entre el USP y la radiografía fueron estadísticamente significativas	El USP es una opción efectiva para la evaluación de anomalías pulmonares durante la epidemia de COVID-19
Cho, et al., 2020 <sup>8</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	6	USP vs. radiografía	El USP detectó hallazgos anormales tempranos de líneas B representativas en un paciente con una radiografía de tórax normal	El USP es superior que la radiografía de tórax para el diagnóstico de alteraciones asociadas a la COVID-19
Evans, et al., 2020 <sup>20</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	21	USP vs. radiografía	El USP mostró datos tempranos de cambios pleurales y líneas o perfil B; la radiografía no revela datos pleurales tempranos	El USP es superior a la radiografía en casos leves y moderados, así como herramienta de pronóstico
Guarracino, et al., 2020 <sup>21</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	28	USP vs. radiografía y TC	El USP mostró signos de «cascada» y «haz de luz» sugestivos de neumonía en pacientes con COVID-19; la radiografía fue inferior, mientras que la TC no reveló cambios pleurales relevantes	El USP puede ayudar al diagnóstico de la neumonía por COVID-19, superior a la radiografía y TC en los cambios tempranos
Chen, et al., 2020 <sup>22</sup>	Reporte prospectivo	51	TC vs. USP	El USP se consideró un patrón B, línea pleural irregular y consolidaciones subpleurales. Los cambios pleurales no fueron visibles por TC	El USP es equiparable a la TC para detectar alteraciones del parénquima pulmonar en pacientes con COVID-19
Zielaskiewicz, et al., 2020 <sup>23</sup>	Observacional multicéntrico	100	USP vs. radiografía	El USP se asoció significativamente con la gravedad de la neumonía evaluada por la imagen de tórax y las características clínicas	El USP puede predecir la severidad de la neumonía
Kulkarni, et al., 2020 <sup>24</sup>	Reporte prospectivo, abierto antes y después	2	USP vs. radiografía	El USP mostró engrosamiento e interrupción pleural, que no se aprecia por radiografía	El USP tiene alta sensibilidad para las manifestaciones pulmonares de COVID-19, como SDRA y consolidación
Bonadia, et al., 2020 <sup>25</sup>	Reporte prospectivo	96	USP vs. radiografía	El USP es capaz de detectar la neumonía por COVID-19 y predecir, durante la primera evaluación pacientes en riesgo de ingreso en unidad de cuidados intensivos y muerte	El USP torácico puede ser una herramienta para predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19; es superior a la radiografía para establecer diagnóstico y pronóstico
Convissar, et al., 2020 <sup>26</sup>	Reporte prospectivo, abierto, antes y después	43	USP vs. radiografía	El USP mostró lesiones en el campo pulmonar posterior e inferior, líneas B, líneas pleurales distorsionadas, consolidaciones pulmonares subpleurales y broncogramas aéreos	La TC puede ser inferior al USP para detectar lesiones y derrames periféricos más pequeños en pacientes con COVID-19

(Continúa)

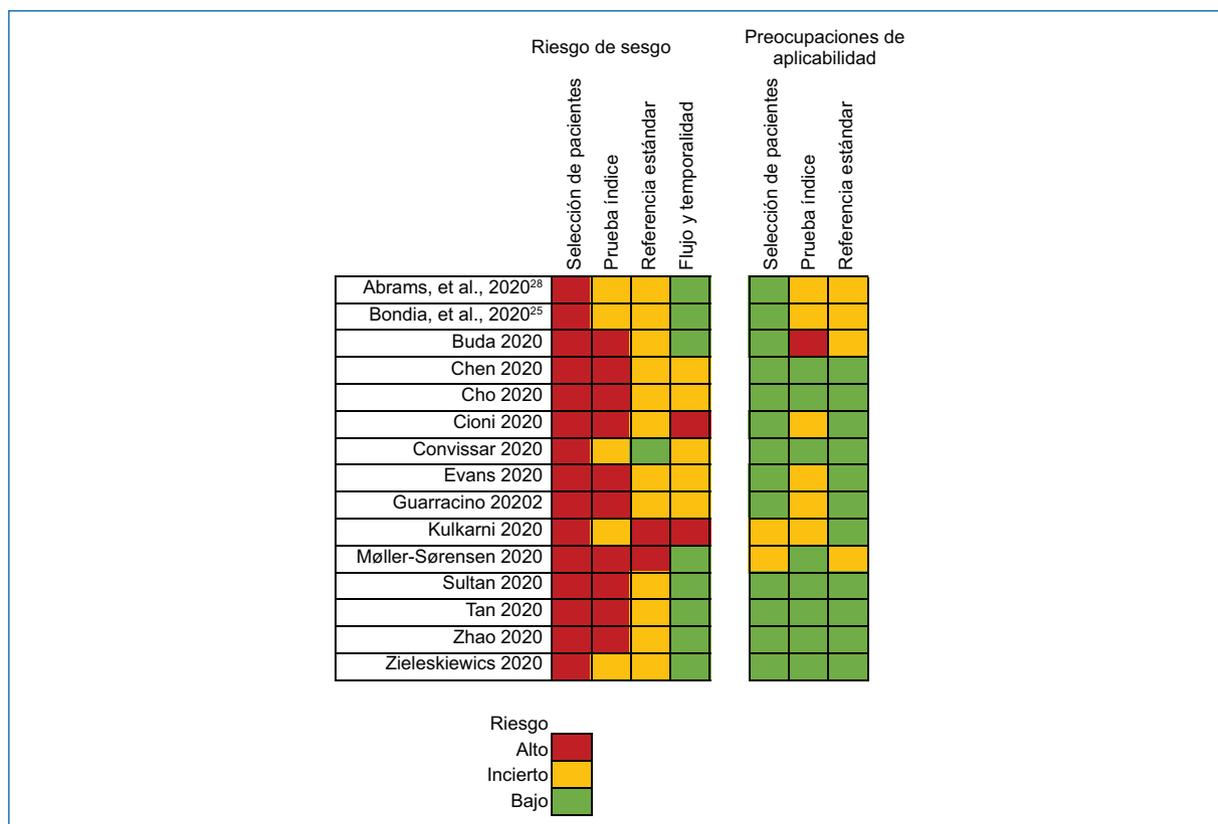
**Tabla 1.** Resumen de los resultados por estudio, se enlista autor (año), número de pacientes, comparador, desenlace y conclusión de cada publicación (*Continuación*)

Autor, año	Tipo de estudio	Pacientes	Comparados	Desenlace	Conclusión
Buda, et al., 2020 <sup>27</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	4	USP vs. radiografía	El USP mostró datos sugestivos de neumonía intersticial, mientras que la radiografía no era un diferenciador por imagen	El USP muestra datos tempranos y puede ayudar a la toma de decisiones
Abrams, et al., 2020 <sup>28</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	42	USP vs. radiografía	El USP seriado mostró progresión de la COVID-19 es el parénquima pulmonar, líneas B dispersas, a las líneas B confluyentes con consolidación; estos hallazgos no fueron evaluable por radiografía	El USP es superior en el diagnóstico de casos leves y moderados que no tienen cambios por radiografía
Sultan, et al., 2020 <sup>29</sup>	Reporte prospectivo y series de casos	69	USP vs. radiografía	El USP mostró que los patrones comunes observados son bilaterales, predominio posterobasal y múltiples líneas B que van desde focal a difusa	El USP supera a la radiografía de tórax en el diagnóstico de afección pleural y del parénquima pulmonar en COVID-19
Zhao, et al., 2020 <sup>30</sup>	Estudio de corte transversal, observacional prospectivo	35	USP vs. TC	El USP mostró abundantes líneas B, patrones de consolidación y derrame pleural, mientras que la TC mostró vidrio despolido, consolidaciones y derrame pleural	Los hallazgos de COVID-19 a nivel pulmonar por USP y TC son equiparables, el USP puede ser una herramienta para el diagnóstico a la cabecera del paciente
Cioni, et al., 2020 <sup>31</sup>	Reporte de caso prospectivo	10	USP vs. radiografía	El USP fue capaz de reconocer signos de afectación pulmonar inicial incluso en pacientes con enfermedad leve, mostrando líneas B no confusas esporádicas, consolidaciones subpleurales poco frecuentes y engrosamiento pleural esporádico; la radiografía no mostró datos tempranos	El USP es superior a la radiografía para definir el daño pulmonar
Møller-Sørensen, et al., 2020 <sup>32</sup>	Observacional multicéntrico	10	USP vs. radiografía	El USP mostró cambios periféricos en el tejido pulmonar, los cambios severos fueron consolidaciones y una línea pleural engrosada. Las líneas B eran multifocales o confluyentes; la radiografía no muestra cambios pleurales ni muy periféricos	Usando una puntuación para los cambios pulmonares, el USP se puede usar para distinguir a los pacientes con mejoría de la función pulmonar de los pacientes con función pulmonar estacionaria o deteriorada

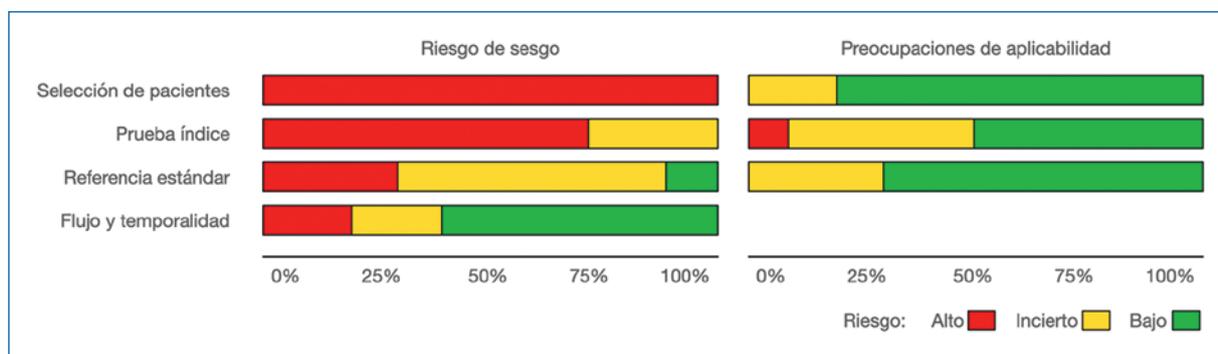
USP: ultrasonido pulmonar; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; TC: tomografía computarizada; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

a gran escala; encontraron imágenes ultrasonográficas de pacientes con SARS-CoV-2 donde el 86% mostraron opacidad de vidrio esmerilado, el 76% distribución bilateral y el 33% distribución periférica<sup>7,20,23</sup>. Smith observó que el uso de radiografías de tórax portátiles también plantea el problema de la contaminación, a menos que se reserve una máquina dedicada para las áreas de reconversión<sup>36</sup>, sin embargo, la misma limitación se presenta en el equipo de ultrasonido y TC. Varios autores concluyen

que la radiografía de tórax se correlaciona poco con el cuadro clínico cuando se compara con el USP<sup>21,22,24,25,37</sup>. Chen estudió a 51 pacientes comparando el USP con la radiografía de tórax y demostró poca correlación entre la especificidad de ambas técnicas de imagen para la detección de COVID-19, también encontró que los hallazgos radiológicos compatibles con COVID-19 estuvieron presentes en 37 pacientes (72.5%) en la TC y 40 pacientes (78.4%), con sensibilidad del 100.0%, especificidad del 78.6%,



**Figura 2.** Gráfica de la calidad metodológica de los estudios incluidos.



**Figura 3.** Resumen de la calidad metodológica de los estudios incluidos.

valor predictivo positivo del 92.5% y negativo del 100.0% para el USP, mostrando alta correlación entre los hallazgos y anomalías asociadas a este virus utilizando ambas técnicas<sup>22</sup>. Cho concluyó que, aunque la TC de tórax es un método útil para diagnosticar COVID-19, sin embargo, el riesgo de contagio y la exposición a la radiación han obstaculizado el uso sistemático de las modalidades de diagnóstico como la TC<sup>8</sup>.

### Fortalezas y limitaciones

Se trató de una revisión sistemática de la utilidad del USP, un estudio que aún no es un estándar de atención y del que se cuenta con poca información en comparación a otros métodos de imagen torácica; además relacionado con una enfermedad nueva, con manifestaciones pleuropulmonares variadas. Existen pocas publicaciones, escasas revisiones sistemáticas (la

mayoría solo incluyen reportes de caso, series de casos y pequeñas cohortes), por lo que los autores consideramos que la evidencia, resultados y conclusiones pueden cambiar con el tiempo y el incremento de las publicaciones relacionadas con el tema. Se asume que los autores de los diferentes trabajos revisados tienen adecuado entrenamiento y praxia en la realización del USP, pero solo algunos trabajos reportaron el tipo de transductor, configuración del *software* y la técnica de rastreo con el transductor, lo que puede explicar los diferentes hallazgos entre los centros.

## Conclusiones

El USP es una herramienta útil para el diagnóstico de COVID-19. Puede brindar otros datos relevantes para establecer diagnósticos diferenciales y pautas de manejo, y puede realizarse de forma seriada a la cabecera del paciente, lo que ayuda al seguimiento, reduce la exposición del personal, traslado y radiación, cuando se compara frente a la radiografía de tórax y la TC.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2020 [acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAlaIqobChMloPeYp6r-7AIVC-tvACh1ulgU0EAAYASAAEgL87PD\\_BwE](https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAlaIqobChMloPeYp6r-7AIVC-tvACh1ulgU0EAAYASAAEgL87PD_BwE)
- Coronavirus COVID19. Comunicado Técnico Diario [Internet]. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología; 2020 [acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>
- Todo sobre el COVID-19 [Internet]. México: Gobierno de México, Secretaría de Salud; 2020 [acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/>
- Duclos G, Lopez A, Leone M, Zieleskiewicz L. "No dose" lung ultrasound correlation with "low dose" CT scan for early diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1103-4.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):586-90.
- Yasukawa K, Minami T. Point-of-care lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia. *AM J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1198-202.
- Tan G, Lian X, Zhu Z, Wang Z, Huang F, Bachelor YZ, et al. Use of lung ultrasound to differentiate COVID-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(1):2651-8.
- Cho YJ, Song KH, Lee Y, Yoon JH, Park JY, Jung J, et al. Lung ultrasound for early diagnosis and severity assessment of pneumonia in patients with coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2020;35(4):771-81.
- Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):276-81.
- Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients: An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med.* 2004;30(8):1579-85.
- Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE protocol. 2008;134(1):117-25.
- Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, López-Milena G. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva.* 2010;34(9):620-8.
- Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh JA. Antibiotic therapy and 48-hour mortality for patients with pneumonia. *Am J Med.* 2006;119(10):859-64.
- Vignon P, Repessé X, Vieillard-baron A, Maury E. Critical care ultrasonography in acute respiratory failure. *Crit Care.* 2016;20(1):228.
- Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med.* 2018;11(1):8.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *N Eng J Med.* 2007;357(22):2277-84.
- Liu X, Lian R, Tao Y, Gu C, Zhang G. Lung ultrasonography: an effective way to diagnose community-acquired pneumonia. *Emerg Med J.* 2015;32(6):433-8.
- Lichtenstein DA, Mezière GA. The BLUE-points: three standardized points used in the BLUE-protocol for ultrasound assessment of the lung in acute respiratory failure. *Crit Ultrasound J.* 2011;3:109-10.
- Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest.* 2015;147(6):1659-70.
- Evans KD, Yang Q, Liu Y, Ye R, Peng C. Sonography of the lungs: Diagnosis and surveillance of patients with COVID-19. *J Diagnostic Med Sonogr.* 2020;36:370-6.
- Guarracino F, Vertugno L, Forfori F, Corradi F, Orso D, Bertini P, et al. Lung, heart, vascular, and diaphragm ultrasound examination of COVID-19 patients: a comprehensive approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Jun 11;S1053-0770(20)30519-X. doi: 10.1053/j.jvca.2020.06.013. Online ahead of print.
- Chen YT, Martí de García M, Díez-Tazcoán A, Alonso-González R, Agudo-Fernández S, Parra-Gordo ML, et al. Correlation between chest computed tomography and lung ultrasonography in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(11):2918-26.
- Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, Taguet C, Mohammedi N, Boucekine M, et al. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1707-13.
- Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol.* 2020;75(9):710e1-710e4.
- Bonadia N, Carnicelli A, Piano A, Buonsenso D, Gilardi E, Kadhim C, et al. Lung ultrasound findings are associated with mortality and need of intensive care admission in COVID-19 patients evaluated in the Emergency Department. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(11):2927-37.
- Convissar D, Gibson LE, Berra L, Bittner EA, Chang MG. Application of lung ultrasound during the coronavirus disease 2019 pandemic: A narrative review. *Anesth Analg.* 2020;131(2):345-50.
- Buda N, Segura-Grau E, Cylwik J, Wełnicki M. Lung ultrasound in the diagnosis of COVID-19 infection - A case series and review of the literature. *Adv Med Sci.* 2020;65(2):378-85.
- Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-care ultrasound in the evaluation of COVID-19. *J Emerg Med.* 2020;59(3):403-8.
- Sultan LR, Sehgal CM. A review of early experience in lung ultrasound in the diagnosis and management of Covid-19. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(9):2530-45.
- Zhao L, Yu K, Zhao Q, Tian R, Xie H, Xie J, et al. Lung ultrasound score in evaluating the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(11):2938-44.
- Cioni G, Bellandi G, Bertolini S, Betti G, Bialek W, Fedeli A, et al. A multisystem approach by bed-side ultrasound in patients with COVID-19 infection: a case series. *Ital J Med.* 2020;2020;14:106-11.

32. Møller-Sørensen H, Gjedsted J, Jørgensen VL, Lindskov Hansen K. COVID-19 assessment with bedside lung ultrasound in a population of intensive care patients treated with mechanical ventilation and ECMO. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(7):447.
33. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel Coronavirus pneumonia (COVID-19) [Internet]. SSRN; 2020 [acceso 10 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://poseidon01.ssrn.com/delivery.php?ID=868\\_103003064114115123102069075097092060\\_0703701005302510007208502602910007100102310806304303506033044107115028093091091107003057048087011059012087115121009108909806006608707410700501903109908311610610702208502811012124127066115108107071100105100002&EXT=pdf&INDEX=TRUE](https://poseidon01.ssrn.com/delivery.php?ID=868_103003064114115123102069075097092060_0703701005302510007208502602910007100102310806304303506033044107115028093091091107003057048087011059012087115121009108909806006608707410700501903109908311610610702208502811012124127066115108107071100105100002&EXT=pdf&INDEX=TRUE)
34. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849-50.
35. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2020 [acceso: 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>
36. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 - a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1096-104.
37. Fraile Gutiérrez V, Ayuela Azcárate JM, Pérez-Torres D, Zapata L, Rodríguez Yakushev A, Ochagaía A. Ecografía en el manejo del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19): una revisión narrativa. *Med Intensiva*. 2020;44(9):551-65.

## Factores de riesgo asociados a hipoacusia neonatal en pacientes del cunero fisiológico

### *Risk factors associated with neonatal hearing loss in patients in the physiological nursery*

Jonathan A. Ponce-Castell<sup>1,2\*</sup>, Carolina Carreto-Espinosa<sup>1,2</sup>, Jose Iglesias-Leboreiro<sup>3,4</sup>, Isabel Bernardez-Zapata<sup>3</sup>, Désirée Vidaña-Pérez<sup>5</sup>, Rubén Martínez-Casanova<sup>3</sup> y Héctor L.G. Macías-Villa<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Español de México; <sup>2</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle México; <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Departamento de Neonatología, Hospital Español de México; <sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; <sup>5</sup>Ciencias de la Salud Reproductiva, Instituto Nacional de Salud Pública; <sup>6</sup>Departamento de Pediatría-Nefrología, Centro de Diagnóstico Ángeles. Ciudad de México, México

#### Resumen

**Antecedentes:** La hipoacusia es una alteración física que en caso de no ser detectada a tiempo y de manera correcta causa afectaciones en lenguaje, habla y rendimiento escolar. En México se estima que cada año nacen entre 2,000 y 6,000 niños con sordera congénita y que 3 de cada 1,000 recién nacidos presenta hipoacusia. **Objetivo:** El objetivo del estudio fue analizar a los recién nacidos pretérmino tardío y de término mediante potenciales evocados auditivos de tallo cerebral como tamiz auditivo e identificar los factores de riesgo asociados a hipoacusia neonatal. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal recopilando un total de 2,418 tamices auditivos del 1 de agosto de 2017 al 31 de mayo de 2019. Se hicieron análisis descriptivos de la población de estudio evaluando sus características y se realizaron coeficientes de correlación. Para el análisis inferencial se corrieron modelos de regresión logística con la variable de presentar problemas auditivos como variable dependiente ajustados por sexo, semanas de gestación, tipo de parto, edad materna, índice de masa corporal (IMC) de la madre, comorbilidades de la madre e infección materna durante el embarazo. **Resultados:** Se encontró que pacientes con mayor edad gestacional tienen un 81% menor probabilidad de desarrollar hipoacusia (odds ratio [OR]: 0.19;  $p = 0.005$ ). También encontramos que a mayor IMC materno el riesgo de presentar alteración auditiva incrementa 10 veces más (OR: 10.36;  $p = 0.025$ ). **Conclusiones:** Es necesario llevar estudios diseñados específicamente para la evaluación de factores de riesgo de hipoacusia para poder prevenir y tratar a tiempo esta afección.

**Palabras clave:** Hipoacusia. Recién nacidos. Factores de riesgo.

#### Abstract

**Background:** Hearing loss is a physical alteration that, if is not detected on time and correctly, causes effects on language, speech and school performance. In Mexico, it is estimated that every year between 2,000 and 6,000 children are born with congenital deafness and that 3 of every 1,000 newborns have hearing loss. **Objective:** The main purpose of the study was to analyze late preterm and term newborns using brainstem auditory evoked potentials as an auditory screen and to identify risk factors associated with neonatal hearing loss. **Material and methods:** We performed a cross sectional study, collecting a total of 2,418 hearing screens from August 1, 2017 to May 31, 2019. Descriptive analysis of the study population was

#### Correspondencia:

\*Jonathan A. Ponce-Castell

E-mail: dr.jonathan.ponce@gmail.com

Fecha de recepción: 08-02-2021

Fecha de aceptación: 03-03-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000005

Disponible en internet: 13-09-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):130-135

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

performed evaluating its characteristics, as well as correlation coefficients. For the inferential analysis, logistic regression models were performed with the variable of having hearing problems as the dependent variable adjusted for sex, gestational age, type of delivery, maternal age, mother's BMI, mother's comorbidities, and maternal infection during pregnancy. **Results:** We found that patients with a higher gestational age have 81% lower probability to develop hearing loss (OR 0.19,  $p$ -value = 0.005). We also found that a higher maternal BMI increases 10 times the risk of presenting hearing problems (OR 10.36,  $p$ -value = 0.025). **Conclusions:** It is necessary to make studies specifically designed for the evaluation of risk factors related to hearing loss to prevent and treat this condition on time.

**Key words:** Hearing loss. Newborn. Risk factors.

## Introducción

La hipoacusia es una alteración física que en caso de no ser detectada a tiempo y de manera correcta causa afectaciones en lenguaje, habla y rendimiento escolar. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la pérdida de la audición afecta al menos a 360 millones de personas en el mundo, de los cuales aproximadamente 32 millones son niños<sup>1</sup>. En México se estima que cada año nacen entre 2,000 y 6,000 niños con sordera congénita<sup>2</sup> y que 3 de cada 1,000 neonatos presenta hipoacusia; esto se puede elevar hasta 4 de cada 1,000 cuando existen factores de riesgo<sup>2</sup>.

Alrededor del 60% de las causas de hipoacusia en la niñez son prevenibles<sup>1</sup>. El 31% de las causas son infecciosas, el 17% están relacionadas con el parto y periodo prenatal, y el 4% con medicamentos ototóxicos<sup>1</sup>. Además, un gran porcentaje de la hipoacusia se considera de origen hereditario<sup>2</sup>. Otros factores de riesgo incluyen infección intrauterina y prematuridad<sup>1</sup>.

En la actualidad existen dos métodos usados como tamizaje para la detección de alteraciones en la audición: el primero son las emisiones otoacústicas (EOA) y el segundo los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC)<sup>3</sup>. Los PEATC han demostrado superioridad, ya que evalúan un trayecto más largo, lo que permite la identificación de alteraciones más profundas. Son capaces de diferenciar entre sordera de conducción, sordera neurosensorial o neurológica; o una lesión en la vía auditiva dentro del tallo cerebral<sup>4</sup>. Debido a esto, nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar a todos los niños recién nacidos con el método de PEATC como estudio de inicio, con la finalidad de describir los casos de posible afectación auditiva que se presentan en el periodo neonatal y analizar posibles factores de riesgo involucrados para el desarrollo de hipoacusia neonatal. Actualmente son pocos los estudios que evalúan los factores de riesgo asociados en recién nacidos pretérmino tardío y de término y en todos los estudios solo se documenta el uso de EOA como método de detección oportuna, se reserva el uso

de PEATC para pacientes que no pasaron de manera satisfactoria las primeras etapas de evaluación auditiva.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal que recopiló información de 2,434 tamices auditivos del 1 de agosto de 2017 al 31 de mayo de 2019. Los tamices fueron realizados a pacientes pretérmino tardío y de término en el cunero fisiológico del Hospital Español de México. Se usó la base de datos de la empresa Audi-k, que es la encargada de realizar los estudios de tamizaje en el hospital. Se incluyeron todos los pacientes vivos que nacieron dentro del Hospital Español, que tuvieron estancia en el cunero fisiológico, obtenidos por cesárea o parto natural y que tuvieran información completa de las variables, dando como muestra final un total de 2,418 recién nacidos. La medición del índice de masa corporal (IMC) se basó en el peso previo y durante el embarazo. Se llevaron a cabo análisis descriptivos de la población de estudio para evaluar sus características y se realizaron coeficientes de correlación. Para el análisis inferencial, se corrieron modelos de regresión logística con la variable de presentar problemas de audición como variable dependiente ajustados por sexo, semanas de gestación, tipo de parto, edad materna, IMC de la madre, comorbilidades de la madre e infección materna durante el parto. Todos los análisis se realizaron en STATA 14.2.

## Tamizaje

El tamizaje en los recién nacidos se realizó utilizando el sistema Smart Screener Plus 2 con el *software* Smart USBlite. Este sistema evalúa los componentes cocleares y neurológicos en una sola prueba, además de evaluar simultáneamente ambos oídos<sup>5</sup>. El protocolo utilizado consta de tres etapas. En las dos primeras se realizan pruebas con el Smart Screener Plus 2,

y en caso de no sea adecuada se pasa a la tercera etapa realizando PEATC de 7 a 15 días después. En caso de no pasar el examen se da referencia al servicio de audiología.

En la tercera etapa se solicita estudio de EOA para verificar el estado de la cóclea y además se realiza un estudio genético de la audición que investiga 15 factores genéticos y ambientales que causan pérdida auditiva hereditaria analizando los factores de mutaciones genéticas, paneles mitocondriales y detección de ADN para citomegalovirus.

## Variables

La base de datos recogió variables del recién nacido y de características de la madre. Para los recién nacidos se contó con la variable categórica de sexo (femenino y masculino). Las semanas de gestación era una variable continua que categorizamos en pretérmino tardío (34 a 36.6 semanas) y productos de término (37 a 41.6 semanas). El tipo de obtención fue categorizado como parto y cesárea. La edad de la madre era una variable continua que categorizamos como madres menores de 35 y 35 o más años. El IMC materno fue categorizado como peso normal y exceso de peso. Además, se construyó una variable dicotómica de problemas de audición, la variable fue categorizada como sí/no, de acuerdo con la presencia o ausencia de problemas auditivos. Se recolectó información acerca de comorbilidades maternas como diabetes gestacional, hipertiroidismo e hipertensión, para la que se construyó una variable categórica: si presentó o no presentó comorbilidades. Por último, se preguntó si la madre sufrió algún tipo de infección durante el embarazo. El presente estudio estuvo exento de revisión por parte del comité de ética debido a que fue un análisis secundario de una base de datos y la base no contaba con información que permitiera identificar a los pacientes.

## Resultados

Se estudió un grupo de 2,418 recién nacidos vivos, los cuales fueron evaluados para el tamiz auditivo neonatal con PEATC. La [tabla 1](#) muestra las características de los recién nacidos y sus madres (n = 2,418). La muestra de recién nacidos tuvo una distribución equitativa de sexo (49.9% femenino y 50.1% masculino), con una media de 38 semanas de gestación y un 88.4% fueron de término. El 78.5% fueron obtenidos mediante cesárea. Durante el embarazo, el 50% de las madres presentaron sobrepeso (50.2%), seguidas por

**Tabla 1.** Descripción de las características de la población (n = 2,418)

Características del recién nacido	
Sexo, %	
Femenino	1,206 (49.9%)
Masculino	1,212 (50.1%)
Semanas de gestación, m ± DS	38 ± 1.2
Semanas de gestación, %	
Pretérmino tardío	266 (11.0%)
Término	2,152 (89.0%)
Tipo de nacimiento, %	
Cesárea	1,897 (78.5%)
Parto natural	521 (21.5%)
Características maternas	
Edad materna, m ± DS	33.8 ± 3.9
IMC, %	
Normal	1,087 (44.9%)
Sobrepeso	1,212 (50.2%)
Obesidad	119 (4.9%)
Comorbilidades* n, %	
No	1,053 (43.5%)
Sí	1,365 (56.5%)
Infección materna, n, %	
No	1,975 (81.7%)
Sí	443 (18.3%)

\*Comorbilidades: diabetes gestacional, hipertensión e hipotiroidismo.  
m: media; DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

un 44.9% de madres con peso normal y solo el 5% de ellas con obesidad. El 56% de la muestra de las madres presentaron comorbilidades como diabetes gestacional, hipertensión e hipertiroidismo, por otro lado, únicamente el 18% de ellas presentó infección materna durante el embarazo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la distribución de las calificaciones finales del tamiz auditivo con respecto a la distribución del sexo de los recién nacidos, el tipo de parto, ni en las comorbilidades ni infección materna. Sin embargo, las semanas de gestación, el IMC materno y la edad materna mostraron diferencias significativas (valor p: 0.10, 0.025 y 0.018, respectivamente) ([Tabla 2](#)). Encontramos que los recién nacidos del sexo masculino tienen un 81% mayor probabilidad de tener un resultado de PEATC no satisfactorio. Además, observamos que los recién nacidos a término tienen un 81% menor probabilidad de tener un mal resultado de PEATC. Los recién nacidos de madres con sobrepeso u obesidad mostraron 10 veces mayor probabilidad de obtener un resultado negativo en su PEATC, siendo

**Tabla 2.** Distribución de la muestra con respecto a la calificación final según los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) del tamiz auditivo

	Calificación final				
	Pasa tamiz	Presunto positivo	Tamiz incompleto	Protocolo en proceso	valor p*
Sexo					
Femenino	1,201	1	1	4	0.877
Masculino	1,204	1	1	6	
Semanas de gestación					
Pretérmino tardío	261	0	0	5	0.008
Término	2,144	1	1	5	
Tipo de parto					
Parto natural	519	0	1	1	0.552
Cesárea	1,886	1	1	9	
IMC materno					
Normal	1,086	0	0	1	0.025
Sobrepeso y obesidad	1,319	1	2	9	
Comorbilidades†					
Sin comorbilidades	1,049	0	0	4	0.718
Con comorbilidades	1,356	1	2	6	
Infección materna					
Sin infección	1,964	1	2	8	0.875
Con infección	441	0	0	2	
Edad materna					
< 35	1,337	0	0	9	0.018
≥ 35	894	1	2	1	

\*Prueba exacta de Fisher.

†Comorbilidades: diabetes gestacional, hipertensión e hipotiroidismo.

IMC: índice de masa corporal.

estadísticamente significativo. Aquellos recién nacidos con madres que presentaron comorbilidades durante el embarazo como diabetes gestacional, hipertensión e hipotiroidismo, así como las madres que presentaron infección materna durante el embarazo, tuvieron un 96 y 49% mayor probabilidad de presentar resultados negativos en el PEATC, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 3).

## Discusión

El objetivo del estudio fue analizar a todos los recién nacidos pretérmino tardío y de término que fueron evaluados con PEATC como estudio de primera elección para el tamiz auditivo neonatal e identificar los factores de riesgo que están involucrados para el desarrollo de hipoacusia neonatal. Encontramos que los recién nacidos de término tuvieron significativamente un 81% menor probabilidad de desarrollar hipoacusia ( $p = 0.005$ ). Este resultado es consistente con otros estudios que describen que la población más afectada

son los pacientes prematuros y con factores de riesgo como infecciones, hiperbilirrubinemia y peso bajo al nacer. A pesar de que nuestro estudio no incluyó recién nacidos prematuros, es relevante observar que incluso en pretérmino las semanas de gestación juegan un papel importante en el desarrollo de alteraciones auditivas. Se ha observado que en pacientes menores de 37 semanas de gestación aumenta el riesgo de hipoacusia y más si el recién nacido tuvo bajo peso al nacer<sup>6</sup>.

Las madres que tenían un IMC elevado (sobrepeso u obesidad) tuvieron 10 veces más riesgo de tener hijos con hipoacusia, comparadas con aquellas que tuvieron un IMC normal ( $p = 0.025$ ). Hasta donde sabemos no existen artículos que hayan explorado esta asociación en neonatos. Estudios realizados en población adolescente y adulta han encontrado que la obesidad podría tener influencia sobre la vía auditiva para generar hipoacusia, mediante la potencial alteración de la microvasculatura coclear<sup>7</sup>. Otro mecanismo biológico podría ser debido al incremento de ácidos grasos y triglicéridos

**Tabla 3.** Regresión logística de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) y los factores asociados

Variable	OR (IC 95%)	valor p
Sexo		
Femenino	REF	
Masculino	1.81 (0.58-5.62)	0.304
Semanas de gestación		
Pretérmino tardío	REF	
Término	0.19 (0.06-0.68)	0.005
Tipo de obtención		
Cesárea	REF	
Parto natural	1.01 (0.21-4.74)	0.995
IMC materno		
Normal	REF	
Sobrepeso y obesidad	10.36 (1.31-80.36)	0.025
Comorbilidades*		
Sin comorbilidades	REF	
Con comorbilidades	1.96 (0.42-9.20)	0.393
Infección materna		
Sin infección	REF	
Con infección	1.49 (0.21-10.79)	0.687
Edad materna		
< 35	REF	
≥ 35	0.69 (0.21-2.28)	0.549

\*Comorbilidades: diabetes gestacional, hipertensión e hipotiroidismo.  
OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal;  
REF: valor de referencia.

que generan estrés oxidativo y radicales libres que pueden alterar las estructuras auditivas<sup>8</sup>. Es posible que estos mecanismos puedan explicar parte de la relación encontrada en los neonatos, sin embargo, se necesitan mayores estudios para poder evaluar la asociación entre IMC materno elevado y la hipoacusia.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre comorbilidades como diabetes gestacional, hipertensión gestacional e hipotiroidismo y la hipoacusia. Estos resultados contrastan con la literatura, ya que las enfermedades como hipertensión y diabetes *mellitus* se consideran factores de riesgo para el desarrollo de hipoacusia neonatal<sup>9,10</sup>. La falta de asociación podría ser explicada porque la mayor parte de nuestra población, a pesar de presentar comorbilidades, son pacientes que se encuentran con adecuado control y un buen seguimiento prenatal, esto puede generar una disminución en las consecuencias de las comorbilidades impidiendo afectar al producto.

Existen diversas limitaciones que deben de ser mencionadas. Primero, no contamos con información de variables relevantes como peso al nacer. Sin embargo,

este estudio fue realizado en pacientes de término, lo que es una ventaja, ya que la mayor parte de la investigación de hipoacusia existente es en pacientes pretérmino<sup>11,12,13</sup>. Segundo, tuvimos poca variabilidad muestral, ya que solo contamos con pacientes recién nacidos del cunero fisiológico. Sin embargo, este estudio fue realizado utilizando los PEATC como método de medición, que han tenido una mejor viabilidad como estudio de tamizaje auditivo de primera elección<sup>8</sup>. Tercero, nuestros resultados no son generalizables a la población en general, sin embargo, podrían extrapolarse a poblaciones con características similares. Por último, debido a la naturaleza propia de los estudios transversales no podemos establecer causalidad entre el IMC elevado de la madre y la hipoacusia en el recién nacido, ni podemos descartar que exista confusión residual. Sin embargo, este resultado merece ser explorado debido a que la población femenina mexicana tiene una prevalencia combinada de más del 27% de sobrepeso y obesidad<sup>14</sup>, y este podría ser un factor importante para el desarrollo de diversas enfermedades y afecciones, entre ellas la hipoacusia neonatal.

## Conclusiones

Los resultados de este estudio son novedosos, ya que se encontró que hay mayor riesgo de desarrollar hipoacusia en pacientes pretérmino tardío; otro resultado importante fue el aumento de riesgo en madres con IMC elevado. Se estima que en nuestro país la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de edad reproductiva es del 13.2 y 14.1%, respectivamente<sup>14</sup>. Estas comorbilidades pueden traer consecuencias físicas en el desarrollo de los recién nacidos. Es necesario llevar a cabo estudios diseñados específicamente para la evaluación de factores de riesgo de hipoacusia para poder prevenir y tratar a tiempo esta afección.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades del Hospital Español de México, Programa Integral de Tamiz Metabólico e Intervención Temprana (Támi-K) y a la Universidad la Salle por las facilidades para poder llevar a cabo esta investigación.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses en este estudio.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Pérdida de audición en la niñez [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/topics/deafness/WHD.pdf>
2. González-Amaro C, Reyna-Barrientos M, Hernández-Sierra F, Suárez-Llanas B, Torres-Carreón F, Escalante-Padrón F. Hipoacusia en neonatos de alto riesgo. *Pediatr de Mex.* 2013;15(3):80-3.
3. Rado-Triveño J, Alen-Ayca J. Evaluación de las otoemisiones acústicas en relación a los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en niños. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(4):706-12.
4. Borrego C, Trujillo JM.. Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral: registro, aplicaciones y datos normativos. *Acta Med Colomb.* 1985;10(1):1-14.
5. SmartScreener-Plus 2. Sistema de cribado auditivo infantil [Internet]. Intelligent Hearing Systems. Disponible en: [http://www.ihsys.com/Brochures/BROCHURE\\_SCREENERS-PLUS\\_SPA.pdf](http://www.ihsys.com/Brochures/BROCHURE_SCREENERS-PLUS_SPA.pdf)
6. Perez-Villegas R, Arriagada-Belmar M, Aviles-Muñoz M, Palma-Villegas J, Valenzuela-Maureira M. Factores maternos y perinatales asociados a hipoacusia: Serie de casos. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2006;57(3):201-6.
7. Dhanda N, Taheri S. A narrative review of obesity and hearing loss. *International Int J Obes (Lond).* 2017;41(7):1066-73.
8. Granell J, Gavilanes J, Herrero J, Sánchez-Jara JL, Velasco MJ, Martín G. Cribado universal de la hipoacusia neonatal: ¿es más eficiente con potenciales evocados auditivos que con emisiones otoacústicas? *Acta Otorrinolaringol (English Ed).* 2008;59(4):170-5.
9. Hess CJ. Causas de hipoacusia sensorioneural. *Rev Med Clin Las Condes [Internet].* 2003;14(1). Disponible en: [http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED\\_14\\_4/CausasHipoacusiaSensorioneural.pdf](http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_14_4/CausasHipoacusiaSensorioneural.pdf)
10. Trapero Dominguez M. Análisis descriptivo de los factores de riesgo en la hipoacusia infantil [tesis doctoral en Internet]. [Málaga]: Universidad de Málaga; 2015 [citado: 24 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/14037/TD\\_TRAPERO\\_DOMINGUEZ\\_Maria\\_del\\_Carmen.pdf?sequence=1](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/14037/TD_TRAPERO_DOMINGUEZ_Maria_del_Carmen.pdf?sequence=1)
11. Carranza Alva CA, Toral Martiñón R, Shkurovich Bialik P, Schabes Rostenberg M. Resultados del diagnóstico temprano de sordera en recién nacidos sin factores de riesgo. *An Med (Mex)* 2016;61(2):93-7.
12. Venegas Andrade A, Tello Valdés CA, Iglesias Leboireiro J, Bernárdez Zapata I, Cuevas Rivas AP, Rodríguez Santaolaya P, et al. Alteraciones auditivas en neonatos pretérmino a su egreso de una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Acta Pediatr Mex.* 2020;41(1):1-10.
13. Comisión para la detección precoz de la hipoacusia. Programa para la detección precoz, el tratamiento y la prevención de la hipoacusia infantil. *An Esp Ped.* 1999;51:336-44.
14. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020. Disponible en [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_informe\\_final.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf)

## Transmisión vertical de la COVID-19: evidencias y recomendaciones

### Vertical transmission of COVID-19: Evidence and recommendations

Jaime A. Hidalgo-Carrera\*, Miguel Chaya-Hajj, José E. Serratos-Garduño, Ma. Fernanda Ramírez-Valencia, Maitane Alonso-de-Mendieta, Alberto Felgueres-Hermida, Montserrat Malfavón-Farías y Ma. Guadalupe Quintero-del-Real

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

#### Resumen

**Objetivo:** Resumir las evidencias y recomendaciones actuales para determinar si existe evidencia de transmisión vertical en pacientes embarazadas con diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). **Materiales y métodos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed y Google Scholar, para todas las publicaciones de casos y meta-análisis del 30 de diciembre de 2019 al 30 de julio de 2020, utilizando los términos MeSH COVID-19 y embarazo, SARS-CoV-2, transmisión vertical. Los criterios de inclusión fueron: artículos revisados por pares escritos en inglés y español, con resultado en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o elevación de IgM sérica para COVID-19 positiva en embarazos previamente sanos. Criterios de exclusión: abarcaron artículos sin revisión por pares o con la leyenda de aún en revisión y artículos con pacientes sin diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. **Resultados:** Los cinco estudios con poblaciones más grandes tienen un total de 472 casos de pacientes embarazadas con prueba PCR positiva, en las cuales únicamente 13 neonatos presentaron evidencia de transmisión vertical de COVID-19. **Conclusión:** La evidencia de la mayoría de los reportes apunta a que el riesgo de transmisión vertical es bajo, dependiendo de los factores maternos y del trimestre en que la embarazada padezca la infección.

**Palabras clave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Embarazo. Transmisión vertical. Lactancia. Mortalidad neonatal.

#### Abstract

**Objective:** To summarize the current evidence and recommendations to determine if there is evidence of vertical transmission in pregnant patients diagnosed with COVID-19. **Materials and methods:** The PubMed and Google Scholar databases were searched for all case publications and meta-analyses from December 30, 2019 to July 30, 2020. Using the terms MeSH COVID-19 and pregnancy, SARS-CoV-2, vertical transmission. The inclusion criteria were peer-reviewed articles written in English and Spanish, with a positive PCR result or elevated serum IgM for COVID-19 in previously healthy pregnancies. Exclusion criteria included articles without peer review or with the legend still under review and articles that included patients without a confirmed diagnosis of COVID-19 infection. **Results:** The 5 studies with larger populations have a total of 472 cases of pregnant patients with a positive PCR test, which only 13 neonates presented evidence of vertical transmission for

#### Correspondencia:

\*Jaime A. Hidalgo-Carrera

E-mail: dr.jaime.hidalgo@gmail.com

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-10-2020

Fecha de aceptación: 06-04-2021

DOI: 10.24875/RHJM.20000119

Disponible en internet: 13-09-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):136-139

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

COVID-19. **Conclusion:** *Most of the evidence suggest that the risk of vertical transmission is low, depending on maternal factors and the trimester in which the pregnant woman has the infection.*

**Key words:** COVID-19. SARS-CoV-2. Pregnancy. Vertical transmission. Lactation. Neonatal mortality

## Introducción

En México, en agosto de 2020 la primera causa de muerte materna es la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)<sup>1</sup>. A nivel de decidua y placenta se ha confirmado que el receptor de entrada para el SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual está altamente expresada en células de interfase materno-fetales. Alrededor de la octava semana de gestación el trofoblasto veloso expresa niveles bajos de receptores de ACE2, los cuales aumentan hacia las 24 semanas de gestación<sup>2</sup>. Existen reportes de elevación de títulos de inmunoglobulina (Ig) M para SARS-CoV-2 en recién nacidos<sup>3</sup>. El objetivo en este estudio es recopilar evidencias y recomendaciones para disminuir el riesgo de transmisión vertical en pacientes embarazadas con diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

## Material y métodos

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed y Google Scholar utilizando los términos MeSH: COVID-19 y embarazo, SARS-CoV-2, transmisión vertical, morbilidad materna, muerte fetal intrauterina y mortalidad neonatal, publicadas del 30 de diciembre de 2019 al 30 de julio de 2020. Los criterios de inclusión fueron artículos revisados por pares escritos en inglés y español, con resultado de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o elevación de IgM sérica para COVID-19 positiva en embarazos previamente sanos de cualquier trimestre de la gestación. Los criterios de exclusión abarcaron artículos sin revisión por pares.

## Resultados

El acrónimo de búsqueda sistemática PEO (pacientes, exposición, *outcome*)<sup>4</sup> estableció como el estado basal las pacientes embarazadas sanas, que en cualquier momento de la gestación presentarán infección positiva por COVID-19 diagnosticada por PCR con el desenlace elevación de títulos de IgM en suero fetal evidenciando transmisión vertical. Se identificaron 97 artículos potenciales, de los cuales se analizaron 34, que fueron los

que cumplieron los criterios de inclusión. Las publicaciones con mayor número de población para evidenciar transmisión vertical están en la [tabla 1](#). Los cinco estudios con poblaciones más grandes tienen un total de 472 casos de pacientes embarazadas con prueba PCR positiva, de los cuales únicamente 13 neonatos presentaron evidencia de transmisión vertical en comparación con 407 neonatos que fueron negativos a la PCR o elevación de IgM sérica para COVID-19. El parto fue en el 11% vaginal y en el 89% mediante cesárea<sup>5-16</sup>.

## Discusión

La concentración de receptores ACE2 en la placenta es considerablemente mayor a medida que avanza el embarazo. El tiempo de incubación del virus es en promedio de 4 a 15 días, con un máximo de 50 días, por lo que pareciera que el riesgo de transmisión vertical en el tercer trimestre es bajo<sup>17</sup>.

Se ha detectado SARS-CoV-2 en heces, por lo que resulta necesario considerar la contaminación perianal y vulvovaginal. Se continúa recomendando el parto vaginal por sus múltiples beneficios en el recién nacido<sup>9,10</sup>.

Una revisión sistemática reporta abortos espontáneos en el primer trimestre y restricción en el crecimiento intrauterino en el segundo y tercer trimestre. Las semanas de gestación a las cuales la paciente presenta la infección por COVID-19 parece jugar un rol imperativo para que exista la transmisión vertical. La carga viral puede tener influencia para presentar transmisión vertical, la mayor elevación se presenta entre el tercer al quinto día postinfección. El sistema inmunitario materno posee adecuada respuesta en evitar que se manifieste la transmisión vertical, y en los casos donde se evidenció se observó linfocitopenia y trombocitopenia materna, por lo que niveles bajos de dichos marcadores podrían influir en la posibilidad de la transmisión vertical al feto<sup>18,19</sup>.

Los neonatos que dieron positivo para COVID-19 pudieron tener contacto con el virus intraútero o en la sala de quirófano, o adquirirla durante la lactancia inmediata. La inmunización materna también juega un rol importante, ya que se han detectado niveles altos de IgG en los neonatos<sup>20-22</sup>.

No existe evidencia por ultrasonido de abortos en el primer trimestre ni de malformaciones en el tercer

**Tabla 1.** Publicaciones con mayor número de población estudiada para evidenciar la transmisión vertical

Autor	Embarazadas PCR COVID+	Neonatos PCR COVID+	Neonatos PCR-	Resolución embarazo	
				Parto	Cesárea
Zaigham, et al., 2020 <sup>19</sup>	108	2	84	6	80
Ziyi Y, et al. <sup>34</sup>	83	9	74	8	75
Gujski, et al., 2020 <sup>18</sup>	145	0	145	17	97
Ziyi Y, et al. <sup>34</sup>	114	ND	84	8	104
Patanè, et al., 2020 <sup>7</sup>	22	2	20	1	1
Totales	472	13	407	40	357

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; COVID: enfermedad por coronavirus; ND: información no disponible.

trimestre en embarazadas positivas para COVID-19. Se recomienda realizar ultrasonidos cada 2-4 semanas para evaluar el crecimiento fetal y volumen de líquido amniótico. Al momento del parto, se recomienda la monitorización de los niveles de oxígeno y el bloqueo epidural en fases tempranas de labor para minimizar la necesidad de anestesia general<sup>5</sup>, así como el pinzamiento tardío del cordón umbilical. El parto vaginal es factible si comienza de manera espontánea, acortando el segundo periodo del trabajo de parto<sup>23-30</sup>.

Existe riesgo de transmisión vertical durante el parto vaginal en una mujer embarazada con COVID-19 si es que su bebé llegara a estar en contacto con heces maternas. Aunque el enema podría evitar el contacto de heces durante el parto con el neonato, aún no hay evidencia para implementar su uso en todas las pacientes con COVID-19. Se recomienda realizar la limpieza perineal de los genitales externos del paciente y la piel circundante durante al menos 5 minutos, haciendo especial énfasis en labios mayores, menores y el área anal<sup>31</sup>.

Se ha encontrado presencia de ARN del SARS-CoV-2 en el líquido amniótico y sangre del cordón umbilical en muy pocos casos<sup>32</sup>. Esto puede aumentar la posibilidad de exposición viral en el momento del parto. El COVID-19 no parece transmitirse a través de la leche materna, a pesar de esto las recomendaciones basadas en evidencia son limitadas y se debe tomar en cuenta la posibilidad de la infección al neonato durante la lactancia en el puerperio<sup>33-36</sup>.

## Conclusiones

La evidencia de la mayoría de los reportes apunta a que el riesgo de transmisión vertical es bajo, dependiendo de los factores maternos y del trimestre en que la embarazada padezca la infección.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Sistema de Vigilancia Epidemiológica sobre morbilidad materna [Internet]. Gobierno de México; Consultado: diciembre 2020. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/593834/MM\\_2020\\_SE32.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/593834/MM_2020_SE32.pdf)
2. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230295.
3. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-8.
4. Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Investigación clínica: Búsqueda sistemática. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(1):53-8.
5. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(2):130-6.
6. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):275-8.

7. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100145.
8. Mulvey J, Magro C, Ma L, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *An Diagn Pathol*. 2020;46:151530.
9. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):861-5.
10. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100133.
11. Yang Z, Liu Y. Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A systematic review. *Am J Perinatol*. 2020;37(10):1055-60.
12. Mojgan KZ, Hossein N, Seyed A, Abbasi H, Mirjalili SR, Behfouruz A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: A review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246-50.
13. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32.
14. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(5):565-8.
15. Wang L, Yuan S, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). *An Transl Med*. 2020;8(3):47.
16. Torre HG, Rodriguez-Rodriguez R, Martinez AM. Recomendaciones y manejo práctico de la gestante con COVID-19: *scoping review*. *Enferm Clin*. 2021;31:S100-S106.
17. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020;8:104.
18. Wang B, Wang L, Kong X, Geng J, Xiao D, Ma C, et al. Long-term coexistence of SARS-CoV-2 with antibody response in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(9):1684-9.
19. Zaigham M, Anderson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823-9.
20. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):818-20.
21. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH, Why are pregnant women susceptible to viral infection? An immunological viewpoint. *J of Rep Immunol*. 2020;139:103122.
22. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292-7.
23. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;323(18):1848-9.
24. Sedigheh A, Talat K. Improving the quality of care in pregnancy and childbirth with coronavirus (COVID-19): a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 May 14:1-9. doi: 10.1080/14767058.2020.1759540. Online ahead of print.
25. Xiong, X, Wei H, Zhang Z, Chang J, Ma X, Gao X, et al. Vaginal delivery report of a healthy neonate born to a convalescent mother with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1657-9.
26. Mehan A, Venkatesh A, Girish M. COVID-19 in pregnancy: risk of adverse neonatal outcomes. *J Med Virol*. 2020;92(11):2295-7.
27. Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM, et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr*. 2020;16(4):e13032.
28. Gujski M, Humeniuk E, Bojar I. Current state of knowledge about SARS-CoV-2 and COVID-19 disease in pregnant women. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924725.
29. Elgin TG, Fricke EM, Hernandez-Reyes ME, Tsimis ME, Leslein NS, Thomas BA, et al. The changing landscape of SARS-CoV-2: Implications for the maternal-infant dyad. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(3):293-305.
30. Giuliani C, Li Volsi P, Brun E, Chiambretti A, Giandalia A, Tonutti L, et al. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic: suggestions on behalf of Woman Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108239.
31. Rajewska A, Mikolajek-Bedner W, Lebdownicz-Knul J, Sokolowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy – where are we now? A Review. *J Perinat Med*. 2020;48(5):428-34.
32. Carosso A, Cosma S, Serafini P, Benedetto C, Mahmood T. How to reduce the potential risk of vertical transmission of SARS-CoV-2 during vaginal delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;250:246-9.
33. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int J Gynecol Obstet*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):41-6.
34. Ziyi Y, Min W, Ziyu Z, Yi Liu. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Mat-Fetal & Neonatal Med*, doi: 10.1080/14767058.2020.1759541
35. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with SARS-CoV-2 infection in UK. *BMJ*. 2020;369:m2107, doi: 10.1136/bmj.m2107
36. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Am J Perinatol* 2020;37:1055-1060. doi: 10.1055/s-0040-1712161

## Linfoma no Hodgkin primario en fémur: reporte de caso y revisión sistemática del protocolo diagnóstico en ortopedia

### Primary Non-Hodgkin Lymphoma in femur: case report and systematic review of the orthopedic's diagnosis protocol

Óscar B. Terán-Maxínez<sup>1\*</sup>, Sergio Gómez Llata-García<sup>1</sup>, Carlos A. Sánchez-Mojica<sup>1,2</sup>,  
Verónica Durán-Pérez<sup>2</sup> y Ana L. Espinosa-Cortés<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ortopedia, División de Cirugía, Hospital Juárez de México, Ciudad de México; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Departamento de Informática Biomédica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>3</sup>Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Departamento de Docencia de Ciclos clínicos, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México. México

#### Resumen

**Antecedentes:** El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia maligna que la Organización Mundial de la Salud reporta con gran incidencia y mortalidad en México. El objetivo del trabajo es realizar una revisión sistemática del protocolo diagnóstico del LNH primario de hueso en el servicio de ortopedia. **Métodos y resultados:** Se realizó una revisión sistemática en PubMed, OVID, EBSCO y Cochrane. La búsqueda inició con los términos MeSH en inglés: Primary bone lymphoma y relacionados (Non-Hodgkin, bony, osseous...). Se seleccionaron solo los artículos del LNH en población adulta que correspondieran a tumores primarios en hueso. De una búsqueda inicial de 31,570 artículos, 196 fueron seleccionados para lectura completa, se excluyeron 154 por no cumplir con los criterios. **Conclusiones:** Los protocolos enfatizan una historia clínica dirigida y estudios de imagen más biopsia diagnóstica con estudio histopatológico de la muestra. El tratamiento ortopédico sigue parámetros similares al LNH clásico, siendo las fracturas en terreno patológico la principal indicación de tratamiento ortopédico.

**Palabras clave:** Linfoma no Hodgkin. Linfoma primario en hueso. Ortopedia. Diagnóstico.

#### Abstract

**Background:** Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) is a malignant neoplasm that the World Health Organization reports with a high incidence and mortality in Mexico. The objective of the work is to carry out a systematic review of the diagnostic protocol of primary Non-Hodgkin's Lymphoma of bone in the orthopedic service. **Methods and Results:** A systematic review was carried out in PubMed, OVID, EBSCO and Cochrane. The search started with the MeSH terms in English: Primary Bone Lymphoma and related (Non-Hodgkin, Bony, osseous...). Only non-Hodgkin lymphoma articles in the adult population corresponding to primary bone tumors were selected. From an initial search of 31,570 articles, 196 were selected for full reading, 154 were excluded because they did not meet the criteria. **Conclusions:** The protocols emphasize a directed clinical history and imaging studies plus diagnostic biopsy with histopathological study of the sample. Orthopedic treatment follows parameters similar to classic NHL, with fractures in the pathological terrain being the main indication for orthopedic treatment.

**Key words:** Non-Hodgkin's lymphoma. Primary bone lymphoma. Orthopedics. Diagnosis.

#### Correspondencia:

\*Óscar B. Terán-Maxínez

E-mail: [oscar\\_1990\\_10@hotmail.com](mailto:oscar_1990_10@hotmail.com)

Fecha de recepción: 25-08-2020

Fecha de aceptación: 17-09-2020

DOI: 10.24875/RHJM.20000099

Disponible en internet: 13-09-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):140-150

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los linfomas óseos primarios se pueden clasificar como linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). Ambos tipos de neoplasias tienen un comportamiento maligno y su presentación es rara, típicamente es una lesión solitaria que surge de la cavidad medular con dolor óseo localizado. La mayoría de los linfomas corresponden al tipo LNH, mientras que el LH primario del hueso es extremadamente raro, por lo cual en este texto haremos referencia al linfoma óseo primario (LOP) como aquellos del tipo LNH<sup>1</sup>.

El LOP se describe en la clasificación de tumores de tejido blando y hueso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una neoplasia linfoide maligna que produce al menos una masa dentro del hueso, sin la participación de ganglios linfáticos suprarregionales u otros sitios extranodales. Esta definición fue interpretada más tarde por Messina, et al. para representar: a) una sola lesión ósea con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales o b) múltiples lesiones óseas, pero sin ganglios linfáticos o enfermedad visceral. La definición de LOP excluye los linfomas que se han diseminado desde los ganglios linfáticos o sitios extraganglionares y representan afectación esquelética secundaria<sup>2-4</sup>.

En los últimos reportes encontrados, el LNH representa el 7% de los tumores óseos malignos, menos del 1% de los linfomas malignos, y de ellos tan solo el 4.5% tienen una presentación extranodal. De este último grupo la presentación primaria en hueso representa solo del 3 al 5% de todos los linfomas en adultos. La incidencia del LOP es tan rara (0.5% aproximadamente) que muchos aspectos de la enfermedad siguen sin resolverse<sup>1,5</sup>.

La mayoría de los casos se reportan con preponderancia del sexo masculino sobre el femenino, con una relación 1.2 a 1.8, con una edad de presentación entre los 30 y los 60 años y una incidencia máxima en la quinta o sexta década de la vida. La presentación pediátrica del linfoma primario en hueso es muy rara y la mayoría de los reportes la consideran una entidad clínica distinta por necesitar un enfoque de tratamiento diferente al de los adultos<sup>2,5-8</sup>.

El cuadro clínico que presentan los pacientes con LOP es muy variado y puede estar constituido por signos y síntomas leves que pueden persistir por largo tiempo antes de que el paciente decida buscar atención médica: dolor leve en la zona de afectación, edema, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna (síntomas B), hasta un cuadro clínico de características

más agresivas con dolor óseo que no calma con el reposo, masas palpables en el sitio primario (generalmente secundario a la extensión del tejido blando alrededor del hueso)<sup>6,9</sup>.

Los artículos más recientes mencionan que los principales sitios de afectación por LOP son los huesos largos de las extremidades y el esqueleto axial. El hueso reportado como principal sitio de aparición del LOP es el fémur, representando entre el 20 y el 30% de los pacientes con linfoma primario de hueso (PLB). Otros sitios comunes de presentación son la pelvis (15%), la tibia (13%), el húmero (12%) y la columna vertebral (9%), mientras que otros sitios representaron solo el 6% de los casos<sup>5,9-11</sup>.

## Material y métodos

### Reporte de caso

De acuerdo con la guía CARE (*CAsE REports*), se documentaron los siguientes apartados: información del paciente, hallazgos clínicos relacionados con el padecimiento y encontrados en la exploración física, evaluación diagnóstica e intervención terapéutica realizada.

### Revisión sistemática

La revisión realizada se apegó a lo establecido en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Debido a la baja frecuencia de esta enfermedad se incluyeron todos los tipos de estudio, posteriormente se eligieron artículos publicados en inglés o español, desde el año 1969 a 2020, que correspondieran a tumores primarios en hueso en población adulta humana.

Las fuentes de información utilizadas para la revisión sistemática fueron PubMed, OVID, EBSCO y Cochrane. La búsqueda en cualquiera de las fuentes inició con los términos MeSH en inglés: *primary bone lymphoma* y relacionados (*non-Hodgkin, bony, osseous,...*). Posteriormente, se trasladó la información de título, autores, cita, fuente y resumen a una tabla. Se eliminaron los resultados que la patología que no correspondía a la estudiada, duplicados y los que no cumplieron los criterios de elegibilidad.

De los estudios seleccionados para la lectura del resumen, se descartaron los artículos que presentara LOP en un sitio diferente a fémur, los que no contaban con datos suficientes para el análisis del protocolo diagnóstico terapéutico en ortopedia y los que

corresponden a LNH secundario o asociado a metástasis. El proceso de selección de artículos se describe en el algoritmo de la **figura 1**. Para completar la información disponible se consultó el tratamiento en guías de práctica clínica internacionales relacionadas con LNH o tumores primarios en hueso.

## Resultados

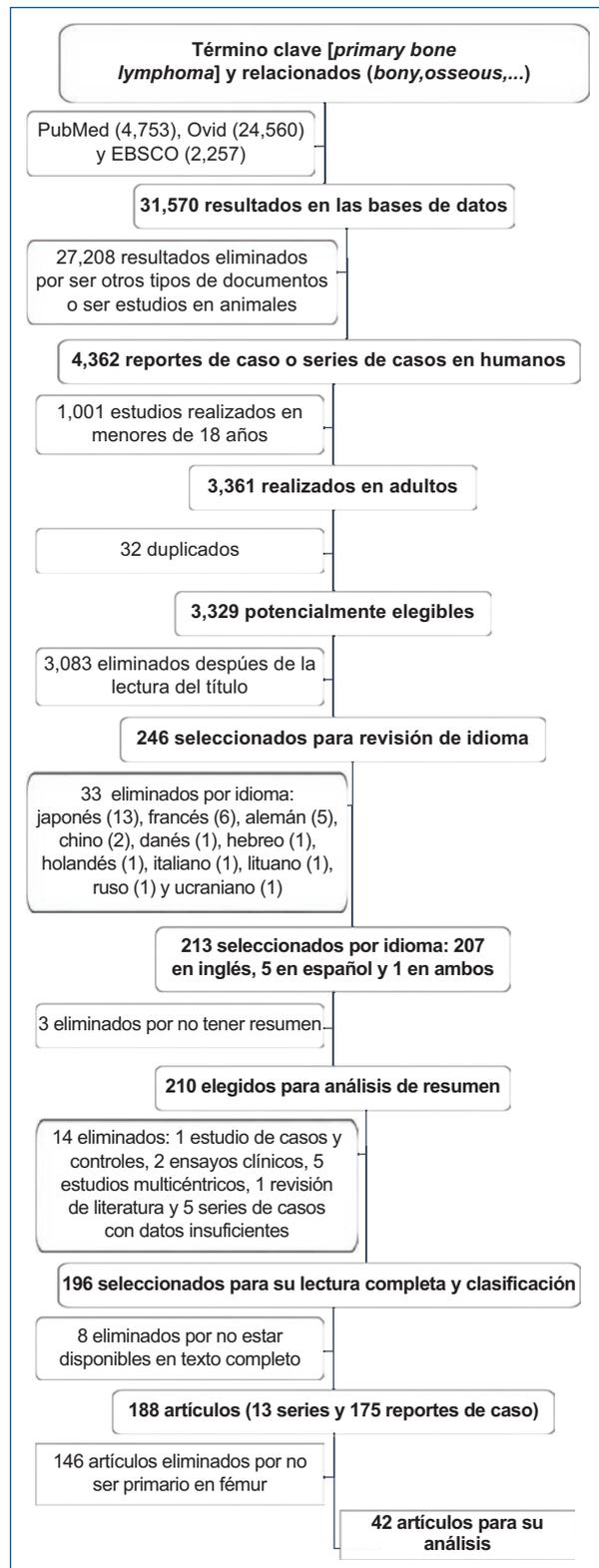
### Reporte de caso

El caso reportado en este estudio es el de una mujer adulta de 44 años, mexicana, tratada en el Hospital Juárez de México, originaria y residente del Estado de México, católica, ama de casa, con escolaridad de primaria incompleta.

### Motivo de consulta

Refiere que su padecimiento inició a principio del mes de septiembre de 2017, al sufrir caída desde aproximadamente 50 cm de altura de vehículo detenido. Posteriormente, presentó dolor en muslo distal izquierdo con intensidad 5 de 10 en la escala visual analógica (EVA). Acudió a un «sobador», quien le solicitó una radiografía, sin embargo, no volvió a consultar a dicha persona. Quince días después sufrió otra caída, por lo cual acudió a un quiropráctico, quien le solicitó nuevamente una radiografía y le inició manejo farmacológico no especificado. Al no mostrar mejoría acudió a un facultativo particular, quien la refiere a nuestro servicio para valoración.

- Antecedentes heredofamiliares: refiere carga genética para diabetes *mellitus*.
- Antecedentes personales no patológicos: habita casa de materiales perdurables en medio urbano, menciona que en un municipio vecino al suyo se encuentra un depósito de residuos industriales, cohabita con una persona, su alimentación es mala en cantidad y calidad.
- Antecedentes personales patológicos: padece diabetes *mellitus* tipo II de ocho años de diagnóstico en tratamiento con insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) 30 UI-0-15 UI en descontrol. Cuenta con el antecedente de cesárea hace 13 años sin complicaciones. Refiere tabaquismo positivo desde los 16 años, llegando a fumar 5 cigarrillos diarios por 10 años, actualmente suspendido. Menciona etilismo ocasional positivo.



**Figura 1.** Algoritmo de selección de artículos. Se describe el proceso de selección de los artículos de acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos.

- Exploración física: cráneo sin exostosis o hundimientos, con pupilas isocóricas, normorrefléxicas, narinas permeables. Cuello cilíndrico simétrico sin adenomegalias, con tráquea central móvil. Tórax con adecuados movimientos de amplexión, amplexación, con buena entrada y salida de aire, sin fenómenos exudativos agregados; los ruidos cardiacos de buen tono, frecuencia e intensidad. Abdomen blando depresible, timpánico a la percusión, no doloroso con perístasis presente normoactiva, se encuentra sin megalias, sin datos de irritación peritoneal. Extremidades torácicas íntegras, simétricas, con adecuados arcos de movilidad, fuerza muscular 5/5 en escala de Daniel. Sin datos de compromiso neurovascular distal, sin cadenas ganglionares palpables. Extremidad pélvica izquierda íntegra, con aumento de volumen a nivel de tercio distal de muslo, con lesión sólida, fija a planos profundos, dolorosa a la palpación y a la flexoextensión de rodilla (Fig. 2). No se observa red venosa colateral, sin datos de compromiso neurovascular distal. Resto de la exploración física sin alteraciones.
- Interpretación radiográfica: proyección anteroposterior y lateral de fémur izquierdo en la que se observaron lesiones infiltrativas a nivel de tercio distal con destrucción de la cortical y reacción perióstica formando triángulo de Codman hacia la región metafisaria y ondulante e irregular a nivel de la diáfisis (Fig. 3). Se decidió el ingreso de la paciente para iniciar protocolo de estudio.
- En los estudios de laboratorio únicamente se encontraron alteraciones de los niveles de glucosa sérica, asociados al mal control de la diabetes *mellitus* tipo II.
- El 27 de octubre de 2017 se realizó gammagrafía ósea con tecnecio 90, en la cual se observó captación elevada de radiofármaco a nivel de bóveda craneana, tercio medio de fémur y región metaepifisaria ipsilateral. Se reportó «alta probabilidad de metástasis óseas» (Fig. 4).
- El 21 de noviembre de 2017 se realizó biopsia excisional de fémur distal izquierdo y se envió la muestra al servicio de patología para su estudio.
- El 6 de diciembre de 2017 se recibió el resultado del estudio histopatológico, que reportó: tejido óseo con infiltración por linfoma folicular grado II de la OMS (CD20, BCL2). Las reacciones de inmunohistoquímica reportaron: CD20 positivo, BCL-2 positivo, BCL-6 (+/-) y KI67: 60%. Con estos resultados se confirmó el diagnóstico de linfoma folicular óseo probablemente primario de tipo no Hodgkin en fémur distal izquierdo.

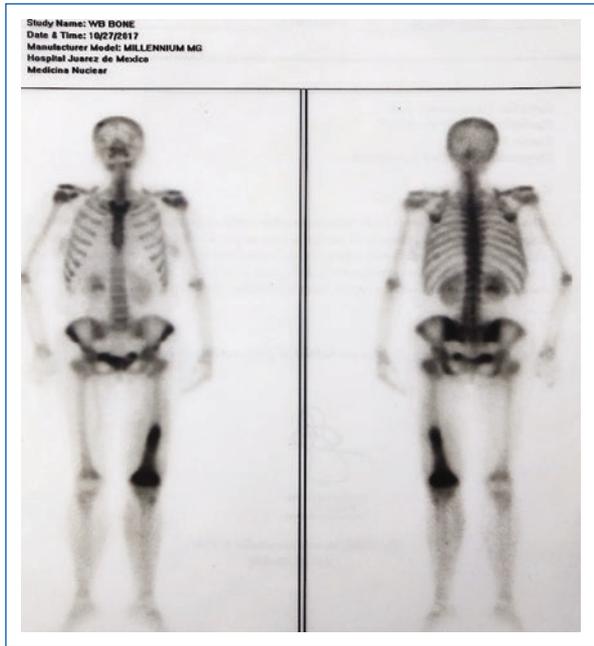


**Figura 2.** Fotografía de la extremidad pélvica izquierda de la paciente al comienzo del cuadro clínico. Se observa extremidad pélvica izquierda íntegra, con aumento de volumen a nivel de tercio distal de muslo, con lesión sólida, fija a planos profundos, dolorosa a la palpación y a la flexoextensión de rodilla. La paciente dio su consentimiento verbal para el uso de la imagen.



**Figura 3.** Serie radiográfica de fémur izquierdo de la paciente. Proyección anteroposterior (A) y lateral (B) de fémur izquierdo en la que se observaron lesiones infiltrativas a nivel de tercio distal con destrucción de la cortical y reacción perióstica formando triángulo de Codman hacia la región metafisaria y ondulante e irregular a nivel de la diáfisis.

- Se envía interconsulta al servicio de hematología, quienes decidieron cambio de servicio para continuar con protocolo de diagnóstico y tratamiento. Ya a su cargo, se realizó tomografía computarizada (TC) toracoabdominal que descartó afectación ganglionar



**Figura 4.** Gammagrafía ósea con tecnecio 90 de la paciente. Se observó captación elevada de radiofármaco a nivel de bóveda craneana, tercio medio de fémur y región metaepifisaria ipsilateral. Se reportó «alta probabilidad de metástasis óseas».

a distancia. El 14 de diciembre de 2017 se inició el primer ciclo de quimioterapia con esquema CHOP (ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxi-daunorubicina), sulfato de vincristina [Oncovin] y prednisona).

**Revisión sistemática**

De la búsqueda inicial de 31,570 artículos, 196 fueron seleccionados para su lectura completa, de ellos se excluyeron 154 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Por las características de los 42 estudios seleccionados no se realizó un metaanálisis (Fig. 1), pero con la intención de obtener un consenso de las recomendaciones para el manejo del LOP en fémur se elaboró una tabla comparativa para el análisis sistemático de la información aportada por cada estudio<sup>12-53</sup>.

De los 42 artículos incluidos para el análisis 34 corresponden a reportes de casos, 6 son series de caso y 2 reporte de caso y revisión bibliográfica sobre LOP. En la tabla 1 se mencionan las características de cada estudio (autor, año, referencia, país, tipo de estudio)<sup>12-53</sup>.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se reportan en la tabla 2. Se analizó la distribución por sexo de casos de LNH y se observó un

**Tabla 1.** Características y principales conclusiones de los estudios analizados

Autor	País	Tipo de estudio
Abdelwahab, et al., 2007	EE.UU.	Reporte de caso
Agarwal, et al., 2001	India	Reporte de caso
Anyfanti P, et al., 2015	Grecia	Reporte de caso
Burmeister BH, et al., 1989	Nueva Zelanda	Reporte de caso
Campbell SE, et al., 2003	EE.UU.	Reporte de caso
Christie DR, et al., 1996	Australia	Reporte de caso
Cowie F, et al., 1991	Inglaterra	Reporte de caso
Eustace S, et al., 1995	EE.UU.	Reporte de caso
Gebert C, et al., 2005	Alemania	Reporte de caso
Goshen E, et al., 1997	Israel	Reporte de caso
Hatori M, et al., 1997	Japón	Reporte de caso
Hayashi M, et al., 2005	Japón	Reporte de caso
Hermann G, et al., 1999	EE.UU.	Reporte de caso
Hsieh TC, et al., 2007	Taiwán	Reporte de caso
Hu JY, et al., 2018	China	Reporte de caso
Ishiguro K, et al., 2016	Japón	Reporte de caso
Iwahara Y, et al., 2017	Japón	Reporte de caso
Jawa A, et al., 2006	EE.UU.	Reporte de caso
Lacor P, et al., 1990	Bélgica	Reporte de caso
Lamichhane A, et al., 2013	Nepal	Reporte de caso
McCammon J, et al., 2014	Canadá	Reporte de caso
Misgeld E, et al., 2003	Alemania	Reporte de caso y revisión sistémica
Pinheiro RF, et al., 2009	Brasil	Reporte de caso
Riaz IP, et al., 2017	Pakistán	Reporte de caso
Romero-Rojas AE, et al., 2014	Colombia	Reporte de caso
Roy S, et al., 2005	Australia	Reporte de caso
Sato H, et al., 1993	Japón	Reporte de caso
Schmidt A, et al., 1994	Alemania	Reporte de caso
Schulze T, et al., 2009	Alemania	Reporte de caso
Singh T, et al., 2010	India	Reporte de caso y revisión sistemática
Singh T, et al (2011)	India	Reporte de caso
Sipsas NV, et al., 2002	Grecia	Reporte de caso
Stephens GC, et al., 1994 <sup>44</sup>	EE.UU.	Reporte de caso

(Continúa)

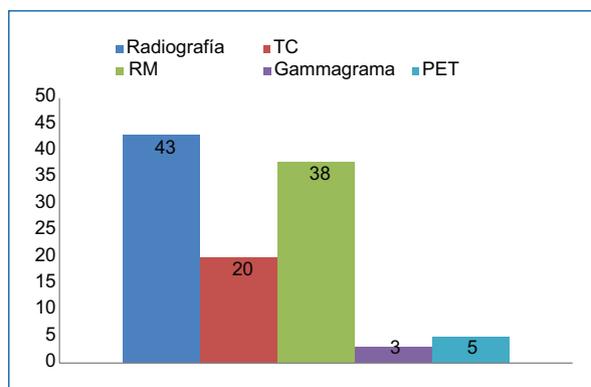
**Tabla 1.** (Continuación)

Autor	País	Tipo de estudio
Sugisawa N, et al., 2006 <sup>45</sup>	Tokio	Reporte de caso
Visser J, et al., 2012 <sup>46</sup>	Países bajos	Reporte de caso
Xie XT, et al., 2011 <sup>47</sup>	China	Reporte de caso
Yamamoto S, et al., 2019 <sup>23</sup>	Japón	Reporte de caso
Böhm P, et al., 2001 <sup>49</sup>	Alemania	Reporte de caso
Lucraft HH, 1991 <sup>53</sup>	Reino Unido	Reporte de caso
Ngan H, et al., 1975 <sup>50</sup>	Reino Unido	Reporte de caso
Radaszkiewicz T, et al., 1988 <sup>51</sup>	Alemania	Reporte de caso
Sweet, et al., 1981 <sup>52</sup>	EE.UU.	Reporte de caso

claro predominio en hombres, con una razón proporción mujer:hombre de 1:1.7. También se analizó la edad de presentación, que fue de 45.4 años en promedio, en un rango de 19 a 92 años. El cuadro clínico más común reportado presenta el dolor en el sitio afectado como primer dato clínico, seguido de inflamación y en tercer lugar masa palpable, síntomas como artralgiyas y compresión medular, entre otros, se presentaron de manera inconsistente. La incidencia de LOP en fémur se presenta principalmente en la sexta década de la vida<sup>12-53</sup>.

Los diferentes abordajes diagnósticos terapéuticos reportados incluyen siempre un estudio de imagen, aunque difieren en el estudio utilizado para el diagnóstico; en la figura 5 se observa la frecuencia en que se solicitaron los diferentes tipos de estudios de imagen utilizados en los protocolos reportados. Podemos ver que, como era de esperarse, el primer estudio de imagen solicitado en el 100% de los casos de pacientes con LOP es la radiografía, seguido de la resonancia magnética (RM) y en tercer lugar la TC<sup>12-53</sup>.

En general se reportan tres tipos de patrones radiográficos: a) patrón lítico destructivo, es el más común y a su vez algunos reportes lo subclasifican en patrón permeativo y patrón en sacabocado; b) patrón blástico esclerótico, es raro y algunas veces se acompaña de lesiones líticas y escleróticas para convertirse en un patrón al que llaman «mixto», o c) hallazgos sutiles o «casi normales» a pesar de que los pacientes presentan síntomas clínicos, si bien esos son los patrones más comúnmente reportados, hasta en un 16% de los

**Figura 5.** Estudios de imagen utilizados en los reportes consultados.

TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones.

casos la imagen radiográfica no concuerda con los patrones previamente descritos.

El segundo estudio más utilizado en el protocolo diagnóstico de los pacientes con LOP es la RM, aunque la aparición del LOP en este estudio es muy variable. La extensión de los tejidos blandos se identifica con frecuencia y suele ser homogéneamente isointensa con músculo en las imágenes ponderadas en T1 y alta en las imágenes ponderadas en T2; la mayoría de los pacientes tienen hueso cortical de apariencia anormal y la intensidad de la señal de la afectación de la médula ósea es heterogénea en aproximadamente la mitad de los casos, en comparación con el componente de tejidos blandos, y es alta o intermedia en las imágenes ponderadas en T2 en la mayoría de los casos.

En la TC el principal patrón reportado es el osteolítico, en aproximadamente el 80% de las TC, aunque en muchos casos este patrón se reporta asociado con otros patrones diferentes a este, como lo son el osteoesclerótico o mixto<sup>12-53</sup>.

Por último, el uso del gammagrama se reporta en el 12% de los artículos y de la tomografía por emisión de positrones (PET) tan solo en el 7%. Como principales hallazgos en el gammagrama se encontraron la actividad metabólica y osteoblástica activa y la lesión extranodal. Por otro lado, la enfermedad ósea marcada y el involucro de linfonodos son los principales hallazgos reportados por la PET.

Los artículos que presentan casos de LOP en hueso mencionan que, tras una sospecha por clínica y estudio de imagen, se realizaron estudios de anatomía patológica; en la tabla 3 se reportan los principales

**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas de los casos

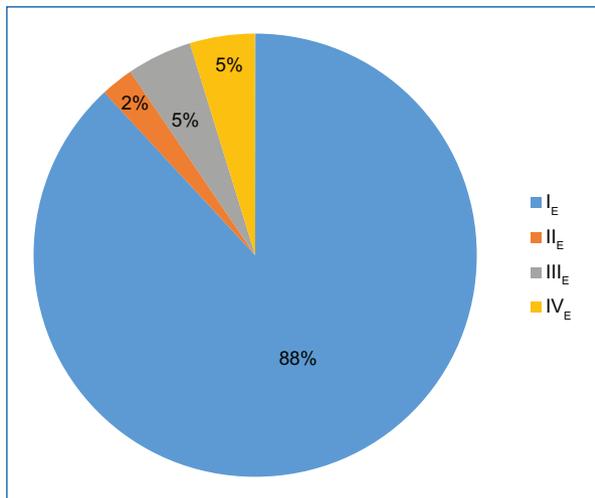
Estudio	Sexo	Edad	Presentación clínica
Abdelwahab, et al., 2007	H	27	Dolor, inflamación y masa palpable
Agarwal, et al., 2001	H	72	Dolor, inflamación, debilidad y masa palpable
Anyfanti P, et al., 2015	H	50	Fiebre, dolor e inflamación de espalda baja
Burmeister BH, et al., 1989	M	43	Dolor, masa palpable e inflamación
Campbell SE, et al., 2003	M	20	Dolor, debilidad, masa palpable e inflamación
Christie DR, et al., 1996	H: 10 M: 7	28-92	Dolor e inflamación
Cowie F, et al., 1991	M	19	Dolor, debilidad, inflamación, pérdida de peso, masa palpable
Eustace S, et al., 1995	H	63	Dolor de pelvis y pérdida de peso
Gebert C, et al., 2005	H	21	Dolor, inflamación de rodilla izquierda
Goshen E, et al., 1997	H	24	Dolor, inflamación de fémur izquierdo
Hatori M, et al., 1997	H	41	Dolor de cadera y rodilla izquierdos
Hayashi M, et al., 2005	H: 2 M: 3	50-71	Dolor y pérdida de la función de pelvis, fémur
Hermann G, et al., 1999	H	66	Dolor, inflamación de fémur proximal derecho
Hsieh TC, et al., 2007	M	30	Dolor de cadera derecha
Hu JY, et al., 2018	M	65	Dolor de ambos muslos
Ishiguro K, et al., 2016	M	63	Dolor, debilidad e inflamación
Iwahara Y, et al., 2017	H	60	Dolor e inflamación de fémur distal derecho
Jawa A, et al., 2006	H	33	Dolor, debilidad de rodilla derecha
Lacor P, et al., 1990	H	45	Dolor de cadera izquierda
Lamichhane A, et al., 2013	H	45	Dolor y masa palpable
McCammon J, et al., 2014	H	80	Dolor en muslo izquierdo e inflamación
Misgeld E, et al., 2003	H	30	Dolor de pierna derecha con inflamación
Pinheiro RF, et al., 2009	H	63	Dolor, inflamación y pérdida de peso
Riaz IP, et al., 2017	H	71	Dolor, debilidad y pérdida de peso
Romero-Rojas AE, et al., 2014	H	27	Dolor de rodilla derecha con debilidad
Roy S, et al., 2005	H	20	Masa palpable en rodilla derecha
Sato H, et al., 1993	H	84	Dolor, inflamación y claudicación
Schmidt A, et al., 1994	H	25	Dolor e inflamación
Schulze T, et al., 2009	H	63	Dolor e inflamación
Singh T, et al., 2010	H	44	Dolor de muslo izquierdo
Singh T, et al (2011)	H	35	Dolor de rodilla izquierda
Sipsas NV, et al., 2002	H	38	Inflamación y masa en cadera derecha
Stephens GC, et al., 1994 <sup>44</sup>	H	50	Dolor en muslo izquierdo
Sugisawa N, et al., 2006 <sup>45</sup>	H	70	Dolor de rodilla derecha con masa palpable
Visser J, et al., 2012 <sup>46</sup>	H	69	Dolor de rodilla izquierda con inflamación
Xie XT, et al., 2011 <sup>47</sup>	H	47	Dolor en muslo derecho con inflamación y deambulación
Yamamoto S, et al., 2019 <sup>23</sup>	H	56	Dolor en rodilla izquierda
Böhm P, et al., 2001 <sup>49</sup>	H: 1 M: 1	33-38	Dolor en miembro pélvico
Lucraft HH, 1991 <sup>53</sup>	H: 7 M: 6	28-86	Dolor en costillas, pelvis 3, fémur 3, maxilar, húmero, clavícula, escápula, tibia, mandíbula 2, columna lumbar
Ngan H, et al., 1975 <sup>50</sup>	H: 2 M: 3	20-57	Dolor en muslo derecho, dolor en muslo izquierdo, dolor en pelvis, dolor en nalga izquierda, dolor en cadera derecha
Radaszkiewicz T, et al., 1988 <sup>51</sup>	H: 1 M: 2	44-66	Dolor y edema de cresta iliaca, dolor de ingle izquierda, dolor lumbar
Sweet, et al., 1981 <sup>52</sup>	H: 5 M: 3	10-74	Dolor en escápula, fémur 4, maxilar, vertebral, tibia y escápula

H: hombre; M: mujer.

**Tabla 3.** Estudios de anatomía patológica

Estudio	Biopsia diagnóstica	Inmunohistoquímica	Diagnóstico
Abdelwahab, et al., 2007	Biopsia abierta		DLBCL
Agarwal, et al., 2001	Biopsia por aguja	CD3, CD45	DLBCL
Anyfanti P, et al., 2015	Biopsia por aguja	CD10, CD20	DLBCL
Burmeister BH, et al., 1989	Biopsia abierta		DLBCL
Campbell SE, et al., 2003	Biopsia por aguja	CD20, CD45	DLBCL
Christie DR, et al., 1996	Biopsia por aguja		DLBCL
Cowie F, et al., 1991	Biopsia abierta		Linfoma de Hodgkin óseo primario
Eustace S, et al., 1995	Biopsia por aguja		Linfoma óseo multifocal primario hueso
Gebert C, et al., 2005	Biopsia abierta		Linfoma óseo multifocal primario hueso
Goshen E, et al., 1997	Biopsia abierta		DLBCL
Hatori M, et al., 1997	Biopsia abierta	CD5, CD10, CD19, CD22, CD1, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8	DLBCL
Hayashi M, et al., 2005	Biopsia abierta		DLBCL
Hermann G, et al., 1999	Biopsia abierta		DLBCL
Hsieh TC, et al., 2007	Biopsia por aguja		Linfoma óseo primario
Hu JY, et al., 2018	Biopsia abierta	CD20	DLBCL
Ishiguro K, et al., 2016	Biopsia abierta		DLBCL
Iwahara Y, et al., 2017	Biopsia abierta	CD3, CD79a	DLBCL
Jawa A, et al., 2006	Biopsia abierta	CD10, CD20, bcl-2	DLBCL
Lacor P, et al., 1990	Biopsia abierta		DLBCL
Lamichhane A, et al., 2013	Biopsia incisional		DLBCL
McCammon J, et al., 2014	Biopsia abierta		DLBCL
Misgeld E, et al., 2003	Biopsia abierta		DLBCL
Pinheiro RF, et al., 2009	Biopsia abierta	CD20	DLBCL
Riaz IP, et al., 2017	Biopsia guiada por TC		DLBCL
Romero-Rojas AE, et al., 2014	Biopsia abierta	CD20+DIM, CD79a+, BOB1	DLBCL
Roy S, et al., 2005	Biopsia abierta		DLBCL
Sato H, et al., 1993	Biopsia abierta	CD20, CD45	DLBCL
Schmidt A, et al., 1994	Biopsia guiada por TC	CD20, CD45	DLBCL
Schulze T, et al., 2009	Biopsia guiada por TC		
Singh T, et al., 2010	Biopsia abierta	CD20, CD79a	ALCL
Singh T, et al (2011)	Biopsia abierta		DLBCL
Sipsas NV, et al., 2002	Biopsia excisional	CD4	DLBCL
Stephens GC, et al., 1994 <sup>44</sup>	Biopsia abierta	CD20, UCHL-1, CD43	DLBCL
Sugisawa N, et al., 2006 <sup>45</sup>	Biopsia abierta	CD5, CD20, CD79a	DLBCL
Visser J, et al., 2012 <sup>46</sup>	Biopsia abierta	CD20	DLBCL
Xie XT, et al., 2011 <sup>47</sup>	Biopsia abierta		DLBCL
Yamamoto S, et al., 2019 <sup>23</sup>	Biopsia por aguja	CD20, CD79a, MUM-1	DLBCL
Böhm P, et al., 2001 <sup>49</sup>	Biopsia por aguja	CD20	DLBCL
Lucraft HH, 1991 <sup>53</sup>	Biopsia abierta		DLBCL
Ngan H, et al., 1975 <sup>50</sup>	Biopsia abierta		DLBCL
Radaszkiewicz T, et al., 1988 <sup>51</sup>	Biopsia por aguja		DLBCL
Sweet, et al., 1981 <sup>52</sup>	Biopsia abierta		Linfoma primario de hueso

ALCL: linfoma anaplásico de células grandes; DLBCL: *diffuse large B-cell lymphoma*; TC: tomografía computarizada.



**Figura 6.** Casos de acuerdo con el sistema de estadificación de Ann Arbor.

estudios y sus resultados diagnósticos. El diagnóstico se realizó en la mayoría de los casos mediante evaluación histopatológica con biopsia abierta, aunque también están reportados la realización de biopsia con aguja y guiada con TC. En el reporte de inmunohistoquímica encontramos que los principales marcadores de esta patología son: CD20, CD45, CD10 y CD3. Para clasificar los tumores se utilizó la clasificación actual de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, donde se describe las diferentes categorías de las neoplasias linfoides. Histopatológicamente, los estudios reportaron que la mayoría de los casos con linfoma primario no Hodgkin (LPNH) fueron del subtipo DLBCL<sup>12-53</sup>.

En la **figura 6** se presenta el número de casos por estudio de acuerdo con el sistema de estadificación de Ann Arbor, donde observamos que el estadio más común de presentación al diagnóstico corresponde al I<sub>E</sub>, seguido por el III<sub>E</sub> y IV<sub>E</sub><sup>12-53</sup>.

## Conclusiones

El abordaje inicial que debemos tener en un paciente en quien sospechamos LOP requiere una historia clínica completa, un examen físico con énfasis en el sitio involucrado y solicitud de radiografías simples del sitio afectado. Debemos considerar el LOP entre los diagnósticos diferenciales en un paciente adulto joven donde se observe en la radiografía una lesión solitaria en las metáfisis y epífisis de huesos largos con características lítica con patrón en sacabocado y una reacción perióstica agresiva. Los adultos mayores se ven

mucho más afectados por la enfermedad metastásica o el mieloma que por el linfoma primario del hueso y aunque el patrón osteolítico en sacabocado y la reacción perióstica agresiva no son tan comunes, pueden ayudar a sugerir un linfoma primario de hueso en este grupo de edad.

La realización de este estudio permitió conocer que en aproximadamente el 50% de los pacientes con LOP se utiliza la RM. Nosotros recomendamos plenamente su uso de manera sistemática en el abordaje del paciente con LOP, ya que nos permite demostrar el reemplazo de la medula ósea, investigar la presencia de masas en tejido blando y demostrar de manera temprana la erosión cortical. Este último hallazgo es de especial interés, ya que la mayoría de los casos reportan una destrucción cortical sorprendentemente pequeña; entre las explicaciones propuestas para este suceso es que las células del LOP reaccionan ante las citocinas (interleucina [IL] 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral) para estimular la activación de los osteoclastos y la producción de canales tumorales a través de la corteza, permitiendo así el escape del linfoma desde la cavidad intramedular hacia los tejidos blandos sin una destrucción cortical extensa. Debemos mencionar que esto último se puede observar también en la TC, sin embargo, la RM ha demostrado su detección de forma más temprana comparada con la TC.

Existe controversia sobre el estudio más sensible para el diagnóstico del LOP. Algunos artículos colocan a la RM como dicho estudio, pero también hay reportes que afirman que la gammagrafía con tecnecio es más sensible y específica; sin embargo, en los reportes analizados vemos que el uso del gammagrama no es algo claro ni sistemático en el estudio de los pacientes con sospecha de LOP.

Debemos hacer una mención especial a la PET, ya que, si bien la gammagrafía ósea refleja la actividad tumoral osteoblástica, la PET permite la caracterización de la actividad metabólica dentro del tumor en comparación con el tejido normal y es útil en la estadificación del linfoma, incluso en sitios extraganglionares como lo es el LOP. Otro uso importante reportado de la PET es su utilización para el seguimiento de los pacientes con LOP, ya que permite diferenciar entre el LOP persistente y la cicatrización ósea, diferencia no valorable en la gammagrafía.

Si bien se recomienda el uso de un examen de PET-TC integrada del tórax, el abdomen y la pelvis para determinar el grado de afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad a distancia, observamos que no es un determinante en el

estudio del paciente, es curioso mencionar que existe un mayor reporte del uso de la PET que del gammagrama.

Si bien ya hemos logrado establecer hasta el momento un panorama de los datos imagenológicos del paciente con sospecha de LOP, su diagnóstico no es tan simple, ya que hay diversas presentaciones clínicas y radiológicas, y un amplio espectro de características histológicas. Por lo anterior, el *gold standard* para el diagnóstico del LPNH es mediante estudio histopatológico de las muestras obtenidas por biopsia percutánea o abierta. Histopatológicamente, los estudios reportan que la principal estirpe histológica de los LPNH en fémur fueron linfoma difuso de células B grandes (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), en segundo lugar los linfomas cutáneos de células T y linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre DLBCL y el LH clásico. El caso reportado en este trabajo es el primero en tener una estirpe folicular en la bibliografía reportada en los últimos 10 años.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o sin ánimo de lucro.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Sánchez Mojica CA, Durán Pérez V, Sánchez L I, Sánchez Mojica LE, Ramírez CJG. Linfoma no Hodgkin primario en fémur: Reporte de caso y revisión sistemática del tratamiento ortopédico. Conferencia. XXX Congreso Mexicano de Ortopedia, FEMECOT. Hermosillo, octubre de 2019.
2. Chisholm KM, Ohgami RS, Tan B, Hassserjian RP, Weinberg OK. Primary lymphoma of bone in the pediatric and young adult population. *Hum Pathol.* 2017;60:1-10.
3. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood J.* 2017;127(20):453-62.
5. Jing-Yu H, Dan Y, Yao-Hui W. Primary non-Hodgkin lymphoma of the right femur and subsequent metastasis to the left femur: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2018;15:4427-31.
6. Mulligan ME, McRae GA. Lymphoma distinct. *Most.* 1999;(December):1691-7.
7. Cai L, Stauder MC, Zhang YJ, Poortmans P, Li YX, Constantinou N, et al. Early-stage primary bone lymphoma: A retrospective, multicenter Rare Cancer Network (RCN) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):284-91.
8. Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, Cheung MC, Koniaris LG, Scully SP. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer.* 2010;116(4):871-9.
9. Hoppe R, Illidge T, Specht L, Vogelius I, Yahalom J. Comment on: "Clinical Features, Management, and Prognosis of an International Series of 161 Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Bone (the IELSG-14 Study)." *Oncologist.* 2014;19(12):1289.
10. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: Treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer.* 2006;106(12):2652-6.
11. Wu H, Zhang L, Shao H, Sokol L, Sotomayor E, Letson D, et al. Prognostic significance of soft tissue extension, International Prognostic Index, and multifocality in primary bone lymphoma: A single institutional experience. *Br J Haematol.* 2014;166(1):60-8.
12. Abdelwahab IF, Hoch B, Hermann G, Bianchi S, Klein MJ, Springfield DS. Primary periosteal lymphoma - Rare and unusual. *Skeletal Radiol.* 2007;36(4):335-9.
13. Agarwal V, Pal L, Aggarwal A, Misra R. Primary patellar T cell lymphoma: An unusual cause of monoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(4):876-7.
14. Anyfanti P, Gouridou E, Tsinaridis A, Bekiaropoulos D, Argyropoulos E, Sousos N, et al. A treacherous case of primary non-Hodgkin lymphoma of the bone: Appearances can be deceptive. *Scott Med J.* 2015;60(3):9-13.
15. Burmeister BH, Benjamin CS. Primary non-Hodgkins lymphoma of bone (case report). *Australas Radiol.* 1989;33(2):165-7.
16. Campbell SE, Filzen TW, Bezzant SM, Beall DP, Burton MP, Sanders TG, et al. Primary periosteal lymphoma: An unusual presentation of non-Hodgkin's lymphoma with radiographic, MR imaging, and pathologic correlation. *Skeletal Radiol.* 2003;32(4):231-5.
17. Christie D, Cahill S. BM. Primary bone lymphoma (Osteolymphoma). *Australas Radiol.* 1996;40:319-23.
18. Cowie F, Benghiat A, Holgate C. Case report primary Hodgkin's disease of bone. *Clin Oncol.* 1991;3(4):233-5.
19. Eustace S, O'Regan R, Graham D, Carney D. Primary multifocal skeletal Hodgkin's disease confined to bone. *Skeletal Radiol.* 1995;24(1):61-3.
20. Gebert C, Harges J, Ahrens H, Buerger H, Winkelmann W, Gosheger G. Primary multifocal osseous Hodgkin disease: A case report and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131(3):163-8.
21. Goshen E, Shwartz A, Salai M, Apter S, Zwas S. Congruent uptake in bone and gallium scans in primary large-cell lymphoma of bone. *Semin Nucl Med.* 1997;27(1):75-8.
22. Hatori M, Ichinohasama R, Myers J, Schiller A, Kokubun S. Flow cytometrical and genotypic analysis of primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Pathol Res Pract.* 1997;193(8):557-64.
23. Hayashi M, Tsuchiya H, Yamamoto N, Karita M, Shirai T, Nishida H, et al. Caffeine-potentiated chemotherapy for metastatic carcinoma and lymphoma of bone and soft tissue. *Anticancer Res.* 2005;25(3 C):2399-405.
24. Hermann G, Abdelwahab IF, Capozzi J, Springfield D, Klein MJ. Primary non-Hodgkin lymphoma of bone: Unusual manifestation of lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Skeletal Radiol.* 1999;28(3):175-7.
25. Hsieh TC, Kao CH, Yen KY, Sun SS. Osteomyelitis-mimicking primary bone lymphoma at hip prosthetic site. *Clin Nucl Med.* 2007;32(7):543-4.
26. Hu JY, Yu D, Wu YH. Primary non-hodgkin lymphoma of the right femur and subsequent metastasis to the left femur: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2018;15(4):4427-31.
27. Ishiguro K, Hayashi T, Aoki Y, Murakami R, Ikeda H, Ishida T. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder presenting as primary bone lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2016;55(16):2259-64.

28. Iwahara Y, Shinohara T, Naruse K, Komatsu Y. Non-Hodgkin's lymphoma involving a femur bone and bilateral adrenal glands alone with adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2017;2017(C):2016-8.
29. Jawa A, Lieberman AE, Alexieva CCN, Jupiter JB. Primary intra-articular non-Hodgkin's lymphoma of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(12):2730-4.
30. Lacor P, Cocquyt V, Schots R, Mathijs R, van Camp B. Malignant lymphoma of the bone. *Acta Clin Belg.* 1990;45(6):386-93.
31. Lamichhane A, Mahara D. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone arising from hip. *J Nepal Health Res Council.* 2013;11(23):89-91.
32. McCammon J, Mascarenhas R, Monument MJ, Elyousfi A, Pilkey B. Large B-cell lymphoma mimicking iliopsoas abscess following open revision of proximal femur infected non-union: A case report. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):1-5.
33. Misgeld E, Wehmeier A, Krömeke O, Gattermann N. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: Three cases and a short review of the literature. *Ann Hematol.* 2003;82(7):440-3.
34. Pinheiro R, Filho F, Lima G, Ferreira F. Primary non-Hodgkin lymphoma of bone: An unusual presentation. *J Cancer Res Ther.* 2009;5(1):52-3.
35. Riaz I Bin, Khan MS, Mazursky K, Husnain M, Anwer F. Bone lymphoma with multiple negative bone biopsies. *J Am Acad Physician Assist.* 2017;30(9):27-9.
36. Romero-Rojas AE, Diaz-Perez JA, Raju S, Messa-Botero O, Prieto-Ble-tan A, Criollo-Palacios F. Primary diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic osteomyelitis of the knee. *Knee.* 2014;21(6):1280-3.
37. Roy S, Dobson P, Henry L. An isolated osteochondroma with underlying non-Hodgkin's lymphoma of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(10):1423-4.
38. Sato H, Takahashi M. Non-hodgkin's malignant lymphoma of the bone with intracavitary cardiac involvement. *Intern Med.* 1993;32(6):502-7.
39. Schmidt AG, Kohn D, Bernhards J, Braitingner S. Solitary skeletal lesions as primary manifestations of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1994;113(3):121-8.
40. Schulze T, Lüdtke A, Rahlff I, Tunn PU, Hohenberger P. Salmonella osteomyelitis in an immunocompromized patient presenting as a primary lymphoma of the bone. *Int J Infect Dis.* 2009;13(2):36-9.
41. Singh T, Satheesh C, Lakshmaiah K, Suresh T, Babu G, Lokanatha D, et al. Primary bone lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):296-8.
42. Singh R, Al Wattar BH, Mohanty K. A rare case of primary bone lymphoma mimicking a pelvic abscess. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(7):142-4.
43. Sipsas NV, Kontos A, Panayiotakopoulos GD, Androulaki A, Zompala A, Balafouta ME, et al. Extranodal non-Hodgkin lymphoma presenting as a soft tissue mass in the proximal femur in a HIV (+) patient. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(12):2405-7.
44. Stephens GC, Lenington WJ, Schwartz HS. Primary lymphoma and Paget's disease of the femur. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(6):783-6.
45. Sugisawa N, Suzuki T, Hiroi N, Yamane T, Natori K, Kiguchi H, et al. Primary bone malignant lymphoma: Radiographic and magnetic resonance images. *Intern Med.* 2006;45(9):665-6.
46. Visser J, Busch VJ, de Kievit-van der Heijden IM, Ten Ham AM. Non-Hodgkin's Lymphoma of the synovium discovered in total knee arthroplasty: A case report. *BMC Res Notes.* 2012;5:5-8.
47. Xie XT, Gao YS, Zhang CQ. Salvage of a femoral nonunion after primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: A case report and literature review. *Med Sci Monit.* 2011;17(11):138-43.
48. Yamamoto S, Tanaka T, Sato K, Denda R, Kumagae Y, Sekiya H, et al. Primary non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma arising from the patella. *J Orthop Sci.* 2019;24(3):568-72.
49. Böhm P, Kunz W, Horny HP, Einsele H. Adult Gaucher disease in association with primary malignant bone tumors. *Cancer.* 2001;91(3):457-62.
50. Ngan H, Preston BJ. Lymphoma presenting with osseous lesions. *Clin Radiol.* 1975;26:351-6.
51. Radaszkiewicz T, Hansmann ML. Primary high-grade malignant lymphomas of bone. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;413(4):269-74.
52. Sweet DL, Mass DP, Simon MA, Shapiro CM. Histiocytic lymphoma (reticulum-cell sarcoma) of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63(1):79-84.
53. Lucraft HH. Primary lymphoma of bone: A review of 13 cases emphasizing orthopaedic problems. *Clin Oncol.* 1991;3:265-9.

## Daño por suplementos alimenticios y herbales: un problema emergente para la salud pública

### *Harm from food and herbal supplements: An emerging problem for public health*

Iván R. Zúñiga-Carrasco\*

Departamento de Epidemiología, Unidad de Medicina Familiar 223, Instituto Mexicano del Seguro Social, Lerma de Villada, Estado de México, México

#### Resumen

**Antecedentes:** Los suplementos herbales y dietéticos se usan comúnmente en todo el mundo, ya sea suplantando la terapéutica médica convencional o a manera de complementar el tratamiento. Sin embargo, se han observado casos de daño hepático por el consumo de dichos suplementos. **Objetivos:** Realizar una revisión bibliográfica sobre los daños que provocan los suplementos alimenticios y herbales, generando un problema emergente para la salud pública. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda selectiva de literatura en PubMed, Medscape y Google Académico utilizando términos tales como: suplementos y lesión hepática, lesión hepática inducida por hierbas, hepatotoxicidad relacionada con el consumo de productos de Herbalife®. La búsqueda fue enfocada principalmente en informes de casos, series de casos y revisiones clínicas, publicados desde 1984 hasta 2019. **Resultados:** La mayoría de los reportes están redactados en idioma inglés, en español solo uno. **Conclusiones:** Existe un severo subregistro a nivel mundial, a pesar de que existen casos reportados por hepatotoxicidad provocados por suplementos dietéticos, lo que apunta a un importante problema de salud pública.

**Palabras clave:** Suplementos dietéticos. Medicina de hierbas. Hepatitis.

#### Abstract

**Background:** Herbal and dietary supplements are commonly used around the world, either supplanting conventional medical therapy or as a supplement to treatment. However, worldwide cases of liver damage have been observed from the consumption of these supplements. **Objectives:** Carry out a bibliographic review on the damages caused by nutritional and herbal supplements, generating an emerging problem for public health. **Material and methods:** A selective literature search was conducted in PubMed, MedScape, Google Scholar using terms such as: supplements and liver injury, herbal-induced liver injury, hepatotoxicity related to Herbalife use. The search was mainly focused on case reports, case series and clinical reviews, published from 1984 to 2019. **Results:** Most of the reports are written in English, only one in Spanish. **Conclusions:** There is a severe underreporting worldwide, despite the fact that there are reported cases of hepatotoxicity caused by dietary supplements, thus pointing to an important public health problem.

**Key words:** Dietary supplements. Herbal medicine. Hepatitis.

#### Correspondencia:

\*Iván R. Zúñiga-Carrasco  
E-mail: [ivan.zuniga@imss.gob.mx](mailto:ivan.zuniga@imss.gob.mx)

Fecha de recepción: 18-08-2020  
Fecha de aceptación: 06-04-2021  
DOI: 10.24875/RHJM.20000096

Disponible en internet: 13-09-2021  
Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):151-158  
[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En la mayoría de los países de América Latina, sus habitantes, por el número tan alto de enfermedades crónicas y sobre todo por la lucha contra la obesidad, recurren, ya no a remedios caseros hechos empíricamente a base de plantas y hasta levaduras como se hacía hasta hace tres décadas, sino a «efectivos suplementos alimenticios». Estos productos dicen ser de origen «100% natural» y ayudar en dichas enfermedades, inclusive para bajar de peso sin necesidad de cambiar estilos de vida, tan es así que dichos productos los pueden consumir niños y adolescentes «con total seguridad». Los suplementos herbales y dietéticos se usan comúnmente en el mundo, ya sea suplantando la terapéutica médica convencional o a manera de complementar el tratamiento<sup>1</sup>. A pesar del progreso de la medicina convencional, en los últimos 20 años ha aumentado la popularidad de las hierbas y suplementos dietéticos (SD). Diversos factores contribuyen a la atractiva terapéutica de la medicina a base de hierbas. Dentro de las falacias para el consumo y supuesto éxito «de mejoría» se encuentran: «influyen» sobre la historia natural de una enfermedad determinada, «generan bienestar» físico y emocional, «reducen» los efectos secundarios de medicamentos alopáticos, «mejoran» los síntomas de enfermedades existentes, «fortalecen» al sistema inmunitario, «mejoran» la calidad de vida, tienen «buena» relación terapéutica, el «proceso de curación» es natural y hay «disponibilidad» de tratamiento<sup>2</sup>. Lo antes comentado refleja una creencia profunda, que los suplementos dietéticos y herbales (SDH) son seguros porque son «naturales» y se ajustan a la imagen de una alternativa amable, y por lo tanto inofensiva, a la medicina convencional. Los pacientes están a menudo insatisfechos con el tratamiento alopático convencional, debido a los habituales efectos adversos. Un aspecto positivo es que reflejan una mayor conciencia hacia la salud y el bienestar en general, pero las expectativas hacia las supuestas virtudes de los SDH son tan numerosas como los diversos grupos de usuarios. Los SDH suelen estar excluidos de las estrictas regulaciones de prescripción, por lo tanto se pueden comprar fácilmente en farmacias, tiendas de salud, gimnasios, internet o a un distribuidor de dichos suplementos, en ocasiones siendo relativamente bajo su costo<sup>3,4</sup>. La bibliografía especializada utiliza la frase «suplementos dietéticos y herbales»<sup>1</sup> para referirse a cualquier suplemento que pueda estar implicado en causar daño hepático, estos productos incluyen suplementos herbales o botánicos, productos

como vitaminas, minerales, aminoácidos y proteínas que se utilizan para complementar la dieta, así como suplementos para mejorar el rendimiento, los cuales pueden contener esteroides anabólicos sintetizados químicamente. Los SDH se han llegado a utilizar para mantener o mejorar la salud; la regulación de productos a base de hierbas puede variar entre los diferentes países. Stickel, et al. han clasificado los SDH relacionados con hepatotoxicidad en dos diferentes grupos: daño hepático inducido por hierbas y daño hepático inducido por SD<sup>5</sup>. Stickel<sup>4</sup> considera a todo SD si se consume como ayuda para mejorar el estado nutricional, perder peso o tratar el estreñimiento. La Ley de Educación y Salud de Suplementos Dietéticos (*Dietary Supplement Health and Education Act*) define SD como cualquier producto destinado a complementar, pero no sustituir, la dieta; los SD puede contener uno o más ingredientes, incluidas vitaminas, minerales, hierbas, productos botánicos, aminoácidos o extractos herbales<sup>5</sup>.

## Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica sobre los daños que provocan los suplementos alimenticios y herbales generando un problema emergente para la salud pública.

## Metodología

Se realizó una búsqueda selectiva de literatura en PubMed, Medscape y Google Académico utilizando términos como: suplementos y lesión hepática, lesión hepática inducida por hierbas, hepatotoxicidad relacionada con el consumo de Herbalife®. La búsqueda fue enfocada principalmente en informes de casos, series de casos y revisiones clínicas, publicados desde 1984 hasta 2019.

## Criterios

- Inclusión: artículos relacionados sobre lesión hepática inducida por hierbas, hepatotoxicidad relacionada con el consumo de Herbalife®.
- Exclusión: aquellos artículos que no tengan sustento metodológico y que no los avale una institución.

## Suplementos dietéticos y lesión hepática

Un SD no está exento de aspectos necesarios tanto para su producción y venta, como porque es un producto para consumo humano: definición del producto, criterios de eficacia y seguridad, los cuales por lo

regular están escasamente documentados. Los SD necesitan una definición clara de sus ingredientes, así como cuáles con son los riesgos y beneficios. Así mismo, estos productos no complementan cualquier dieta del individuo que consume regularmente; cuando hay deficiencias dietéticas clínicamente detectadas, existen terapias de sustitución específicas aprobadas y estandarizadas, las cuales están bajo la guía y vigilancia de personal de salud. En este apartado deben descartarse absolutamente consejos de *youtubers*, *influencers*, *couches*, entrenadores de gimnasio, naturistas, proveedores y/o vendedores de las marcas Herbalife®, Omnilife® y Kromasol® (HOK). Cabe enfatizar que los pacientes con obesidad se enfrentan a comorbilidades, por lo tanto, el consumo habitual de SD no puede considerarse como «saludable» como se ha llegado a suponer. Añadir algún SD al uso concomitante de múltiples medicamentos por los pacientes obesos puede conducir a daño hepático. Algunos medicamentos pueden generar cierta toxicidad farmacológica debido al polimorfismo genético de enzimas xenobióticas, hay que destacar que el genotipo del antígeno leucocitario humano es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de fármacos que inducen daño hepático. Hay que destacar que en los informes de casos de sospecha de daño hepático debido a SD utilizado para la reducción de peso, los datos sobre el índice de masa corporal se encontraron con valores normal o subnormal, ante la suspensión de SD no existe reducción alguna de este por su consumo<sup>6</sup>.

### **Suplementos dietéticos y herbales comúnmente asociados con lesión hepática**

Es importante destacar que los SDH rara vez contienen un solo ingrediente<sup>6</sup>. La mayoría de los agentes<sup>1</sup> implicados son mezclas complejas vendidas bajo nombres comerciales. Entre los casos de lesión hepática, se atribuyeron a uno o varios productos herbales, mezclas botánicas tradicionales, vitaminas o minerales, niacina y levocarnitina entre otros componentes. La lesión hepática inducida por SDH abarca un espectro de presentaciones. Un contribuyente potencial de daño hepático importante<sup>1</sup> es la contaminación del producto, no solo con elementos que pueden ser tóxicos al momento de la manufactura, sino también con otras hierbas desconocidas o la adición de compuestos tales como inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil), agentes antiinflamatorios no esteroideos, estatinas y corticosteroides. Destacan otros productos herbales

implicados: valeriana (*Valeriana officinalis*), *Eurycoma longifolia*, ajeno, ontina o incienso de Canarias (*Artemisia herba-alba*), uña de gato (*Uncaria tomentosa*), *Ganoderma applanatum*, fo-ti (*Fallopia multiflora*), arroz de levadura roja (*Monascus purpureus*), *Garcinia cambogia*, kratom (*Mitragyna speciosa*) y el cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*).

### **Frecuencia de lesión hepática por suplementos dietéticos y herbales: EE.UU. y el mundo**

Aunque no existen estimaciones basadas en la población para la frecuencia de lesiones hepáticas por SDH en los EE.UU., la incidencia tiende al incremento. En un estudio prospectivo con datos obtenidos de la Red de Lesiones Hepáticas Inducidas por Fármacos el consumo de SDH representó el 16% de los casos en general<sup>6</sup>. Sin embargo, es importante destacar que la proporción aumentó durante los ocho años del estudio del 7% en 2004-2005 al 19% en 2010-2012. Desde entonces, la proporción de casos de lesión hepática atribuible a SDH se ha mantenido por arriba del 20%. Los estudios en Europa<sup>7,8</sup> muestran aumentos en el consumo de SDH en los últimos 10 años. En el registro español de lesiones hepáticas inducidas por fármacos, la proporción de casos atribuidos a SDH fue del 2% en 2006 y aumentó al 13% para el periodo 2010-2013, lo anterior representa una tendencia durante un periodo de 10 años de incremento de lesiones hepáticas por el consumo de SDH. La proporción de casos de lesiones hepáticas atribuidas a SDH varía en los países asiáticos: el 70% en Singapur, el 73% en Corea del Sur, el 18.6% en China y solo el 2.5% en India, a pesar del uso de medicinas alternativas o tradicionales en los cuatro países<sup>9-12</sup>. La mejor estimación de la incidencia de daño hepático relacionado con SDH proviene de una encuesta basada en la población en Islandia, donde se estimó que en 2011-2012 el 16% de los casos se atribuyeron a SDH, lo que sugiere que la incidencia de lesión hepática aguda relacionada con SDH fue de 3 por cada 100,000 habitantes-estudio<sup>1,13</sup>.

### **Hepatotoxicidad relacionada con suplementos dietéticos y herbales**

Los productos herbales y SD de tipo «natural» son populares, en más del 60% de las personas, los usuarios al percibirlos como «naturales» los consideran seguros. Sin embargo, en la literatura<sup>14</sup> hay informes de hepatotoxicidad como se comentó anteriormente. El

tema de la hepatotoxicidad relacionada con los SD es una preocupación creciente, particularmente con la evidencia tanto en EE.UU. como en Europa, principalmente por el consumo de estos productos<sup>1</sup>. Marignani, et al.<sup>6</sup> investigaron la proporción de pacientes con trastornos hepatobiliares que toman SDH, encontrando que más de un tercio de los sujetos admitieron el uso de SDH, a menudo complementario a la terapéutica convencional<sup>15</sup>; en seis clínicas de EE.UU. incluso se encontraron cifras altas de consulta por enfermedad hepática, revelando que el 65% de los pacientes con enfermedad hepática consumieron SDH<sup>16</sup>. Un informe español<sup>17</sup> reportó 13 casos relacionados con SDH. El uso generalizado de SDH está en gran medida mal regulado, el desconocimiento de sus consumidores y proveedores sobre daños potenciales está provocando importantes subregistros<sup>4</sup>. En EE.UU. existen alrededor de 45,000 casos por SDH<sup>3,4,5,18</sup>. Esto último es importante, en la práctica clínica diaria del médico general, familiar, así como en la del médico especialista, los pacientes que usan hierbas o SD llegan a experimentar lesión hepática o tienen pruebas de funcionamiento hepático anormales; es importante analizar si el paciente cursa con una enfermedad hepática crónica o es debida por SDH.

Al realizar la historia clínica, los pacientes no comentan el consumo de productos Herbalife® o de otras marcas, los médicos a menudo no piensan en SDH o no preguntan sobre su consumo, en caso de que lo cuestionen y resulte positivo creen que no pueden provocar daños por «ser naturales». Generalmente los pacientes omiten el uso de tales productos, ya que no los consideran potencialmente dañinos, o porque temen no ser tomados en serio por el médico<sup>4</sup>. Realizar un estudio de calidad de los productos de la marca líder en cuestión es extremadamente difícil, por la reticencia de la empresa para revelar la composición de sus diferentes productos. Asimismo, la empresa prepara sus productos de manera diferente en cada país. Histológicamente, de cinco de cada siete pacientes en los que estaba disponible la biopsia: uno manifestó hepatitis colestásica con eosinófilos prominentes e infiltración, otro presentó hepatitis con células gigantes, necrosis subaguda masiva, y el resto de los pacientes manifestó síndrome sinusoidal de obstrucción. Algunos pacientes desarrollaron fibrosis leve a moderada; esto último fue severo en un paciente con un año de ingesta del producto. El pronóstico puede ser favorable si se identifica al agente causal tempranamente y se suspende su consumo. El hígado puede evolucionar a la insuficiencia, poniendo en peligro la vida de la persona;

esto puede ocurrir por la ingesta a largo plazo, en particular cuando el paciente no reconoce qué productos está consumiendo.

## Suplementos dietéticos y productos herbarios asociados a hepatotoxicidad

### PRODUCTOS HERBALIFE®, OMNILIFE® Y KROMASOL® (HOK)

Los productos de estas compañías, que promueven el «bienestar físico y emocional», apoyan en la reducción de peso. Cada compañía reporta ventas de varios millones de dólares, Herbalife® tiene presencia en más de 60 países, Omnilife® en 22 países y Kromasol® en 18 países<sup>14,19-21</sup>. Muy en particular, Herbalife® es una empresa que producen diferentes productos para pérdida de peso y diversos SD. Los productos fabricados se exportan a más de 50 países de todo el mundo. En 2019, la compañía reportó ventas netas de 1.2 billón de dólares<sup>4,22</sup>. Los SD de las tres marcas son manufacturados especialmente de hierbas seleccionadas, enriquecidas con diferentes nutrientes, oligoelementos, minerales y vitaminas; por lo general el número exacto de productos mezclados, así como su composición exacta, es desconocido. Los pacientes consumen al menos tres productos de cualquiera de las tres marcas líderes, pero llegan a existir hasta 12 productos diferentes de las compañías antes mencionadas que se pueden consumir al mismo tiempo. La mayoría de los pacientes usan productos de HOK principalmente para bajar de peso, los productos pueden incluir en su composición *Ephedra sinica* y *ma huang*, este último se ha utilizado durante siglos para inducir la pérdida de peso y se informa que está presente en diversos SD. La efedrina produce una hepatotoxina que se sabe induce lesiones similares a las observadas en los casos estudiados. Según informes<sup>14,23</sup>, en el caso de Herbalife®, se encargó de eliminar la efedrina que contenían sus productos después del 2000; los esfuerzos para corroborar esto último con la empresa fueron nulos. Otro compuesto utilizado es la *N*-nitroso-fenfluramina, contenido en las hierbas chinas *chaso* u *onshido*, que también se usa para bajar de peso. Dos hierbas pueden identificarse por el texto en los productos de HOK, uno es el guaraná (*Paullinia cupana*), la taurina y té verde (*Camellia sinensis*). El guaraná y la taurina son psicoestimulantes que actúan por medio de la liberación de cafeína con efectos secundarios neurológicos y cardiológicos, la hepatotoxicidad no ha sido reportada. A menudo es difícil convencer al paciente de la toxicidad del producto incriminado. La falta de etiquetado de los

contenidos de estos productos hace que la evaluación de causalidad sea difícil. Se han reportado casos con datos de hepatotoxicidad después de la ingesta de alguno de los diferentes productos de la marca Herbalife®<sup>3,14,23-26</sup>, y diversos son los países con datos de reporte: Suiza<sup>3,14</sup>, Israel<sup>27</sup>, España<sup>28-30</sup>, Argentina<sup>31</sup>, Islandia<sup>24</sup>, EE.UU.<sup>6,32</sup> y Venezuela<sup>33</sup>. Con respecto a los productos de Kromasol® y Omnilife®, a día de hoy no existen estudios sobre los efectos adversos causados por sus productos, como ha sido en el caso de Herbalife®, sin embargo, varios de los productos de Kromasol®, dentro de los diversos compuestos que podemos destacar, tienen potencial para generar efectos a largo plazo. Se encuentran altas cantidades de fructosa; existen estudios que han demostrado que una alta ingesta de fructosa puede ocasionar efectos perjudiciales, como: sobrepeso, obesidad, resistencia insulínica, diabetes tipo 2, dislipidemias, hiperuricemia, hígado graso no alcohólico y daños renales<sup>34-37</sup>. Por otro lado, a pesar de sus conocidos beneficios, el jugo de noni ha demostrado ser causante de daño hepático grave<sup>38,39</sup>. Por otra parte, ingredientes como la sábila o la sucralosa, Kromasol® los utiliza en otras formulaciones de productos de su marca. Con respecto a la sábila, puede decirse que esta, al igual que el noni, ha sido relacionada con el daño hepático<sup>40-45</sup>. A su vez, la sucralosa<sup>46</sup> es conocida por ser causante de estrés oxidativo, el cual a la larga desarrolla enfermedades terminales como el asma, la diabetes o el cáncer.

### **TÉ VERDE (CAMELLIA SINENSIS)**

El té verde (*Camellia sinensis*)<sup>1,4,47</sup> es una bebida muy popular, consumida en todo el mundo durante siglos. Dependiendo del procesamiento, especialmente el «grado de fermentación», el té puede obtener diferencias en sabor, color y composición. El té verde contiene alcaloides de metilxantina (cafeína, teofilina, teobromina), los polifenoles se consideran las principales moléculas bioactivas del té. En las últimas décadas, el consumo del té verde ha aumentado, por sus beneficios para la salud; estudios en humanos no han demostrado un efecto sobre la pérdida de peso, siendo la indicación principal para su consumo. Sin embargo, se ha desarrollado una gran cantidad de productos comerciales que contienen extracto del mismo té que se anuncian como agentes para perder peso. La infusión de té verde es ampliamente consumida, se han reportado casos de daño hepático después de la ingesta de infusión, principalmente los extractos. El primer informe<sup>48</sup> sobre daño hepático relacionado con

la ingesta de extracto de té verde fue en 1999. A partir de entonces se han documentado diversos casos de lesiones hepáticas relacionadas con la ingesta de diferentes extractos de té verde<sup>3-5,17,49,50</sup>. Desde 2006 ha habido más de 50 informes en la literatura médica<sup>51,52</sup> de lesión hepática aguda con ictericia atribuida a extractos de té verde. Hay casos reportados de hepatotoxicidad debido a extractos de té verde en países como EE.UU., Reino Unido y Australia. En 2008, la Farmacopea de los Estados Unidos<sup>53</sup> evaluó 34 informes de lesión hepática vinculada a extracto de té verde; 27 fueron etiquetados como probables y los 7 casos restantes inducidos por extractos de té verde. Uno de estos pacientes murió, lo que indica que este tipo de hepatotoxicidad puede tener resultados graves<sup>53</sup>. Los productos de HOK que contienen dicho extracto, generalmente su etiqueta de advertencia en la monografía de calidad para extracto de té verde, no llega a estar sustentada por varias razones: falta de informes de efectos adversos por prolongado consumo, falta de datos epidemiológicos y la escasez de información sobre la calidad de las preparaciones específicamente vinculada a daño hepático. Los pacientes con daño hepático atribuido a extracto de té verde presentaron una enfermedad característica similar a la hepatitis aguda que ocurre de uno a tres meses de comenzar a consumir el producto. La enfermedad generalmente puede autolimitarse, pero se han reportado casos fatales en hasta un 10%, generalmente aquellos que presentaron lesión hepatocelular aguda e ictericia<sup>1</sup>. En una revisión realizada por Mazzantion de 34 casos publicados<sup>51</sup>, siete tuvieron un cambio positivo debido a la suspensión de los extractos té verde. En la mayoría de los informes de hepatotoxicidad, la dosis humana de extracto de té verde (generalmente menos de 12 mg/kg al día) no parecía ser excesiva o en el rango que podría tener toxicidad directa (estimada para los humanos en 30- 90 mg/kg)<sup>1,4,54</sup>.

### **ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO**

El ácido linoleico conjugado (ALC) es un ácido graso poliinsaturado omega-6, es un SD que ha demostrado que causa reducción en la masa de grasa corporal. También se ha demostrado que estimula las respuestas inmunitarias, mejorar la sensibilidad a la insulina y modifica el metabolismo de los lípidos. A pesar de los beneficios atribuidos al ALC, a la fecha se han reportado casos de daño hepático. Todos los pacientes desarrollaron daño hepático de tipo hepatocelular

después de tomar ALC para ayudar en la pérdida de peso y la reducción de grasa corporal, teniendo resolución completa después de la interrupción de ALC<sup>4,55,56</sup>.

### ÁCIDO ÚSNICO

El ácido úsnico se encuentra únicamente en líquenes, y es especialmente abundante en géneros como *Alectoria*, *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina* y *Evernia*. El ácido úsnico funciona como un desacoplador de la cadena respiratoria mitocondrial y se cree que estimula la oxidación del combustible y aumenta las tasas metabólicas, lo que podría influir en la pérdida de peso. Sin embargo, este mecanismo también podría inducir lesiones mitocondriales, en hepatocitos y muerte. Se han reportado varios casos<sup>57-59</sup> de insuficiencia hepática aguda relacionada sola o con una combinación de SD con ácido úsnico, incluyendo casos que requieren trasplante de hígado. El tiempo de inicio de la lesión hepática generalmente ocurre dentro de los primeros tres meses de consumo. Todos se recuperaron espontáneamente después de suspender el uso del producto; los resultados de las pruebas hepáticas, así como los síntomas, se normalizaron en cuatro meses.

### GARCINIA CAMBOGIA

La *Garcinia cambogia*<sup>4,60,61</sup> se emplea en suplementos a base de plantas ampliamente promovidos para la pérdida de peso. Ha sido implicada en la hepatotoxicidad en pacientes que toman SD que contiene una variedad de ingredientes y la incluyen.

### Diagnóstico de lesión hepática inducida por suplementos dietéticos y herbales

El diagnóstico de daño hepático inducido por SDH se basa en gran medida en una historia clínica compatible con el consumo de SD, desafortunadamente no existen pruebas de diagnóstico específicas y el patrón de lesión puede ser compatible prácticamente con cualquier enfermedad hepática aguda o crónica. La biopsia hepática puede descartar una lesión hepática crónica y proporcionar evidencia a favor o en contra de otras enfermedades hepáticas<sup>1</sup>.

### Resultados

En la búsqueda de bibliografía sobre el tema en cuestión se pudo observar que la mayoría de los

artículos están en idioma inglés y solamente existe uno en español. Es de suma importancia saber que los suplementos son extractos de alimentos deshidratados y naturales, así como de hierbas, vegetales y concentrados de fruta, y pueden o no integrar vitaminas y minerales. Su único objetivo es incrementar la ingesta dietética, completarla o suplir a otros alimentos para obtener sus nutrientes. Si bien la venta de suplementos es abierta a todo el público, algunos foros de salud anticipan que no todas las personas pueden consumirlos; se recomienda supervisión y vigilancia médica previa a su compra. Es importante reconocer estos suplementos alimenticios y considerar sus indicaciones, quiénes pueden consumirlos, cuáles son los efectos adversos que esperar a los beneficios en consumo cotidiano de estas sustancias y tener un indicador medible del grado de beneficio de consumir estos suplementos de manera cotidiana y una revisión periódica con el médico que abarque condiciones físicas, biológicas, psicológicas y sociales para poder determinar el grado de beneficio o en su caso de efectos atribuibles al consumo de estas sustancias.

### Discusión

Los SD no están regulados, como en el caso de los alimentos y tampoco están sujetos a evaluaciones precomercialización y poscomercialización, requisitos de seguridad o eficacia como lo hacen con los medicamentos. Para detectar el factor que contribuye a la hepatotoxicidad, se debe realizar una historia clínica exhaustiva del paciente, solicitando la cronología de la ingesta de medicamentos y SD. En casos reportados por hepatotoxicidad por SD existe un severo subregistro, lo que apunta a una importante problema de salud relacionado con el consumo de SD. Dada la eficacia no probada y el alto número de casos de daño hepático debido a SD, además de la gravedad con riesgo de insuficiencia hepática aguda y posterior muerte o trasplante, los organismos reguladores competentes deben emplear una reglamentación más estricta para la verificación y venta de estos productos. Debe haber un esfuerzo conjunto entre médicos y autoridades sanitarias para identificar datos de hepatotoxicidad, y poder educar a la población sobre los riesgos del consumo de SD y su pronta suspensión. Se necesitan enfoques más rigurosos para evaluar las causas de daño hepático; además, la documentación de datos de casos debe ser completa y sistemática. Los casos deben catalogarse como daño hepático inducido por hierbas o hígado con lesión por SD.

## Conclusión

Los problemas por la lesión hepática relacionada con SDH plantean varios desafíos de investigación importantes que, cuando se lleguen a abordar, ayudarán considerablemente en la comprensión, el control y la prevención de este problema emergente. Los mecanismos por los cuales el SDH causa daño hepático no están claros y requieren una amplia investigación. Identificar la composición química de los SDH es un paso clave para determinar los ingredientes responsables, pero esto debe ser seguido por estudios de las propiedades tóxicas, de los compuestos específicos, utilizando biología celular, cultivos celulares y modelos animales.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Navarro V, Khan I, Björnsson E, Seef L, Serrano J, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65(1):363-73.
2. Ernst E, Hung K. Great expectations: what do patients using complementary and alternative medicine hope for? *Patient*. 2011;4(2):89-101.
3. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol*. 2015;89(6):851-65.
4. García M, Robles M, Ortega A, Medina I, Andrade R. Hepatotoxicity by dietary supplements: A tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):537.
5. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz K. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int*. 2011;31(5):595-605.
6. Navarro V, Barnhart H, Bonkovsky H, Davern T, Fontana R, Grant L, et al. Liver injury from herbs and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014;60(4):1399-408.
7. Andrade R, Lucena M, Fernández M, Palaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512-21.
8. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Herbal assault: liver toxicity of herbal and dietary supplements. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:141.
9. Wai C, Tan B, Chan C, Sutedja D, Lee Y, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007(4);27:465-74.
10. Suk K, Kim D, Kim C, Park S, Yoon J, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1380-7.
11. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(7):825-9.
12. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers W, Sandeep M, Karanth D, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2396-404.
13. Björnsson E, Bergman O, Björnsson H, Kyaran R, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25.
14. Schoepfer A, Engel A, Fattinger K, Marbet U, Criblez D, Reichen J, et al. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol*. 2007;47(4):521-6.
15. Marignani M, Gallina S, Di Fonzo M, Deli I, Begini P, Gigante E, et al. Use and safety perception of herbal remedies in patients with liver/biliary tract disorders: an Italian study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(Suppl 1):54-7.
16. Strader D, Bacon B, Lindsay K, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2391-7.
17. García M, Borraz Y, Lucena M, Peláez G, Salmerón J, et al. Hepatotoxicidad secundaria a "productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2008;100(11):688-95.
18. Seef L, Stickel F, Navarro V. Hepatotoxicity of herbals and dietary supplements. Drug induced liver disease. 3 ed. Amsterdam, Países Bajos: Elsevier; 2013. pp. 631-658.
19. Herbalife Nutrition. Financial Information [Internet]. Herbalife Nutrition [consultado: 27/03/2020]. Disponible en: <https://ir.herbalife.com/financial-information>
20. Conoce Kromasol [Internet]. Kromasol [consultado: 27/03/20]. Disponible en: <https://kromasol.com/empresa>
21. Otega R. Bienvenidos al mundo Omnilife Ya estamos en 22 Países y seguimos Creciendo. [Internet]. RIOENRED [consultado: 27/03/20]. Disponible en: <http://rioenred.com/profiles/blogs/bienvenidos-al-mundo-omnilife>
22. Herbalife Nutrition Reports Record-Breaking Quarterly Volume Point Results and Provides Initial Full Year 2020 Guidance [Internet]. Herbalife Nutrition [consultado: 27/03/20]. Disponible en: <https://ir.herbalife.com/static-files/e7852f47-7927-42fb-9666-95e691b99d21>
23. Bonkovsky H. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med*. 2006;144(5):68-71.
24. Jóhannsson M, Ormarsdóttir S, Olafsson S. Hepatotoxicity associated with the use of Herbalife. *Laeknabladid*. 2010;96(3):167-72.
25. Teschke R, Zhang L, Melzer L, Schulze J, Eickhoff A. Green tea extract and the risk of drug-induced liver injury. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(12):1663-76.
26. Dante J, Aguilar D, Almanza C. Hepatotoxicidad, suplementos naturistas. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Sanid Milit Mex*. 2012;66(2):100-4.
27. Elinav E, Pinsky G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol*. 2007;47(4):514-20.
28. Duque J, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G. Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:238-9.
29. Manso G, López L, Duque J, Salgueiro E. Spanish reports of hepatotoxicity associated with Herbalife products. *J Hepatol*. 2008;49(2):289-90.
30. Manso G, López L, Salgueiro M, Duque J, Jimeno F, Andrade RJ, et al. Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2011;20(10):1080-7.
31. Chao S, Anders M, Turbay M, Olaiz E, Mc Cormack L, Mastai R. Hepatitis aguda asociada al consumo de Herbalife® a propósito de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(4):274-7.
32. Chen G, Ramanathan V, Law D, Funchain P, Chen G, French S, et al. Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J Hepatol*. 2010;2(11):410-5.
33. Mengual E, Lizarzábal M, Ruiz M, Silva N, Andrade R, Lucena M, et al. Reporte de casos de lesión hepática inducida por medicamentos en un centro hospitalario de referencia del estado Zulia, Venezuela. *Investig Clin*. 2015;56(1):3-12.
34. Tappya L, Lêc K. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(6):554-60.

35. Zhang Y, An T, Cheng R, Zhou Q, Huang Y, Zhang J, et al. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: A meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr.* 2013;143(9):1391-8.
36. Johnson R, Sanchez L, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2036-9.
37. Bantle J. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr.* 2009;139(6):1263-8.
38. López-Cepero J, Lerma S, Fernández M, Amaya A. Hepatotoxicidad grave asociada al consumo de Noni (*Morinda citrifolia*). *Rev Esp Enferm Dig (Madrid).* 2007;99(3):173-81.
39. Garrido F, Muñoz R, Muñoz C, Delgado P, Fernández I, Castellano G. Acute liver failure in a patient consuming Herbalife products and Noni juice. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid).* 2015;107(4):247-8.
40. Moreira V, Garrido E. Hepatotoxicidad por productos de herboristería. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid).* 2013;105(7):433.
41. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an aloe vera preparation: A case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11(2):303-4.
42. Yang H, Kim D, Kim Y, Kim B, Sohn K, Choi MJ, et al. Aloe induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):492-5.
43. Kanat O, Ozet A, Ataergin S. Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):589.
44. Bottenberg M, Wall G, Harvey R, Habib S. Oral aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2007;41(10):1740-3.
45. Curciarello J, De Ortúzar S, Borzi S, Bosia D. Hepatitis aguda grave asociada al consumo de aloe vera. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(7):436-8.
46. Hua Y, Sreejayan N. Sucralose and its effect on levels of nitric oxide synthase in endothelial cells [Internet]. University of Wyoming; 2014 [consultado: 23/03/20]. Disponible en: [https://repository.uwyo.edu/ugrd/2014\\_UGRD/Schedule/59](https://repository.uwyo.edu/ugrd/2014_UGRD/Schedule/59)
47. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50(2):176-87.
48. Gavilan J, Bermudez F, Salgado F, Pena D. Phytotherapy and hepatitis. *Rev Clin Esp.* 1999;199(10):693-4.
49. Abu el Wafa Y, Benavente A, Talavera A, Pérez M, Ramos J. Acute hepatitis induced by *Camellia sinensis* (green tea). *An Med Interna.* 2005;22(6):298.
50. Dueñas C, Fabregas S, Durández R. Hepatotoxicity due to *Camellia sinensis*. *Med Clin.* 2004;122(17):677-8.
51. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro P, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(4):331-41.
52. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89(8):1175-91.
53. Sarma D, Barrett M, Chavez M, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008;31(6):469-84.
54. García S, Sáez F, Gento E, López A, Arias L. Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestión. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27(9):559-60.
55. Favreau J, Ryu M, Braunstein G, Orshansky G, Park S, Coody GL, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement LipoKinetix. *Ann Intern Med.* 2002;136(8):590-5.
56. Durazo F, Lassman C, Han S, Saab S, Lee N, Kawano M, et al. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):950-2.
57. Sanchez W, Maple J, Burgart L, Kamath P. Severe hepatotoxicity associated with use of a dietary supplement containing usnic acid. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):541-4.
58. Estes J, Stolpman D, Olyaei A, Corless C, Ham J, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg.* 2003;138(8):852-8.
59. Neff G, Reddy K, Durazo F, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N, et al. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol.* 2004;41(6):1062-4.
60. Corey R, Werner K, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, et al. Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Ann Hepatol.* 2015;15(1):123-6.
61. Melendez J, Snipelisky D, Matcha G, Stancampiano F. Acute hepatitis induced by pure *Garcinia cambogia*. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(5):449-50.

## Hygiene in the Hospital

### Higiene en el Hospital

Rujittika Mungmunpantipantip<sup>1\*</sup> and Viroj Wiwanitkit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Private Academic Consultant, Bangkok Thailand; <sup>2</sup>Department of Community Medicine, School of Medicine, Patil University, Pune, India

Dear Editor,

We would like to share ideas on the publication “De todos para todos, la higiene de manos en el Hospital Juárez de México, campaña del Día Mundial de Higiene de Manos 2019”<sup>1</sup>. In fact, to promote hygiene is an important aim in global public health. Collaboration from all partners is an important key factor for achieving a success. We agree on the 4-composition proposed in the article. We would like to add two more issues. First, environment should be discussed. Environment might be out of control. Some environmental changes can result in changing of disease epidemiology<sup>2</sup>. Since everyone lives in the same world, any of our actions might also affect us as well as other living things in our world (animals and plants). Environmental issues should not be overlooked. This is also an important thing in the micro-level, such as in intra-hospital environment. In our setting in Indochina, some hospital promote green technology and energy conservation concepts.

Second, participation and collaboration is another important key factor. For promoting success, the education on the duty and social responsibility should be inserted in primary curriculum. For medical education, this issue cannot be lacked. It is no doubt that we usually insert the scientific content in medical curriculum, but we should extend to insert concepts for social science, humanities, and art<sup>3</sup>. With a multidisciplinary

approach, the success in creating on hygienic setting is expected.

#### Funding

The authors declare to have no funding.

#### Conflict of interest

The authors declare to have no conflicts of interest.

#### Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors declare that no patient data appear in this article.

#### References

1. Hernández OS. De todos para todos, la higiene de manos en el hospital Juárez de México, campaña del Día Mundial de Higiene de Manos 2019. *Rev Hosp Jua Mex.* 2019;86:68-9.
2. Luber G, Prudent N. Climate change and human health. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:113-7.
3. Prabhu G. The disappearing act: humanities in the medical curriculum in India. *Indian J Med Ethics.* 2019;4:194-7.

#### Correspondence:

\*Rujittika Mungmunpantipantip

E-mail: rujittika@gmail.com

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 18-06-2021

Date of acceptance: 03-08-2020

DOI: 10.24875/RHJM.21000035

Disponible en internet: 13-09-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):159

[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)