

# Revista del Hospital Juárez de México

Vol. 89

Enero-Marzo 2022

Núm. 1

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

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



## Editorial

- Evaluación de la alimentación en el paciente con traqueostomía en la unidad de cuidados intensivos.....** 1  
J.B. Parra-Maldonado, M.A.I. Martínez-Camacho, P.C. Gallardo-Astorga y M. Boy-Skipsey

## Artículos originales

- Atrofia muscular y evaluación ecográfica en el paciente quemado. Serie de casos.** 5  
M.A. Garnica-Escamilla, J.E. Rames-Gijón, D. Guzmán-Villalobos, Ó.M. Marín-Landa, J.S. Alonso-Beltrán, E.S. Vargas-Torres, et al.
- Rol de la infección por *Helicobacter pylori* en la urticaria crónica espontánea: un estudio retrospectivo.....** 10  
J.L. Aguilar-Álvarez, E.I. Juárez-Valdés, S.M.I. Mejía-Loza, Ó.L. García-Rodas, J.C. Valle-Gonzales y C.P. Jaén-Villanueva
- Valor del ultrasonido endoscópico para el diagnóstico diferencial de neoplasias pancreáticas.....** 15  
L. Chao-González, L. Barroso-Márquez, M. Cepero-Valdés, S. Moret-Vara, Y.E. Torres-Hernández, T.M. Torres-Rodríguez, et al.
- Técnicas de modelado matemático de la frecuencia cardíaca del ejercicio submáximo en hombres jóvenes.....** 21  
J. Padilla-Pérez

## Artículos especiales

- Recurrencia de la COVID-19: reporte de caso.....** 31  
J.A. Hidalgo-Carrera, P. Amescua-Guerra, J.E. Serratos-Garduño, J. Werner Von der Meden-Alarcón, M. Chaya-Hajj y M.F. Ramírez-Valencia
- Necrosis tóxica epidérmica como forma infrecuente y potencialmente fatal de complicación del lupus eritematoso sistémico.....** 36  
A.E. Jerez-Álvarez, A. Sosa-Remón y L. Pulido-García

## Artículos de revisión

- Sepsis abdominal secundaria a perforación gástrica por candidiasis. Reporte de un caso y revisión de la literatura.....** 42  
E.I. Marín-Pardo, F. Navarro-Tovar, C.Z. Díaz-Barrientos, E. Ballesteros-Suárez, M.A. Jiménez Durán, Guadalupe K. Peña-Portillo, et al.
- Trombosis de válvula mitral protésica. Reporte de caso y revisión de literatura.....** 47  
J.C. Betancourt-Aldana-Villarruel, A. Vázquez-Martínez-de Velasco y M. Hidalgo-Álvarez

## Fe de erratas

- Fe de erratas: Desenlaces perinatales en mujeres según IMC: estudio multicéntrico de hospitales públicos y privados. Actualización julio 2021.....** 54  
Aurea Z. Ramos-Hernández

# Programa Anual de Actividades 2022





# Revista del Hospital Juárez de México



Vol. 89

Enero-Marzo 2022

Núm. 1

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)*

DRA. MÓNICA ALETHIA CUREÑO DÍAZ

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

DR. LUIS EDUARDO LÓPEZ ARREOLA

*Hospital Juárez de México, 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. SCHEHREZADA 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 ANGULO

*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

*Clínica 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 ANGUILAS  
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. VÍCTOR 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)

DRA. SANDY MARIEL MUNGUÍA MOGO  
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

ANDREA PAREDES TREJO  
Hospital Juárez de México, 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.  
© 2022 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.  
© 2022 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**  
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)



ISSN: 1405-9622  
Ref.: 7012AX211

### 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.

## Evaluación de la alimentación en el paciente con traqueostomía en la unidad de cuidados intensivos

### *Evaluation of feeding in patient with tracheostomy in the ICU*

José B. Parra-Maldonado\*, Miguel A.I. Martínez-Camacho, Pía C. Gallardo-Astorga y María Boy-Skipsey

Servicio de Rehabilitación, Terapia Intensiva Respiratoria Reconvertida, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la alimentación es un proceso consciente y voluntario que consiste en el acto de ingerir alimentos para satisfacer la necesidad de comer. Una alimentación saludable promueve una nutrición adecuada y, por ende, evita el desarrollo de diversas enfermedades. En este sentido, la nutrición se define como la ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo<sup>1</sup>. En el contexto de una enfermedad aguda o crónica, cuando el paciente se encuentra en la unidad de cuidados intensivos (UCI), tanto la alimentación como la nutrición pueden verse afectadas, así mismo, el paciente crítico (PC) puede presentar compromiso respiratorio y requerir asistencia de ventilación mecánica por medio de tubo oro-traqueal (TOT) o una cánula de traqueostomía.

En la alimentación y nutrición del paciente que ingresa a la UCI es una prioridad conocer el concepto de nutrición temprana (NT), que según la evidencia se define como el proceso de ingesta de nutrientes que recibe el paciente dentro de las primeras 24-48 horas. Se han encontrado resultados significativos con respecto a la disminución de la estancia hospitalaria y la mortalidad, a partir de la aplicación de NT<sup>2</sup>. En relación con esto, es importante que el equipo interdisciplinario de la UCI conozca este concepto y pueda definir en el menor tiempo posible la mejor opción para alimentar y nutrir al paciente, ya sea de manera oral, enteral y/o parenteral.

Es crucial reconocer que el PC en la UCI presenta un estado proinflamatorio que condiciona un aumento en el consumo calórico-proteico y el no comenzar con una NT puede conllevar malnutrición, la cual tiene una prevalencia entre el 30-55% en los PC. Se debe pensar que todos los pacientes están en riesgo nutricional, sin embargo, es necesario evaluar el estado nutricional para saber si se beneficiarían de una NT. Una herramienta puede ser el puntaje NUTRIC (edad, APACHE [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation], SOFA [Sequential Organ Failure Assessment], comorbilidades, días de ingreso, interleucina 6) que nos ayudará a reconocer qué pacientes se verán beneficiados de la NT<sup>3</sup>.

La alimentación está íntimamente relacionada con la deglución, que se define como el proceso en el cual se transporta de forma segura (protección de la vía aérea) y eficaz (nutrición e hidratación adecuada) la saliva, líquidos y sólidos desde la boca hasta el estómago. La deglución es un proceso neuromuscular de alta complejidad que tiene diferentes fases: a) fase anticipatoria; b) oral, preparatoria y de transporte; c) faríngea, y d) esofágica (Fig. 1). Cualquier afectación en alguna de las fases de la deglución es conocida como disfagia. En el contexto de la UCI, el proceso deglutorio puede verse alterado en el PC por diversos factores, como debilidad, disminución de la sensibilidad y movilidad (rigidez), y paresia cordal, entre otras.

#### Correspondencia:

\*José B. Parra-Maldonado

E-mail: [iftbenitoparra@gmail.com](mailto:iftbenitoparra@gmail.com)

1405-9622/© 2019 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: 20-05-2021

Fecha de aceptación: 19-10-2021

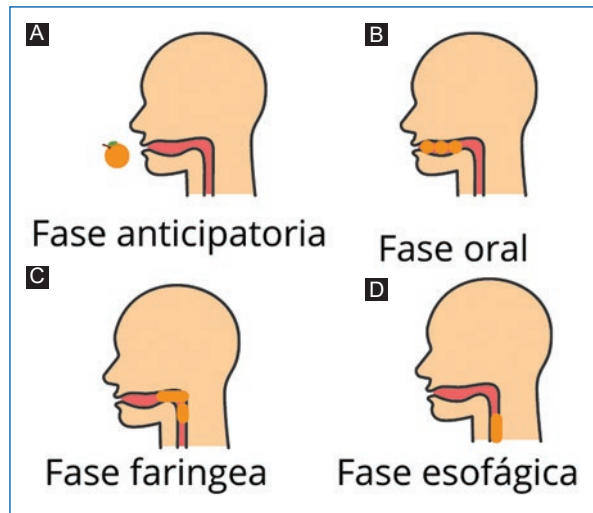
DOI: 10.24875/RHJM.21000026

Disponible en internet: 31-03-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):1-4

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





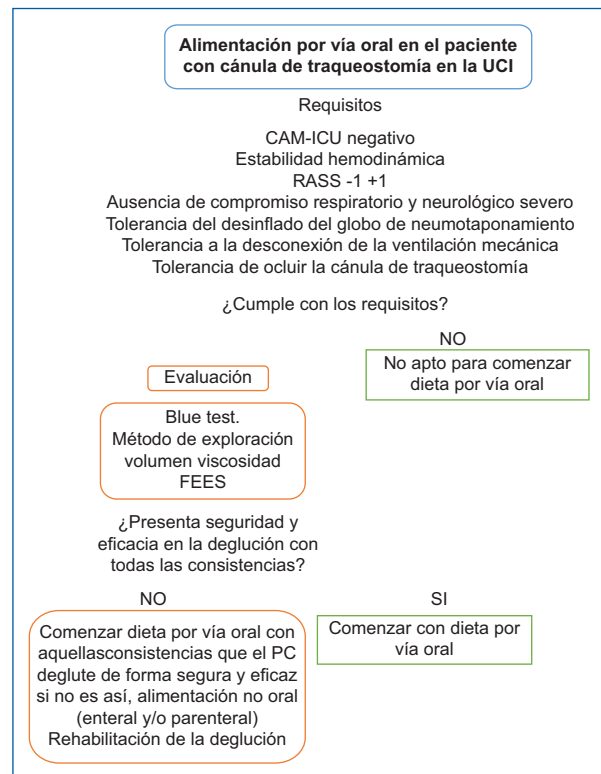
**Figura 1.** Fases de la deglución. **A:** preparación del cuerpo para recibir el alimento. **B:** formación del bolo alimenticio de una forma homogénea. **C:** contracción de la musculatura faríngea para transporte del bolo hacia el esófago de una manera segura y eficaz. **D:** transporte del bolo alimenticio hacia el estómago por medio de contracciones peristálticas.

Del mismo modo, la seguridad y eficacia de dicho proceso también pueden resultar afectadas por el uso del TOT y/o cánula de traqueostomía. En relación con esto, es importante asegurar un óptimo proceso deglutorio para prevenir infecciones, malnutrición, deshidratación y disminuir la morbilidad en la UCI.

El equipo de rehabilitación, conformado por fisioterapeutas, fonoaudiólogos y terapeutas ocupacionales de la UCI, decidirá el momento óptimo para evaluar la deglución en el PC con cánula de traqueostomía. Es un proceso que puede ser complejo y en manos de personal inexperto podría poner en riesgo al paciente.

Sin embargo, en la actualidad no se ha encontrado evidencia sólida con respecto a un protocolo para valorar el proceso deglutorio. Por ende, la intervención y los pasos a seguir del equipo interdisciplinario serán establecidos dependiendo de la institución en la que se desempeñen.

A partir de la experiencia clínica y evidencia científica encontrada, se desarrolló un algoritmo (Fig. 2) para determinar si el PC con cánula de traqueostomía es apto para la alimentación por vía oral. En primera instancia, se toman en cuenta los siguientes requisitos: a) confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) negativo; b) estabilidad hemodinámica; c) *Richmond agitation-sedation scale* (RASS) -1 +1; d) ausencia de compromiso respiratorio y neurológico



**Figura 2.** Algoritmo de alimentación en el paciente con traqueostomía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) CAM-ICU: confusion assessment method for the intensive care unit; RASS: *richmond agitation-sedation scale*; MECV-V: método de exploración clínica volumen viscosidad; FEES: evaluación fibroscópica de la deglución; PC: paciente crítico.

severo; e) tolerancia del desinflado del globo de neumataponamiento; f) desconexión de la ventilación mecánica, y/o g) oclusión de la cánula de traqueostomía.

Si cumple con los requisitos, se realizarán evaluaciones clínicas de la deglución como: a) *Blue Dye Test*; b) método de exploración clínica volumen viscosidad (MECV-V), y c) evaluación fibroscópica de la deglución (FEES) (Tabla 1). El *Blue Dye Test* es un método clínico que se realiza con la tinción azul de la saliva y alimentos para evaluar la seguridad de la deglución en el paciente con traqueostomía, pero es importante recalcar que presenta una alta tasa de falsos negativos. El MECV-V es una valoración clínica que evalúa la seguridad y eficacia de tres viscosidades diferentes (néctar, líquido y *pudding*) en tres volúmenes (5, 10 y 20 ml); esta evaluación tiene una alta sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>. Por último, la FEES es una evaluación instrumental que explora visualmente la configuración de la hipofaringe, simetría de la base lingual,

**Tabla 1.** Pruebas diagnósticas de la deglución: características y uso en la práctica clínica

| Nombre de la evaluación                          | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Especificidad y sensibilidad                                                                                          |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Blue Dye Test</i>                             | Evaluación de la deglución en los pacientes traqueostomizados con el fin de detectar aspiración<br>Se realiza con el globo de neumotaponamiento de la cánula de traqueostomía desinflado, posteriormente se colocan gotas de tinte azul (colorante artificial) en la boca del paciente                                                                                                                                                                                              | Si hay presencia de tinte azul en las secreciones aspiradas o expectoradas por cánula de traqueostomía, se entiende que el paciente está aspirando gran cantidad de sus secreciones                                                                                                                                                                                                                                 | Sensibilidad 82-100% para aspiraciones cuantiosas. Tasa elevada de falsos negativos, hasta el 50% (microaspiraciones) |
| Método de exploración clínica volumen viscosidad | Se realiza con el paciente en sedestación, globo de neumotaponamiento desinflado y cánula de traqueostomía ocluida (si es posible)<br>Se administran cucharadas de 5, 10 y 20 ml con viscosidades néctar, líquida y <i>pudding</i> (agua) sucesivamente si la seguridad en la deglución lo permite<br>Se basa en que la disminución del volumen del bolo y el aumento de la viscosidad mejoran la seguridad de la deglución                                                         | Si presenta datos clínicos de aspiración (tos, carraspeo, descoordinación deglución-respiración) al momento de administrar cualquier volumen y viscosidad, se reporta y se pasa al siguiente paso de acuerdo con el alimento administrado y la tabla del método<br>Se concluye que no existe disfagia cuando no se evidencian signos de alteración en la seguridad ni en la eficacia en ningún momento de la prueba | Sensibilidad diagnóstica del 83-85% y una especificidad del 64.7-69%                                                  |
| FEES (evaluación fibroscópica de la deglución)   | Mediante una de las narinas se introduce un nasofibrolaringoscopio hasta llegar a la parte anatómica faringo-laríngea observando en tiempo real (vídeo) las estructuras implicadas, así como el manejo de saliva y secreciones, efectividad de la tos, movilidad del velo del paladar, contractibilidad faríngea, elevación laríngea y movilidad cordal (aducción y abducción)<br>Además permite, tras la deglución, detectar la persistencia de alimento en la región hipofaríngea | Permite reconocer la disfagia, evitar la broncoaspiración y ajustar la dieta para evitar complicaciones posteriores, es asequible a cualquier entorno y tiene un bajo costo, el cual se puede extrapolar a lado de la cama del paciente en la UCI                                                                                                                                                                   | Sensibilidad del 88% y una especificidad del 75 y 92% para la detección de penetración y aspiración, respectivamente  |

UCI: unidad de cuidados intensivos.

características de la epiglotis, morfología de los senos piriformes, aspecto y simetría de la laringe, anomalías morfológicas y funcionales, secreciones basales y la seguridad/eficacia de la deglución con alimentos de diferentes consistencias y volúmenes. Esta evaluación es la elegida en la UCI por su portabilidad y la información que aporta sobre la anatomía y fisiología de la vía aérea<sup>5</sup>.

En caso de presentar alto riesgo de aspiración, se determina que el PC no se encuentra apto para recibir alimentación por vía oral, se evaluará vía alterna de alimentación y requerirá de rehabilitación de la deglución. Sin embargo, si se encuentra con una deglución segura y eficaz, se iniciará dieta por vía oral.

Las capacidades comunicativas de los pacientes en UCI están comúnmente afectadas por distintos factores y uno de ellos es la ventilación mecánica. Es fundamental que el equipo interdisciplinario elija un adecuado método de comunicación alternativa y aumentativa para satisfacer las necesidades comunicativas de los pacientes, como expresar pensamientos, necesidades, deseos e ideas, lo cual proporcionará un mejor entendimiento entre el paciente, el equipo médico y sus familiares.

## Financiamiento

Los autores declaran que no existió financiamiento.

## 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 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. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64.
2. Flordelís Lasierra JL, Pérez-Vela JL, Montejo González JC. Nutrición enteral en el paciente crítico con inestabilidad hemodinámica. *Med Intensiva.* 2015;39(1):40-8.
3. Zamora-Elson M, Martínez-Carmona JF, Ruiz-Santana S. Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico: consecuencias de la desnutrición en el paciente crítico y valoración del estado nutricional. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2020;44:19-23.
4. Guillén-Solà A, Martínez-Orfila J, Boza Gómez R, Monleón Castelló S, Marco E. Cribaje de la disfagia en el ictus: utilidad de los signos clínicos y el método de exploración clínica de volumen viscosidad en comparación con la videofluoroscopia. *Rehabilitación.* 2011;45(4):292-300.
5. Hales PA, Drinnan MJ, Wilson JA. The added value of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in tracheostomy weaning. *Clin Otolaryngol.* 2008;33(4):319-24.



## Atrofia muscular y evaluación ecográfica en el paciente quemado. Serie de casos

### *Muscular atrophy and ultrasound evaluation in the burned patient. Case series*

Marco A. Garnica-Escamilla<sup>1\*</sup>, Jorge E. Ramales-Gijón<sup>2</sup>, David Guzmán-Villalobos<sup>3</sup>,  
Óscar M. Marín-Landa<sup>1</sup>, Jocelyn S. Alonso-Beltrán<sup>1</sup>, Eunice S. Vargas-Torres<sup>1</sup>, Raúl Carrillo-Esper<sup>1</sup>,  
Pedro A. Lomelí-Mejía<sup>1</sup>, Elvira A. Tamez-Coyotzin<sup>1</sup>, Elsa C. Laredo-Sánchez<sup>1</sup> y Jordana Lemus-Sandoval<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Investigación y Atención a Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra; <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Manuel Gea González; <sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México

#### Resumen

**Introducción:** El paciente quemado se caracteriza por un profundo estado inflamatorio sistémico, así como aumento de la demanda metabólica. Este hipermetabolismo se observa en quemaduras graves con glucólisis acelerada, proteólisis y lipólisis que conducen a pérdida de masa corporal magra y tejido muscular. Para el monitoreo del estado catabólico se han intentado diferentes pruebas diagnósticas. La ecografía ofrece ventajas de accesibilidad y reproducibilidad para el seguimiento oportuno de pacientes con desgaste muscular en estado crítico. **Objetivo:** Se presenta una serie de casos de pacientes con quemaduras extensas y la utilidad de la ecografía para valoración de la atrofia muscular. **Material y métodos:** Se incluyeron cinco pacientes con quemaduras del 40 al 60% de superficie corporal quemada. Se midió el grosor del músculo vasto intermedio y recto femoral de manera diaria con ultrasonido lineal durante 15 días. **Resultados:** Mediante análisis de tendencia de los valores obtenidos de manera seriada, se observó disminución del 13 al 25% del grosor muscular en los primeros siete días respecto al día uno de valoración y del 18 al 35% a los 15 días. **Conclusiones:** Utilizar la ecografía muscular esquelética como herramienta complementaria en el seguimiento nutricional de los pacientes graves es una herramienta accesible y reproducible.

**Palabras clave:** Paciente quemado. Atrofia muscular. Ultrasonido.

#### Abstract

**Background:** The burned patient is characterized by a deep systemic inflammatory state, as well as an increase in metabolic demand. This hypermetabolism is seen in severe burns with accelerated glycolysis, proteolysis, and lipolysis leading to loss of lean body mass and muscle tissue. For monitoring the catabolic state, different diagnostic tests have been tried. Ultrasound offers accessibility and reproducibility advantages for the timely follow-up of patients with muscle wasting in critical condition. **Objective:** A series of cases of patients with extensive burns and the usefulness of ultrasound to assess muscle atrophy are presented. **Material and methods:** 5 patients with burns of 40 to 60% TBSA were included. The thickness of the vastus intermedius and rectus femoris muscle was measured daily with linear ultrasound for 15 days.

#### Correspondencia:

\*Marco A. Garnica Escamilla

E-mail: teranestmarco@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 24-05-2021

Fecha de aceptación: 19-10-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000029

Disponible en internet: 31-03-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):5-9

[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/>).

**Results:** Through trend analysis of the values obtained serially, a decrease of 13 to 25% in muscle thickness was observed in the first 7 days compared to day one of assessment and from 18 to 35% at 15 days. **Conclusions:** Using skeletal muscle ultrasound as a complementary tool in the nutritional monitoring of critically ill patients is an accessible and reproducible tool.

**Keywords:** Burn patient. Muscle atrophy. Ultrasound.

## Introducción

La lesión por quemadura grave causa pérdida de masa muscular y atrofia, la restricción de la actividad física durante el tratamiento de los pacientes puede incrementar la pérdida muscular, pero esto no explica completamente el grado de desgaste. Después de una quemadura severa, hay una mayor demanda de aminoácidos para la reparación del tejido quemado, la producción de proteínas y los reactantes de fase aguda. Se cree que el tejido muscular es el principal depósito de aminoácidos en el cuerpo. Sin embargo, incluso con una aporte externo de aminoácidos el desgaste del músculo esquelético no se puede revertir fácilmente en los sobrevivientes de quemaduras<sup>1,2</sup>.

Las quemaduras severas suelen ir seguidas de una respuesta hipermetabólica que dura al menos 9 a 12 meses después de la lesión<sup>3</sup>.

Además, se ha podido demostrar la degeneración axonal en la polineuropatía y la pérdida de miosina en la miopatía del paciente críticamente enfermo. Se han estudiado varios factores, aunque recientemente se ha mencionado la probabilidad de deberse a trastornos de la microcirculación, trastornos metabólicos, canalopatías y disfunción bioenergética<sup>4,5</sup>.

Las alteraciones metabólicas que condicionan desgaste muscular son diversas y se pueden clasificar en: alteraciones hormonales, estados proinflamatorios, alteraciones hidroelectrolíticas y alteraciones nutricionales, entre otros<sup>6,7</sup>.

Esto, como consecuencia, aumenta la permeabilidad de la microcirculación dando como resultado hipoxemia y agotamiento energético, además, los niveles de aminoácidos totales bajos y la hipoalbuminemia pueden aumentar aún más el edema endoneuronal, lo que contribuye a la debilidad muscular<sup>8,9</sup>.

La degradación de proteínas es debida a vías proteolíticas que incluyen vías lisosomales y factor de crecimiento transformante beta, entre otros, que están reguladas por la inflamación y los estímulos de estrés que llevarán a degradación de las proteínas miofibrilares como la actina y miosina<sup>10,11</sup>.

Además, la desnutrición hospitalaria afecta del 30 al 50% de los pacientes hospitalizados de todas las edades, tanto por causas quirúrgicas como médicas,

aumentando a medida que se prolonga la hospitalización. Esto se presenta por dos condiciones importantes: la primera es por incapacidad del paciente para satisfacer sus necesidades y la segunda es por la respuesta metabólica frente a la lesión o enfermedad específica que se traduce en generación de sarcopenia y subsecuentemente a incremento en la morbilidad<sup>12,13</sup>.

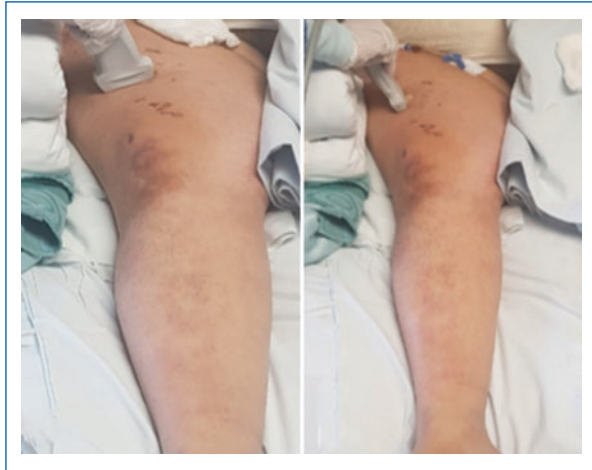
En el paciente crítico la mayor pérdida muscular ocurre típicamente en los primeros 10 días de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y estas pérdidas se incrementan por la severidad de la enfermedad<sup>14</sup>.

Marcadores séricos tradicionales como albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína unida a retinol se modifican debido a la respuesta aguda de la enfermedad por incremento de la permeabilidad vascular y alteraciones en la síntesis proteica y, por lo tanto, no representan un estado nutricional confiable del paciente en la unidad de cuidados intensivos<sup>15,16</sup>.

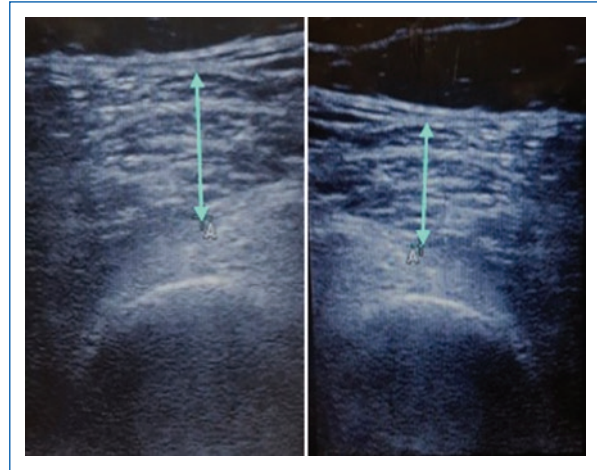
Otros marcadores, como calcitonina, proteína C reactiva, interleucina (IL) 1, factor de necrosis tumoral, IL-6, incluso escalas de evaluación nutricional como NUTRI-score han mostrado correlación con el desgaste muscular y la sarcopenia, aunque con reservas, pues no superan el rendimiento diagnóstico de la bioimpedancia; sin embargo, su disponibilidad es lo que limita realizarla de manera sistemática<sup>17</sup>.

En ese sentido, contar con recursos de imagen como el ultrasonido, que es un método relativamente fácil y no invasivo, de bajo costo y reproducible, tiene cada vez más aceptación, como la ecografía del tejido musculoesquelético. Siendo una herramienta prometedora en la medición del grosor muscular, el ultrasonido ha demostrado sensibilidad de hasta el 81% y una especificidad del 96% para la detección de cualquier alteración anormal del tejido muscular<sup>18</sup>.

En un estudio prospectivo realizado en 2015, Puthucherry et al. demuestran mediante medición del grosor del recto femoral con ultrasonido y análisis histopatológico que la pérdida muscular se amplifica dependiendo de la severidad de la enfermedad en la primera semana de ingreso a la unidad de cuidados intensivos<sup>18</sup>.



**Figura 1.** Colocación del transductor lineal en sentido transversal. **A:** longitudinal. **B:** en el músculo cuádriceps, en el tercio medio del muslo.



**Figura 2.** Medición del músculo recto femoral. **A:** vasto intermedio. **B:** en sentido transversal en modo 2D.

La confiabilidad de las medidas de ecogenicidad es muy similar (coeficiente de correlación  $> 0.5$ ), basta con tener un transductor lineal y conocer el sitio donde se colocará el transductor. Diversos estudios revelaron que el empleo del ultrasonido de músculo tiene una buena correlación con la masa corporal magra medida mediante tomografía computarizada ( $r: 0.77$ ), por absorciometría con rayos X de doble energía ( $r: 80$ ) y resonancia magnética ( $r: 0.87$ )<sup>19,20</sup>.

En este artículo se analiza la utilización del ultrasonido musculoesquelético para la evaluación de las propiedades estructurales y atrofia del músculo de las extremidades de los pacientes quemados.

## Material y métodos

Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, de observación. Se evaluaron cinco pacientes con lesiones por quemadura del 40 al 60% de superficie corporal total, de espesor profundo, admitidos a la unidad de cuidados intensivos del Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados del Instituto Nacional de Rehabilitación en la Ciudad de México.

Se realizaron mediciones seriadas del músculo vasto intermedio y recto femoral de manera diaria con un equipo de ultrasonido Sonosite M-Turbo, en modalidad 2D, usando transductor lineal de 7.5 MHz, durante un periodo de 15 días desde su día de ingreso (día de la lesión). En posición decúbito dorsal del paciente, se coloca el miembro pélvico en extensión, se insona con el transductor lineal en el tercio medio del muslo, cara

interna, en sentido perpendicular al eje largo. Se realizó la exploración en la extremidad que no tuviera lesiones por quemadura. Ambos músculos se evaluaron a un ángulo de  $90^\circ$  respecto del transductor, hasta visualizar por sonoanatomía (Fig. 1).

Se obtienen las medidas correspondientes del punto A al punto B en modo 2D (bidimensional), correspondiente al espesor de los músculos descritos (Fig. 2). Todos los exámenes ecográficos fueron realizados por el mismo operador, que desconocía el análisis de los datos.

Se realizó un análisis de tendencia de los valores obtenidos de manera seriada. Este estudio se realizó bajo las condiciones éticas de la unidad.

## Resultados

Se incluyeron cinco pacientes del sexo masculino. La mediana de edad fue de 29 años. El mecanismo de lesión más frecuente fue por fuego (80%), seguido de la quemadura por escaldadura (20%).

La mediana de superficie corporal quemada (SCQ) fue del 50% ( $\pm 10$ ). Todos los pacientes tuvieron quemaduras de espesor profundo, el 60% de los pacientes tuvo quemaduras grado 3 de profundidad (Tabla 1).

Se observó disminución del grosor muscular mediante el análisis de tendencia de los valores obtenidos de manera seriada, con una disminución numérica absoluta al día 15 de hospitalización respecto al día 1 de la valoración. El grosor de ambos músculos disminuyó del 13 al 25% en los primeros 7 días y del

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes

| Características             | n = 5    |
|-----------------------------|----------|
| Sexo                        |          |
| Masculino                   | 5 (100%) |
| Femenino                    | 0 (0%)   |
| Edad (años)                 | 29±4     |
| Mecanismo de lesión         |          |
| Fuego                       | 4 (80%)  |
| Escaldadura                 | 1 (20%)  |
| SCQ (%)                     | 50±10    |
| Profundidad de la quemadura |          |
| Grado 2 profundo            | 2 (40%)  |
| Grado 2 y 3                 | 3 (60%)  |

SCQ: superficie corporal quemada.

18 al 35% a los 15 días. El promedio (media) de disminución del grosor muscular fue mayor en el músculo vasto intermedio que en el músculo recto femoral a los 7 y 15 días (de 19.5 vs. 18.6% y 27.7 vs. 26.5% respectivamente) (Tabla 2).

## Discusión

En la literatura se describen diversos factores que pueden contribuir al desgaste o atrofia muscular, sin embargo, el estado catabólico *per se* de la enfermedad crítica es suficiente para que se presente esta condición, misma que se ve acentuada por la administración excesiva de sedantes, inmovilidad y falta de programas de rehabilitación o inicio tardío de estos<sup>21</sup>.

Estudios en pacientes críticos apoyan el uso del ultrasonido para valorar la masa corporal magra, además de evaluar los cambios de desgaste muscular secundarios a proteólisis y necrosis muscular evidenciados mediante biopsia de músculo<sup>22</sup>.

En las múltiples revisiones bibliográficas encontramos datos de la estimación de pérdida de masa magra que oscila entre el 10 y el 30%, aunque la comparativa con el presente estudio resulta complicada debido a la variabilidad metodológica utilizada (paquete muscular evaluado, patología crítica en estudio y estado nutricional previo, entre otros).

Como hemos aclarado en un inicio, el objetivo de este estudio se limita a evaluar la pérdida de tejido muscular en el paciente quemado. Al realizarse la medición en cinco pacientes durante un periodo de tiempo de 15 días de dos músculos distintos y obtener la misma tendencia en todos ellos, se infiere que esto

**Tabla 2.** Mediciones seriadas del grosor muscular (expresado en cm) observado por ultrasonido

|            | Día 0 | Día 3 | Día 7 | Día 11 | Día 15 | Pérdida muscular (%) |
|------------|-------|-------|-------|--------|--------|----------------------|
| Paciente 1 |       |       |       |        |        |                      |
| MRF        | 3.3   | 2.9   | 2.8   | 2.8    | 2.7    | 18.1                 |
| MVI        | 2.3   | 2.0   | 2.0   | 1.9    | 1.7    | 26.0                 |
| Paciente 2 |       |       |       |        |        |                      |
| MRF        | 1.7   | 1.5   | 1.4   | 1.3    | 1.1    | 35.2                 |
| MVI        | 1.4   | 1.2   | 1.1   | 1.0    | 0.9    | 35.7                 |
| Paciente 3 |       |       |       |        |        |                      |
| MRF        | 2.9   | 2.6   | 2.3   | 2.1    | 2.1    | 27.5                 |
| MVI        | 2.0   | 1.7   | 1.5   | 1.5    | 1.4    | 30                   |
| Paciente 4 |       |       |       |        |        |                      |
| MRF        | 4.1   | 3.6   | 3.4   | 3.2    | 3.1    | 24.3                 |
| MVI        | 2.5   | 2.4   | 2.0   | 2.0    | 1.9    | 24                   |
| Paciente 5 |       |       |       |        |        |                      |
| MRF        | 2.2   | 1.8   | 1.7   | 1.6    | 1.6    | 27.2                 |
| MVI        | 2.2   | 2.0   | 1.8   | 1.7    | 1.7    | 22.7                 |

MRF: músculo recto femoral; MVI: músculo vasto intermedio.

ocurre de manera sistémica, tal como se refiere en la literatura.

La disminución del grosor muscular en el vasto intermedio tardó menos tiempo en evidenciarse. Esto puede estar relacionado con la presencia de edema en zonas de declive, como consecuencia del balance hídrico positivo de los primeros días, que puede afectar la lectura ecográfica y enmascarar la atrofia muscular.

Tener una correlación del desgaste muscular por medio de ecografía con los parámetros bioquímicos disponibles puede ser de gran utilidad como marcador de diagnóstico temprano del estado nutricional del paciente crítico, lo que resultaría en realizar intervenciones oportunas en la modificación del aporte nutricional específicamente proteico.

## Conclusiones

Los datos sugieren que hay pérdida de masa magra como expresión clínica de la enfermedad crítica subyacente y obedece a causas de tipo multifactorial. Lo anterior evidencia la importancia de identificar a los pacientes en alto riesgo de desnutrición y sarcopenia, esto para establecer objetivos terapéuticos, limitar el desgaste muscular y posiblemente disminuir sus complicaciones asociadas.

Asimismo, cobra importancia esencial utilizar la ecografía muscular esquelética como herramienta complementaria en el seguimiento nutricional de los

pacientes graves. Las mediciones seriadas de la masa muscular pueden ayudar a identificar a los pacientes críticamente enfermos con alto riesgo de desnutrición y disfunción muscular, así como verificar los efectos de diferentes regímenes nutricionales. Por lo que la evaluación por ecografía muscular debe formar parte del manejo integral del paciente en estado crítico.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún 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

- Chai J, Wu Y, Sheng Z. The relationship between skeletal muscle proteolysis and ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in burned rats. *Burns*. 2002;28(6):527-33.
- Pereira C, Murphy K, Jeschke M, Herndon DN. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(10):1948-61.
- Ioannis M, David N, Efstathia P, Victoria G, Clark R, Oscar E, et al. Determinants of skeletal muscle protein turnover following severe burn trauma in children. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1348-54.
- Friedrich O. Critical illness myopathy: sepsis-mediated failure of the peripheral nervous system. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2008;42:73-82.
- Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2014;9(1):101-10.
- Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931-41.
- Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol*. 2005;252(3):343-51.
- Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essén P, Wernerman J. Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism*. 1997;46(7):756-62.
- Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD006832.
- Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve*. 1997;20(3):316-22.
- Tiao G, Hobler S, Wang JJ, Meyer TA, Luchette FA, Fischer JE, et al. Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1997;99(2):163-8.
- Latronico N, Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74(6):319-23.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):R268.
- Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr*. 2004;23(2):273-80.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
- Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-600.
- Puthucheary ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJ, Sidhu PS, Rowleson A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1603-11.
- Connolly B, MacBean V, Crowley C, Lunt A, Moxham J, Rafferty GF, et al. Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: a systematic review. *Crit Care Med*. 2015;43(4):897-905.
- Abe T, Loenneke JP, Thibaud RS. Morphological and functional relationships with ultrasound measured muscle thickness of the lower extremity: a brief review. *Ultrasound*. 2015;23(3):166-73.
- Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008;40(3):185-9.
- Campbell IT, Watt T, Withers D, England R, Sukumar S, Keegan MA, et al. Muscle thickness, measured with ultrasound, may be an indicator of lean tissue wasting in multiple organ failure in the presence of edema. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(3):533-9.



## Rol de la infección por *Helicobacter pylori* en la urticaria crónica espontánea: un estudio retrospectivo

### *Role of Helicobacter pylori* infection on chronic spontaneous urticaria: A retrospective study

Jorge L. Aguilar-Álvarez\*, Eumir I. Juárez-Valdés, Scherezada M.I. Mejía-Loza, Óscar L. García-Rodas, Juan C. Valle-Gonzales y Claudia P. Jaén-Villanueva

Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

#### Resumen

**Objetivo:** Investigar el rol de la erradicación de *Helicobacter pylori* como tratamiento para la urticaria crónica espontánea. **Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico. Se analizaron 74 pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) diagnosticada por el servicio de alergología, a quienes se realizó prueba de antígeno fecal en heces para *H. pylori* (Pylori-Strip, Coris BioConcept® y SD BIOLINE *H. pylori* antigen, Standard Diagnostics®) en el Hospital Juárez de México entre enero de 2016 y marzo de 2020, evaluando respuesta sintomática posterior al tratamiento de erradicación para *H. pylori* y confirmando erradicación con prueba confirmatoria posterior al tratamiento empleado, así como realización de subestratificación de la sintomatología como remisión completa, parcial o no mejoría dos semanas y tres meses postratamiento. Los efectos terapéuticos se compararon mediante chi cuadrada para determinar si existen diferencias significativas entre pacientes con remisión sintomática y no respondedores, tomando  $p < 0.05$  como valor significativo. **Resultados:** El total de pacientes con UCE evaluados con la prueba de antígeno fecal para *H. pylori* fue de 74; 61 fueron mujeres (82.3%), edad media  $47 \pm 15.9$  años. Cuarenta pacientes contaban con UCE con prueba positiva. Presentaron remisión (completa o parcial) tres meses posterior al tratamiento de erradicación satisfactorio (con prueba confirmatoria de erradicación) el 72.5% ( $p = 0.006$ ). Al comparar respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta, resultó significativo ( $p = 0.015$ ). **Conclusión:** La erradicación de la infección por *H. pylori* en conjunto con los antihistamínicos ayuda a la mejoría sintomática de UCE a tres meses.

**Palabras clave:** Urticaria crónica. *Helicobacter pylori*. Terapia de erradicación.

#### Abstract

**Objective:** To investigate the role of *Helicobacter pylori* eradication as a treatment for chronic spontaneous urticaria. **Methods:** Retrospective, observational, cross-sectional and analytical study, analyzed 74 patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) diagnosed by the allergology service, who underwent a fecal antigen test in feces for *H. pylori* (Pylori-Strip, Coris BioConcept® and SD BIOLINE *H. pylori* antigen, Standard Diagnostics®) at Hospital Juárez de México between January 2016 and March 2020. Evaluating symptomatic response after eradication treatment for PH, confirming eradication with confirmatory test after treatment and performing sub-stratification on symptoms such as complete remission, partial or no improvement two weeks after treatment and 3 months. The therapeutic effects were compared using Chi-square to determine if

#### Correspondencia:

\*Jorge L. Aguilar-Álvarez

E-mail: jorgeaguilaralvarez1@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: 08-07-2021

Fecha de aceptación: 12-08-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000040

Disponible en internet: 30-03-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):10-14

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

there are significant differences between patients with symptomatic remission and non-responders. A value of  $p < 0.05$  was considered significant. **Results:** The total number of patients evaluated by CSU with fecal antigen test for *H. pylori* was 74, 61 (82.3%) were women, mean age  $47 \pm 15.9$  years. 40 patients had CSU with a positive test; They presented remission (complete or partial) 3 months after successful eradication treatment (with confirmatory eradication test) 72.5% ( $p 0.006$ ). When comparing complete response, partial response and no response ( $p 0.015$ ). **Conclusion:** The eradication of *H. pylori* infection, together with antihistamines, helps the symptomatic improvement of CSU at 3 months.

**Keywords:** Chronic urticaria. *Helicobacter pylori*. Eradication therapy.

## Introducción

La urticaria crónica es una alergia dermatológica común de presentación heterogénea, la cual se caracteriza por desarrollo de ronchas o habones asociadas a prurito, tiene una incidencia a nivel mundial, en la población general, del 0.1-3%<sup>1</sup>, con una prevalencia en el sexo femenino de 1.4:1 con respecto al sexo masculino y ha aumentado significativamente en los últimos años, en especial en pacientes jóvenes. Se estima una prevalencia de hasta el 10% en la población mexicana<sup>2</sup>.

En 2013 la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) reclasificó la UC en urticaria crónica espontánea (UCE) y urticaria inducida; de estas, la UCE es más frecuente (90% de los casos), caracterizada por angioedema y/o habones que duran seis semanas o más. Alrededor del 50% de los casos resuelven de manera espontánea, especialmente si la duración de la enfermedad es corta. Aunque existen casos que duran décadas, impactando directamente en la calidad de vida del paciente<sup>3</sup>.

*Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa, microaeróbica, móvil, en forma de espiral, que reside principalmente en las células epiteliales de la mucosa gástrica. *H. pylori* causa inflamación de la mucosa gástrica y activa la inmunidad humoral y celular en el organismo. Se ha establecido como agente etiológico de gastritis y úlcera péptica, es un factor de riesgo mayor para adenocarcinoma gástrico y tejido linfóide asociado a mucosas. La habilidad de *H. pylori* para generar este espectro de enfermedades está relacionada directamente con el huésped, factores ambientales y patogenia bacteriana. La guía de la EAACI 2018 discute explícitamente la asociación de *H. pylori* como parte del abordaje diagnóstico en UC, especialmente en UCE, encontrándose como responsables otros patógenos: estreptococos, estafilococo, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis virales y *Anisakis simplex*<sup>4</sup>.

## Pacientes y métodos

Los datos fueron recolectados entre enero de 2016 y enero de 2020, con pacientes atendidos en el Hospital Juárez de México por el servicio de alergología. El estudio incluyó a pacientes entre 18 y 80 años con diagnóstico de UCE en los que se buscó intencionalmente la presencia de *H. pylori* mediante prueba de antígeno fecal. Los criterios de exclusión fueron: a) no contar con los criterios diagnósticos de UCE; b) no contar con prueba confirmatoria de erradicación posterior al tratamiento; c) mujeres embarazadas o en lactancia, y d) pacientes con datos clínicos o paraclínicos incompletos. Un total de 74 pacientes con UCE se incluyeron en este estudio, de los cuales 40 tenían infección por *H. pylori* y 34 no presentaban la infección. Terapias utilizadas: todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con antihistamínicos al momento del diagnóstico, en adición el grupo positivo a *H. pylori* recibió tratamiento de erradicación, el cual consiste en un inhibidor de la bomba de protones y dos o tres antibióticos, de acuerdo con la selección del régimen elegido por el médico tratante por 14 días.

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de información: se recopilaron datos sobre indicadores generales, sexo, edad, resultado de prueba de antígeno fecal en heces para *H. pylori* (las pruebas de antígeno fecal en heces utilizadas fueron Pylori-Strip, Coris BioConcept® y *H. pylori* antigen, Standard Diagnostics INC®). La escala de severidad en los pacientes UCE se registró de acuerdo con los datos obtenidos del expediente clínico y se estratificaron según la puntuación *Urticaria Activity Score 7* (UAS7). La intensidad de prurito se documentó en escala de 0 a 3 (0 = no [no prurito], 1 = leve [prurito que no afecta a la actividad diaria], 2 = moderado [prurito que afecta a la vida diaria] y 3 = intenso [prurito que modifica la vida diaria y las actividades]). El número de habones se registró de 0 a 3 (0 = ninguno, 1 = leve [ $< 20$  habones], 2 = moderado [20-50 habones] y

3 = intenso [ $> 50$  habones o áreas largas confluentes]). Para tener una valoración objetiva, la puntuación total de cada paciente se calculó con la suma de las manifestaciones prurito y habones de acuerdo con la puntuación UAS7 (Tabla 1)<sup>5</sup>.

Análisis estadístico: para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v.25. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y otro inferencial. Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes. Los datos categóricos fueron comparados mediante la prueba de chi cuadrada. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Se calculó el tamaño de la muestra como mínimo necesario con al menos 29 individuos para detectar, con un nivel de confianza del 95%, si en una población de tamaño desconocido hay al menos una prevalencia mínima esperada del 10%.

## Resultados

El total de pacientes evaluados por UCE con prueba de antígeno fecal para *H. pylori* fue de 74, con una edad media de  $47 \pm 15.9$  años, 61 (82.3%) del sexo femenino. En el grupo de pacientes con UCE con prueba positiva a infección por *H. pylori* (40 pacientes), 32 (80%) fueron del sexo femenino; el 72.5% presentaron una remisión completa o parcial a tres meses posterior al tratamiento de erradicación satisfactorio (con prueba confirmatoria de erradicación) con una  $p = 0.006$  y una  $p = 0.015$  comparando respuesta completa, parcial y no respuesta. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al valorar la respuesta a dos semanas vs. tres meses ( $p = 0.88$ ).

Se documentaron tres tratamientos diferentes administrados entre los pacientes, todos con duración de 14 días. Como terapia de primera línea: 18 pacientes recibieron amoxicilina 1 g BID (dos veces al día), claritromicina 500 mg BID y omeprazol 40 mg BID (AOC x 14 d), de estos pacientes 6 (33.3%) fallaron a erradicación; 22 pacientes recibieron amoxicilina 1 g BID, claritromicina 500 mg BID, metronidazol 500 mg BID, pantoprazol 40 mg BID (ACMP x 14 d), con fallo de erradicación en 1 paciente (4.54%).

Como tratamientos de segunda línea seis pacientes recibieron tratamiento con (ACMP x 14 d), con tres fracasos de erradicación (42.8%).

Como tratamiento de tercera línea, 3 pacientes recibieron tratamiento con metronidazol 500 mg TID (tres veces al día), tetraciclina 500 mg cuatro veces al día,

**Tabla 1.** Puntuación Urticaria Activity Score 7 (UAS7)

| Puntos | Número de habones                                       | Prurito                                                |
|--------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 0      | Ninguno                                                 | Ninguno                                                |
| 1      | Leve<br>( $< 20$ habones)                               | Leve<br>(no afecta a la actividad diaria)              |
| 2      | Moderado<br>(20-50 habones)                             | Moderado<br>(afecta a la vida diaria)                  |
| 3      | Intenso<br>( $> 50$ habones o áreas largas confluentes) | Intenso<br>(modifica la vida diaria y las actividades) |

Adaptada de Pelicic, et al.,<sup>13</sup> y Amieva, et al.,<sup>14</sup>.

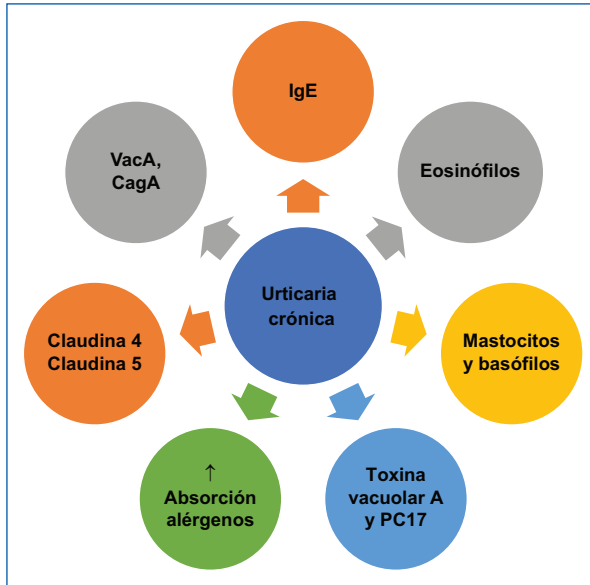
bismuto 300 mg QUD (MTPB x 14 d). No hubo fracaso terapéutico.

## Discusión

La UCE produce una reacción característica de edema, prurito y/o habones como resultado de un incremento en la permeabilidad de la piel y las mucosas<sup>6</sup>. Es uno de los trastornos más frecuentes tratados por alergólogos y dermatólogos, pero vistos de manera infrecuente por los servicios de gastroenterología. La UCE es causada por una gran variedad de alérgenos que desencadena respuestas inmunitarias y no inmunitarias; estas derivando principalmente por mastocitos, histamina y otros mediadores como el factor activador de plaquetas, y resultando en una activación neurosensorial, vasodilatación, extravasación de plasma y reclutamiento celular a nivel de las lesiones dérmicas<sup>7</sup>.

Estudios recientes han demostrado una correlación entre UCE y la infección por *H. pylori*, así como la respuesta de la urticaria posterior al tratamiento de erradicación<sup>4,8</sup>. Aunque la patogénesis de UC no ha sido clarificada, estudios actuales han documentado los siguientes aspectos en la fisiopatología (Fig. 1):

- *H. pylori* promueve liberación de mediadores inflamatorios activando mastocitos y basófilos, liberando histamina, así como incrementando la infiltración de eosinófilos dando a lugar a las manifestaciones típicas de la urticaria<sup>8,9</sup>.
- Complejos proteínicos de *H. pylori*, estimuladores de mastocitos: toxina vacuolar A (VacA) y PC17<sup>10</sup>.
- Incremento en la permeabilidad gástrica secundario a destrucción de la barrera mucosa gástrica, incrementando la entrada de alérgenos alimentarios<sup>11</sup>.



**Figura 1.** Mecanismos implicados en urticaria crónica por *Helicobacter pylori*.

VacA: citotoxina vacuolizante; CagA: citotoxina asociada al gen A; IgE: inmunoglobulina E; PC17: complejo proteínico 7.

- Dependiente de cepas: SS1, la citotoxina vacuolizante A (VacA) y la citotoxina asociada al gen A (CagA) incrementan la permeabilidad paracelular, mediante disrupción de claudina 4 y claudina 5<sup>12-14</sup>.
- *H. pylori* produce ureasa, y por medio de incremento en la lesión mucosa aumenta el contacto con alérgenos alimentarios<sup>15</sup>.

Sin embargo, actualmente los resultados de *H. pylori* y UCE son inconsistentes<sup>8-15</sup>. Se han descrito varias razones para ello: si bien la infección por *H. pylori* puede desencadenar respuesta alérgica y no alérgica, la patogenicidad dependerá de la cepa bacteriana, la susceptibilidad del huésped y los factores ambientales<sup>16,17</sup>.

Dentro de la sintomatología gastrointestinal, la manifestación clínica más asociada a *H. pylori* es la dispepsia, representando alrededor del 70% en nuestro entorno. Esta se define como síntoma o conjunto de síntomas que tiene su origen en la región gastroduodenal, incluyendo los siguientes: pesadez posprandial, saciedad precoz (síndrome de distrés posprandial) y dolor o ardor epigástrico (síndrome de dolor epigástrico)<sup>18</sup>.

El presente estudio se encontró que: a) la UCE es más frecuente en mujeres que en hombres, lo que es consistente con la literatura mundial, encontrando una relación 1:4 en la población mexicana, con una edad

media de  $47 \pm 15.9$  años; b) el tratamiento de erradicación en conjunto con la terapia de primera línea puede ser efectivo para conseguir remisión (completa o parcial) en el control de los síntomas de urticaria; c) el uso actual de la terapia AOC x 14 d presentó fallo en la respuesta de erradicación hasta en 1/3 de los pacientes, y d) el tratamiento de segunda línea presentó fallo del 60% en los pacientes que recibieron ACMP x 14 d, con tratamiento previo de AOC x 14 d, siendo resultados consistentes con lo descrito en el IV Consenso Mexicano de *H. pylori* y la recomendación de valorar la historia previa de uso de antibióticos previos para disminuir fracasos terapéuticos<sup>18</sup>.

Limitaciones del estudio: primero, al ser un diseño retrospectivo, la recolección de datos puede estar sesgada; segundo, la administración del tratamiento de erradicación no fue homologado, por lo que se propone que en futuras investigaciones se administre el mismo tratamiento a todos los pacientes; tercero, al no contar con datos de síntomas gastrointestinales concomitantes, se vio limitada la asociación con síntomas típicos asociados a *H. pylori* como dispepsia y si al estar presentes se beneficiarían los pacientes con UCE de la búsqueda intencionada y en qué proporción; cuarto, los pacientes fueron provenientes de un solo centro, por lo que se recomienda utilizar muestras mayores en estudios posteriores para confirmar los resultados obtenidos.

## Conclusión

El presente estudio demuestra la relación de la infección por *H. pylori* con el desarrollo de UCE. Para los pacientes con UCE *H. pylori* positivos el tratamiento de erradicación mejora la sintomatología de la urticaria. Sin embargo, pueden no experimentar mejoría tras el tratamiento de erradicación satisfactorio, lo que sugiere que la infección por *H. pylori* no es el único factor en la patogénesis de algunos pacientes.

## Financiamiento

No hubo financiamiento externo para realizar este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses en este trabajo.

## 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. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:481-8.
2. Zamitiz-Hernández J, Celio-Murillo R, Torres-Reyes MA, León-Aguilar R, Ramírez-González V. Prevalencia de urticaria crónica en una unidad médica. *Rev Alerg Mex*. 2021;68(3):174-9.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-87.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
5. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(1):40-4.
6. Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical measures of chronic urticaria. *Immunol Allergy ClinNorth Am*. 2017;37:35-49.
7. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172:1294-302.
8. Piazzuelo MB, Camargo MC, Mera RM, Delgado AG, Peek Jr RM, Correa H, et al. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis. *Hum Pathol*. 2008;39:1360-9.
9. Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Malaviya AK, Achyut BR, Mittal B. The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. *Clin Exp Med*. 2006;6:107-14.
10. Supajatura V, Ushio H, Wada A, Yahiro K, Okumura K, Ogawa H, et al. A vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. *J Immunol*. 2002;168:2603-7.
11. Fedwick JP, Lapointe TK, Meddings JB, Sherman PM, Buret AG. *Helicobacter pylori* activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and elaudin-5 and increase epithelial permeability. *Infect Immun*. 2005;73:7844-52.
12. Marques MS, Costa AC, Osório H, Pinto ML, Relvas S, Dinis-Ribeiro M, et al. *Helicobacter pylori* PqgE is a new virulence factor that cleaves junctional adhesion molecule A and disrupts gastric epithelial integrity. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-21.
13. Pelicic V, Reyat JM, Sartori L, Pagliaccia C, Rappuoli R, Telford JL, et al. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin associated with the bacteria increases epithelial permeability independently of its vacuolating activity. *Microbiology*. 1999;145(Pt 8):2043-50.
14. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science*. 2003;300(5624):1430-4.
15. Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1510-6.
16. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1521-1531.e9.
17. Guo Y, Li HM, Zhu WQ, Li Z. Role of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: A propensity score matching analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:129-36.
18. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, et al. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(3):325-41.



## Valor del ultrasonido endoscópico para el diagnóstico diferencial de neoplasias pancreáticas

### Value of endoscopic ultrasound for differential diagnosis of pancreatic neoplasms

Lisette Chao-González<sup>1\*</sup>, Lisset Barroso-Márquez<sup>1</sup>, Manuel Cepero-Valdés<sup>2</sup>, Sheyla Moret-Vara<sup>3</sup>, Yoandra E. Torres-Hernández<sup>1</sup>, Teresa M. Torres-Rodríguez<sup>1</sup>, Harlim Rodríguez-Rodríguez<sup>4</sup> y Teresita Pérez-González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, La Habana; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Esplácnica, Instituto Nacional de Oncología y Radiología, La Habana; <sup>3</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, La Habana; <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Iván Portuondo, San Antonio de los Baños, Artemisa. Cuba

#### Resumen

**Introducción:** Las neoplasias pancreáticas pueden ser benignas o malignas, sólidas o quísticas. A pesar del desarrollo tecnológico alcanzado, su diagnóstico diferencial es un reto para el médico tratante. En la actualidad existe información reducida sobre si el ultrasonido endoscópico (USE) tiene una capacidad discriminatoria para su diferenciación. **Objetivo:** Determinar la utilidad del USE en el diagnóstico diferencial de las neoplasias pancreáticas. **Material y método:** Estudio descriptivo prospectivo transversal en 38 pacientes con neoplasias pancreáticas diagnosticadas por biopsia por aspiración con aguja fina guiada por USE en un periodo de cuatro años (2016-2020) en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Las variables ultrasonográficas fueron: localización, claridad de los bordes, regularidad del margen, patrón de eco y dilatación del conducto pancreático principal. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas descriptivas de resumen de acuerdo con el tipo de variable. La relación entre ellas se realizó mediante los test estadísticos chi cuadrado de Pearson y test exacto de Fisher, denotando las diferencias como significativas cuando  $p < 0.05$ . Para la comparación de medias entre muestras independientes se utilizó la prueba t de Student. **Resultados:** De los 38 pacientes, 29 (76.3%) fueron neoplasias malignas. La media de edad fue de 56.5 años. De todos los hallazgos ultrasonográficos, la localización ( $p = 0.004$ ), la claridad de los bordes ( $p = 0.01$ ) y la regularidad del margen ( $p = 0.02$ ) fueron significativamente diferentes entre ellas. **Conclusiones:** El USE es un proceder útil y poco invasivo que pudiera ser de primera línea para diferenciar las neoplasias pancreáticas malignas de las benignas.

**Palabras clave:** Neoplasias pancreáticas. Ultrasonido endoscópico. Cáncer de páncreas.

#### Abstract

**Background:** Pancreatic neoplasms can be benign or malignant, solid or cystic. Despite the technological development achieved, its differential diagnosis is a challenge for the treating physician. Currently there is limited information on whether endoscopic ultrasound (EUS) has a discriminatory capacity for its differentiation. **Objective:** To determine the usefulness of EUS in the differential diagnosis of pancreatic neoplasms. **Material and method:** Cross-sectional prospective descriptive

#### Correspondencia:

\*Lisette Chao González  
E-mail: lchao@infomed.sld.cu

Fecha de recepción: 06-06-2021  
Fecha de aceptación: 19-10-2021  
DOI: 10.24875/RHJM.21000034

Disponible en internet: 31-03-2022  
Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):15-20  
[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/>).

study in 38 patients with pancreatic neoplasms diagnosed by EUS-guided fine needle aspiration biopsy (FNA) in a period of 4 years (2016-2020), the ultrasonographic variables were: location, edge clarity, margin regularity, echo pattern and dilation of the main pancreatic duct. For the statistical analysis, descriptive summary measures were used according to the type of variable. The relationship between them was performed using Pearson's chi-square statistical test and Fisher's exact test, denoting differences as significant when  $p < 0.05$ . For comparison of means between independent samples, the t-test was used. **Results:** Of the 38 patients, 29 (76.3%) were malignant neoplasms. The mean age was 56.5 years. Of all the ultrasonographic findings, the location ( $p = 0.004$ ), the clarity of the edges ( $p = 0.01$ ) and the regularity of the margin ( $p = 0.02$ ) were significantly different between them. **Conclusions:** EUS is a useful and minimally invasive procedure that could be first line to differentiate malignant pancreatic neoplasms from benign ones.

**Keywords:** Endoscopic ultrasound. Pancreatic neoplasms. Pancreatic cancer.

## Introducción

El cáncer de páncreas (CP) representa alrededor del 3% de todos los cánceres y es responsable de aproximadamente del 7% de todas las muertes por enfermedades oncológicas<sup>1</sup>. En Cuba, según el anuario estadístico del año 2019, el CP se encuentra en la novena posición, con 891 defunciones, una tasa de 7.9 por cada 100,000 habitantes<sup>2</sup>. Por tal razón esta entidad es un problema de salud que en los últimos años está en incremento.

La mayoría de los pacientes con CP permanecen asintomáticos hasta que la enfermedad alcanza un estadio avanzado. El adenocarcinoma ductal representa aproximadamente el 85% de todos los CP y se prevé que se convierta en la segunda causa de muerte asociada al cáncer<sup>2</sup>. Las neoplasias quísticas pancreáticas son un grupo amplio de tumores que tienen un potencial maligno variable. Se sabe que los pseudoquistes y las neoplasias quísticas serosas se comportan como tumores benignos, mientras que las neoplasias quísticas mucinosas y las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI) son conocidas por su potencial maligno<sup>3-5</sup>. La estrategia terapéutica de elección sigue siendo una decisión individual, teniendo en cuenta el riesgo de transformación maligna, así como la edad del paciente, las circunstancias de la vida, las comorbilidades y las preferencias personales. Por lo tanto, es fundamental diferenciar con precisión las neoplasias malignas de las benignas para lograr un tratamiento temprano exitoso<sup>3</sup>.

En consecuencia, el diagnóstico temprano, la certeza diagnóstica y la correcta estadificación de las neoplasias malignas son determinantes para decisiones terapéuticas y para el pronóstico de los pacientes con neoplasias del páncreas. El ultrasonido endoscópico (USE) es un examen útil para estos tres aspectos<sup>3</sup>. En la actualidad, ante la sospecha de CP, la tomografía computarizada y la resonancia magnética

nuclear suelen plantearse primero, pero las lesiones más pequeñas y las metástasis en los ganglios linfáticos locorreregionales a menudo no son detectables por estos medios<sup>3</sup>.

El advenimiento del USE contribuye a que aumente el número de hallazgos patológicos que antes eran indetectables y se convierte entonces en una herramienta necesaria y de primera mano por su gran utilidad para aclarar la etiología de estas enfermedades. Además, la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-BAAF) ofrece una alta precisión diagnóstica, de más del 85-90% para CP<sup>3,4</sup>. Hasta el momento pocos estudios han evaluado el papel potencial del USE en la diferenciación entre neoplasias pancreáticas malignas y benignas en el mundo y en Cuba.

El objetivo de este trabajo fue determinar la utilidad del USE para la diferenciación de las neoplasias pancreáticas.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo transversal a un grupo de pacientes con neoplasias pancreáticas diagnosticadas por USE-BAAF en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, en el periodo comprendido entre mayo de 2016 y enero de 2020.

Se incluyeron a todos los pacientes con sospecha de neoplasia de páncreas por ultrasonido abdominal convencional y tomografía computarizada. Se excluyeron los pacientes que no cumplían los requerimientos necesarios para realizar BAAF y que no dieron su conformidad para participar en el estudio. La muestra quedó constituida por 38 pacientes.

Se realizó en todos los casos USE-BAAF mediante la técnica convencional con administración de propofol por vía endovenosa como método de sedación anestésica asociado a oxigenoterapia. Para la realización de la BAAF, se introdujo la aguja Echo 22 G Wilson

Cook por el canal de trabajo del equipo. Las muestras de biopsia se enviaron al departamento de patología para su examen histológico.

Todos los USE fueron realizados por dos endoscopistas con más de 10 años de experiencia, las cuales informaron en conjunto las imágenes ecográficas. Las citologías fueron analizadas por dos patólogos con más de 30 años de experiencia.

Las variables ultrasonográficas utilizadas para diferenciar entre neoplasia benigna y maligna fueron: tamaño, localización, claridad del borde de la neoplasia, regularidad del margen, patrón de eco interno y dilatación del conducto pancreático principal. El tamaño de la neoplasia se definió como el tamaño máximo de la superficie de corte, la claridad del borde como una nítida demarcación entre la lesión y el tejido normal circundante, y la regularidad, como una forma redonda u ovalada de la neoplasia. El patrón de eco interno se definió como homogéneo o heterogéneo<sup>3</sup>. Se consideró conducto pancreático principal dilatado cuando su diámetro fue superior a 5 mm<sup>1</sup>.

Se conformaron dos grupos de estudio que se definieron en neoplasia benigna y maligna según el resultado de la BAAF.

Para estimar el tamaño de la muestra se utilizó el *software Sample Size Tables for clinical studies* en la opción *odds ratio*. La proporción de enfermedad maligna fue del 0.29% y la benigna del 0.09%; con el 95% de confianza dio un total de 38 pacientes que incluir en este estudio.

Los resultados de las variables medidas en la investigación fueron recogidas en una planilla de recolección de datos confeccionada por la autora. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 25 para Windows. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para cada variable. Para la comparación de las variables entre ambos grupos se utilizaron la prueba chi cuadrada ( $\chi^2$ ), el test exacto de Fisher en caso de presentar frecuencias esperadas menor a 5 y la prueba t de Student para comparación de medias entre muestras independientes. Todas las pruebas se realizaron a un nivel de significación de 0.05.

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del centro donde se realizó el estudio y se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos correspondientes con la Declaración de Helsinki<sup>6</sup>.

## Resultados

El estudio quedó conformado por un total de 38 pacientes, de los cuales 12 (31.6%) fueron del sexo

masculino y 26 (68.4%) del femenino, con una edad media de 56.5 años, (mínima de 24 y máxima de 80 años). Los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal, en 14 (36.8%), y la ictericia en 13 (34.2%) (Tabla 1).

Cuando se analiza la diferenciación de la neoplasia pancreática según USE-BAAF, 29 (74.3%) fueron malignas y 9 (23.7%) benignas. De las neoplasias malignas sólidas predominó el adenocarcinoma de páncreas, en 19 pacientes, y de las quísticas con potencial maligno, seis eran cistoadenoma mucinoso y un NMPI. En relación con la benigna sólida, solo se presentó una pancreatitis focal y en la quística prevaleció el pseudoquiste de páncreas en siete pacientes (Tabla 2).

El tamaño de la lesión y el número de pases fueron mayores en las neoplasias malignas (Tabla 3).

De todos los hallazgos de la USE-BAAF, la localización ( $p = 0.004$ ), la claridad de los bordes ( $p = 0.001$ ) y la regularidad del margen ( $p = 0.002$ ) fueron significativamente diferentes entre las neoplasias pancreáticas malignas y benignas. Sin embargo, el patrón de eco de la lesión y la dilatación del conducto pancreático principal no mostraron ninguna diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) (Tabla 3).

## Discusión

En el presente estudio se investigó la utilidad del USE para la diferenciación de neoplasias pancreáticas. Dentro de las neoplasias pancreáticas, especial interés le corresponde al CP, que como se conoce presenta un mal pronóstico relacionado con la existencia de metástasis locales o avanzadas en el momento del diagnóstico. Por otro lado, a pesar de los avances alcanzados con la introducción de nuevas terapias médicas y la mejora en las técnicas quirúrgicas, los resultados de la supervivencia no son relevantes, por lo cual es necesaria su identificación temprana, que incluye el diagnóstico de las neoplasias premalignas en individuos de alto riesgo<sup>7</sup>.

La NMPI tiene potencial de transformación maligna y puede progresar en un periodo estimado de 12.3 años para las mujeres y 11.3 años en los hombres. Otra de las lesiones con potencial maligno es el cistoadenoma mucinoso. Esta neoplasia quística se observa con más frecuencia en mujeres de 50 años de edad y generalmente se localiza en cuerpo y cola de páncreas. La mayoría son malignas en el momento del diagnóstico y las benignas tienen un alto potencial de transformación,

**Tabla 1.** Características generales de pacientes con neoplasias pancreáticas

| Características |  |          |  |      |
|-----------------|--|----------|--|------|
| Edad media      |  | 56.5     |  |      |
| Sexo            |  | (n = 38) |  | %    |
| Masculino       |  | 12       |  | 31.6 |
| Femenino        |  | 26       |  | 68.4 |
| Síntomas        |  | n        |  | %    |
| Dolor abdominal |  | 14       |  | 36.8 |
| Ictericia       |  | 13       |  | 34.2 |
| Hallazgo        |  | 11       |  | 29.0 |

**Tabla 2.** Clasificación de las neoplasias pancreáticas según el diagnóstico final

|                                          |            |
|------------------------------------------|------------|
| Maligna n (%)                            | 29 (74.3%) |
| Neoplasia sólida                         |            |
| Adenocarcinoma de páncreas               | 19         |
| Neoplasia sólida pseudopapilar           | 2          |
| Tumor neuroendocrino                     | 1          |
| Neoplasia quística con potencial maligno |            |
| Cistoadenoma mucinoso                    | 6          |
| Neoplasia mucinosa papilar intraductal   | 1          |
| Benigna n (%)                            | 9 (23.7%)  |
| Neoplasia sólida                         |            |
| Pancreatitis focal                       | 1          |
| Neoplasia quística                       |            |
| Cistoadenoma seroso                      | 1          |
| Pseudoquiste de páncreas                 | 7          |

es por ello que al ser diagnosticada debe ser reseada<sup>8</sup>. Sin embargo la ausencia síntomas y de exámenes para la detección óptima de ambas lesiones hacen del diagnóstico temprano un desafío médico<sup>7</sup>.

El riesgo de desarrollar CP se incrementa con la edad. El 80% de los casos se desarrolla entre 60 y 80 años, afecta de igual forma a hombres que a mujeres y más del 90% se detecta por hallazgos en pacientes asintomáticos que se estudian por factores de riesgo u otras enfermedades asociadas<sup>9</sup>. En esta investigación predominaron las neoplasias malignas y dentro de ellas el adenocarcinoma de páncreas.

Las modalidades diagnósticas para precisar la etiología de las lesiones pancreáticas han mejorado recientemente e incluyen tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y USE, este último proporciona imágenes de alta calidad y ofrece un medio para establecer el análisis de tejidos mediante BAAF<sup>10</sup>.

**Tabla 3.** Comparación de las características clínicas y ultrasonográficas en pacientes con neoplasias pancreáticas

| Características              | Maligna (n = 29) | Benigna (n = 9) | valor de p |
|------------------------------|------------------|-----------------|------------|
| Edad en años (media y DE)    | 56.0 ± 12.7      | 58.1 ± 11.7     | 0.668      |
| Sexo (F/M)                   | 19/10            | 7/2             | 0.689      |
| Tamaño de la neoplasia       | 49.3 ± 21.0      | 59.7 ± 30.3     | 0.252      |
| Número de pases (media)      | 2.1              | 1.2             | 0.051      |
| Localización                 |                  |                 |            |
| Cabeza                       | 18               | 0               | 0.004*     |
| Cuerpo                       | 6                | 6               |            |
| Cola                         | 3                | 3               |            |
| Istmo                        | 2                | 0               |            |
| Claridad de los bordes       | 10               | 9               | 0.001*     |
| No claridad de los bordes    | 19               | 0               |            |
| Margen regular               |                  |                 | 0.002*     |
| Margen irregular             | 8                | 8               |            |
| Patrón homogéneo             | 21               | 1               |            |
| Patrón heterogéneo           | 14               | 7               |            |
| Presencia dilatación del CPP | 15               | 2               | 0.120      |
| Ausencia dilatación del CPP  | 13               | 2               |            |
|                              | 16               | 7               | 0.208      |

\*Estadísticamente significativo.

DE: desviación estándar; CPP: conducto pancreático principal.

Diversos autores han evaluado la utilidad del USE para el diagnóstico diferencial de las lesiones pancreáticas, en particular el CP. Se reporta una sensibilidad y especificidad que oscila entre el 92-100% y el 89-100%, respectivamente, con una precisión diagnóstica que oscila entre el 86-99%<sup>7,11</sup>. Un metaanálisis reciente muestra una sensibilidad del 95% y una especificidad del 86% para el diagnóstico diferencial. En ese estudio la determinación de la claridad de los bordes, regularidad y/o grosor de su pared, ecogenicidad y vascularización, fueron responsables de la precisión de los resultados para el diagnóstico diferencial en más del 80% de los casos<sup>12</sup>. Algunos de estos parámetros se comportan de forma similar en este trabajo, lo cual refuerza que el USE puede ser un método válido para el diagnóstico diferencial.

Otros autores describen que la irregularidad del tumor, la dilatación del conducto pancreático principal, la ubicación de la lesión en la cabeza de páncreas y el tamaño de la neoplasia son predictores de malignidad<sup>13</sup>.

El comportamiento de la localización del tumor descrito en esta investigación coincide con lo reportado en la literatura, se plantea que los tumores de la cabeza se relacionan con mayor frecuencia con adenocarcinoma pancreático<sup>13</sup>. Los resultados relacionados con la dilatación del conducto pancreático principal difieren de la bibliografía consultada, lo cual puede estar asociado con la localización del tumor hacia el cuerpo y la cola. En algunos pacientes con lesiones de la cabeza pancreática, el crecimiento fue posterior o hacia el proceso uncinado, sin repercusión sobre el conducto pancreático.

A pesar de la sensibilidad y especificidad que se reporta del USE para el diagnóstico diferencial de las lesiones pancreáticas, estudios recientes plantean que la ecografía por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico, por lo que se introduce la elastografía y la ultrasonografía con contraste, combinado con la BAAF en busca de un diagnóstico histológico para determinar la naturaleza de la lesión. Se conoce que el USE-BAAF es el método de elección para la toma de muestras de lesiones sólidas pancreáticas porque permite biopsiar lesiones pequeñas menores de 10 mm, evita la siembra de tumores y tiene menor riesgo de perforación<sup>7,14</sup>.

Aunque se reportan altos valores de especificidad (92-100%) y sensibilidad (80-95%) para la USE-BAAF en el diagnóstico de neoplasias pancreáticas, el rendimiento diagnóstico general puede verse afectado por factores propios de la lesión y aspectos técnicos como el tamaño de la aguja, el número de pases, la técnica utilizada para el muestreo, la experiencia del endoscopista y la evaluación citopatológica rápida *in situ*. La presencia de un patólogo en la sala permite disminuir el número de pases y aumentar el rendimiento de la prueba al tener un diagnóstico en tiempo real, en este estudio el número de pases fue mayor en las neoplasias malignas, lo que pudo verse afectado por la ausencia de un citopatólogo en el momento de la toma de muestra, aspecto que puede constituir una limitación de esta investigación<sup>7,14,15</sup>.

La creciente prevalencia del CP, caracterizado por su agresividad biológica, mal pronóstico oncológico y diagnóstico tardío, sumado a la naturaleza desafiante de la cirugía pancreática, aumenta la demanda de un diagnóstico precoz y certero. Los hallazgos ultrasonográficos de esta investigación mostraron que el USE tiene valor para el diagnóstico diferencial de estas lesiones, por lo cual pudiera ser el método de primera línea que utilizar para el diagnóstico.

## Limitaciones del estudio

El control quirúrgico no estuvo disponible, por lo que se utilizó la BAAF y el seguimiento a largo plazo de los pacientes. Dada la dificultad para delimitar entre los distintos tipos de neoplasias, solo se clasificaron en benignas y malignas.

## Posibilidad de investigaciones futuras

Debe realizarse un estudio multicéntrico que permita estudiar las características de un mayor número de variables endosonográficas y compararlas con los resultados obtenidos en la pieza quirúrgica para realizar una investigación de validación diagnóstica.

## 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 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. Herranz Pérez R, de la Morena López F, Santander Vaquero C. Neoplasias quísticas pancreáticas: enfoque diagnóstico. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2019;34(1):52-60.
2. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. 2019 48.ª ed. [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020 [citado: 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%3%b3nico-Espa%3%b1ol-2019-ed-2020.pdf>
3. Cui B, Fang W, Khan S, Li S, Chang X, Wang B, et al. Endoscopic ultrasound imaging for differential diagnostic of pancreatic neoplasm: 7 years study in chinese population. *Med Sci Monit*. 2018;24:3653-60.



4. Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Bhatia V, Yamao K. Morphological differentiation and follow-up of pancreatic cystic neoplasms using endoscopic ultrasound. *Endosc Ultrasound*. 2015;4:312-18.
5. Schellhaas B, Vitali F, Wildner D, Görtz RS, Pfeifer L, Konturek PC, et al. Dynamics of Fukuoka criteria and patient management in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) during follow-up. *Med Sci Monit*. 2017;23:1483-92.
6. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects adopted by the 59<sup>th</sup> WMA General Assembly [Internet]. Seúl, Corea: World Medical Association; octubre de 2008. Disponible en: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>
7. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AL, Muniraj T, Jamidar P, et al. Endoscopy ultrasound and the management of pancreatic cancer. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000408.
8. Arcidiacono P, Carrara S. Adenocarcinoma pancreático: error de la ultrasonografía endoscópica. En: Dietrich CF. *Ultrasonido Endoscópico. Atlas y Manual Introductorio*. Caracas: Amolca; 2009. pp.8-16.
9. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-705.
10. Pausawasdi N, Ratanachu-Ek T. Endoscopic ultrasonography evaluation for pancreatic cysts: Necessity or overkill? *Dig Endosc*. 2017;29:444-54.
11. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2019;54:19-32.
12. Meis S, Wang M, Sun L. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic masses: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:1670183.
13. Aso A, Ihara E, Osoegawa T, Nakamura K, Itaba S, Igarashi H, et al. Key endoscopic ultrasound features of pancreatic ductal adenocarcinoma smaller than 20 mm. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(3):332-8.
14. Mosquera-Klinger G, Carvajal-Gutiérrez J, Gómez-Venegas A, Niño-Ramírez S, Cañadas-Garrido R. Ultrasonido endoscópico, aplicaciones actuales en tumores sólidos gastrointestinales. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(4):506-8.
15. Zhu H, Jiang F, Zhu J, Du Y, Jin Z, Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2017;29:667-75.

# Técnicas de modelado matemático de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo en hombres jóvenes

## Submaximal exercise heart rate mathematical modelling techniques in young men

Javier Padilla-Pérez\*

Departamento de Formación Básica Disciplinaria, Sección de Fisiología Humana, Escuela Superior de Medicina, Fisiología del Ejercicio y Modelado Matemático Exponencial, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** El modelado matemático exponencial (MME) de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo ( $FC[On]_{EjercSubmáx}$ ) no ha sido evaluado para determinar su mejor ajuste. **Objetivo:** Determinar el mejor ajuste estadístico (prueba de Fisher) y/o fisiológico (significado) de la  $FC[On]$  del Ejerc moderado (M) e intenso (I). **Material y métodos:** Se compararon tres estrategias comunes de MME para evaluar el mejor ajuste exponencial y su cinética ( $\tau$  es s) en ocho hombres adultos jóvenes ( $25 \pm 3$  años) que realizaron ciclismo sentados de tipo rampa ( $25 \text{ W} \cdot \text{min}^{-1}$ ) para determinar el pico de oxígeno y el umbral láctico estimado ( $V_{ET}$ ). Hicieron ejercicio ciclo-ergoespiométrico abierto de 50 W (M) y de trabajo al  $80\%V_{ET}$  (M) y a  $120\%V_{ET}$  (I) por 6 min y cada carga se repitió de 4 a 6 veces. Los datos promedio para cada sujeto e intensidad fueron modelados con regresión no lineal computarizada y tres modelos exponenciales de uno (1C), dos (2C) y tres (3C) componentes y 4, 7 y 10 parámetros respectivamente. **Resultados:** Los mejores MME de ajuste fisiológico de la  $FC[On]$  y su cinética fueron el biexponencial (2C,7P), que identificó 2 fases en M (cardiodinámica, rápida), y el modelo triexponencial (3C,10P), que identificó además una fase 3 (componente lento) en I. **Conclusiones:** Los MME de 2C,7P y de 3C,10P ajustaron mejor la  $FC[On]_{EjercSubmax}$  en su significado fisiológico actual. Las cinéticas de las fases uno y dos no fueron afectadas por el ejercicio M e I.

**Palabras clave:** Ejercicio submáximo. Frecuencia cardiaca. Cinética. Modelado exponencial. Hombre joven.

### Abstract

**Background:** Exponential Mathematical Modeling (EMM) of submaximal exercise heart rate ( $HR[On]_{SubmaxExerc}$ ) has not been evaluated to determine its best fit. **Aim.** Determine the best statistical (Fisher's test) and/or physiological (meaning) fit of the  $HR[On]$  of moderate (M) and intense (I) exercise. **Material and methods:** Three common EMM strategies were compared to assess the best exponential fit and its kinetics ( $\tau$  is s) in eight young adult men ( $25 \pm 3$  years) who performed ramp-type seated cycling ( $25 \text{ W} \cdot \text{min}^{-1}$ ) to determine the peak oxygen and estimated lactic threshold ( $V_{ET}$ ). They did open cycle-ergospirometric exercise of 50 W (M) and work at  $80\%V_{ET}$  (M) and  $120\%V_{ET}$  (I) for 6 min and each load was repeated 4 to 6 times. The average data for each subject and intensity were modeled with computed nonlinear regression and three exponential models of one (1C), two (2C) and three (3C) components and 4, 7 and 10 parameters, respectively. **Results:** The best EMM of physiological adjustment of  $HR[On]$  and its kinetics were the bi-exponential (2C,7P) that identified 2 phases

### Correspondencia:

\*Javier Padilla-Pérez

E-mail: jppgenius@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-03-2021

Fecha de aceptación: 16-05-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000015

Disponible en internet: 31-03-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):21-30

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

1405-9622/© 2019 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/>).

in M (cardiodynamic, fast) and the tri-exponential model (3C, 10P) that identified also a phase 3 (slow component) in I. **Conclusions:** The 2C,7P and 3C,10P EMMs best adjusted HR[On]ExercSubmax to its current physiological significance. The kinetics of phases one and two were not affected by exercise M and I.

**Keywords:** Submaximal exercise. Heart rate. Kinetics. Exponential modelling. Young man.

## Introducción

La frecuencia cardiaca (FC) refleja la intensidad del esfuerzo que debe hacer el corazón para satisfacer las demandas incrementadas del cuerpo, involucrado en una actividad física debido a su fuerte asociación positiva con el metabolismo energético musculoesquelético corporal<sup>1,2</sup>. El análisis y modelado del cambio de la FC por unidad de tiempo (cinética de la FC) del ejercicio de diversas intensidades, modalidades y condiciones se ha convertido en un área de mayor importancia en fisiología del ejercicio<sup>3,4</sup> y en medicina física y rehabilitación<sup>5</sup>. Originalmente se observó que la cinética de las variables cardiovasculares en respuesta al ejercicio de intensidad constante sigue una función exponencial del tiempo con fases de retardo de tiempo (componente) y se propusieron modelos matemáticos exponenciales para ajustar la captación pulmonar de oxígeno y de la FC en respuesta al ejercicio submáximo de intensidad constante<sup>6</sup>. En respuesta a un aumento escalonado en la tasa de trabajo realizado dentro del dominio de intensidad moderada (M, por debajo del umbral de lactato), el perfil de la respuesta fundamental de captación pulmonar de oxígeno (O<sub>2</sub>), después de un breve retraso ( $\Phi I$ , fase cardiodinámica), aumenta exponencialmente ( $\Phi II$ , fase fundamental) hacia un nuevo estado y una fase tres ( $\Phi III$ ) que se expresa con un componente lento propio del dominio de intensidad intensa (I, por arriba del umbral de lactato)<sup>7</sup>. Después se propusieron modelos con diverso número de parámetros (P) como el monoexponencial con un componente con 4P (M1C,4P), el biexponencial de dos componentes con 7P (M2C,7P) y el triexponencial de tres componentes con 10P (M3C,10P), entre otros, utilizando diferentes ventanas de ajuste transitorias de respuesta al ejercicio, por ejemplo, la respuesta transitoria[On] de intensidad constante para evaluar el mejor modelo de ajuste de la captación pulmonar de oxígeno<sup>8,9</sup>, pero ello no se ha hecho para la FC y es el propósito de ese trabajo, hacerlo sobre un conjunto de datos de FC transitoria del ejercicio submáximo (FC[On]ExercSubmáx) latido por latido y utilizando la técnica de regresión de mínimos cuadrados no lineal iterativa<sup>10</sup>.

Asumimos una interdependencia cardiorrespiratoria funcional con las fases de la  $\dot{V}O_2$ <sup>11</sup>, postulamos que también deben observarse dos ( $\Phi 1$ ,  $\Phi 2$ ) y tres fases ( $\Phi 1$ ,  $\Phi 2$ ,  $\Phi 3$ ) en la FC[On]ExercSubmáx, que no ha sido evaluado mediante modelos matemáticos monoexponenciales, biexponenciales y triexponenciales para encontrar el de mejor ajuste de entre ellos y estudiar la cinética de la FC del ejercicio de intensidades moderada absoluta (MA= 50 W), moderada relativa respecto al umbral láctico o ventilatorio estimado ( $\dot{V}_{ET}$ ) ( $MR = 80\%\dot{V}_{ET}$ ), así como intensa relativa ( $IR = 120\%\dot{V}_{ET}$ ) y sus aplicaciones potenciales en el área biomédica.

## Hipótesis

Si la FC[On]ExercSubmáx es funcionalmente interdependiente de los componentes fisiológicos cardiorrespiratorios, entonces se observarán dos fases de FC durante el ejercicio MA( $<\dot{V}_{ET}$ ) y MR( $<\dot{V}_{ET}$ ), y tres fases en el IR( $>\dot{V}_{ET}$ ) que serán mejor ajustadas en su  $\Phi 2$  tanto por un modelo simple como por un modelo multicomponente biexponencial y triexponencial respectivamente, en hombres adultos jóvenes.

## Material y métodos

### Muestra

Compuesta por voluntarios. Participaron en el estudio 8 varones jóvenes clínicamente sanos o sin padecimientos de origen sistémico hematocardiocirculatorio, metabólico o endocrino y con estilo de vida homogéneo propio de estudiantes universitarios de kinesología, físicamente activos y sin adecuación fisicodeportiva específica. El tamaño de la muestra (n) en términos de la variable de interés para la cinética de FC fue la constante de tiempo ( $\tau$ ). Partimos de la base que la  $\tau$  para la respuesta transitoria cardiopulmonar<sup>5-7</sup> se puede medir con una desviación estándar con un rango de  $\pm 11$  hasta aproximadamente 20 s; entonces, estimamos el tamaño de muestra recomendado para estudiar en este trabajo la respuesta transitoria de la FC y resultó ser:  $n = 2 \times (Z_a + Z_b)^2 \times (DE/\text{cambio esperado})^2 = 2 \times 7.8 \times (11/20)^2 = 4.7$ . Aunque se

recomienda un tamaño de muestra de 5 sujetos, usamos 8 sujetos por grupo asumiendo también que las diferencias objetivas que se pudieran encontrar en este estudio ocurrirían empleando una  $n$  de valor numérico mayor.

### Protocolo experimental

El protocolo experimental fue aprobado por la Junta de Revisión de la Universidad para la Investigación en Ciencias de la Salud que Involucra a Sujetos Humanos, donde se realizaron todas las pruebas de ejercicio y de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

### Colección y análisis de datos

Ya han sido descritos previamente<sup>8</sup>. Cada voluntario realizó una prueba de esfuerzo ergoespirométrica, de circuito abierto, tipo rampa a  $25 \text{ W} \cdot \text{min}^{-1}$ , en posición erguida en un cicloergómetro con resistencia eléctrica computada (Lode, Modelo H-300-R) hasta alcanzar la fatiga volitiva, para poder determinar la captación pulmonar máxima de oxígeno ( $\dot{V} \text{ O}_{2\text{pico}}$ ) y del umbral láctico estimado ( $\dot{V}_{\text{ET}}$ ) absoluto ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )<sup>12</sup> y relativo (%) a  $\dot{V} \text{ O}_{2\text{pico}}$  (promediado de los últimos 15 s antes de la fatiga)<sup>8</sup>. Las pruebas submáximas para modelar y determinar la cinética de la FC se realizaron durante las visitas posteriores de los voluntarios al laboratorio, mediante carga constante de intensidad M (50 Watts y  $80\% \dot{V}_{\text{ET}}$ ) o I ( $120\% \dot{V}_{\text{ET}}$ ) de 6 min de duración cada una y la FC se monitorizó continuamente mediante electrodos de ECG utilizando una configuración V5 modificada; la señal de FC se almacenó en la computadora para su transformación latido a latido<sup>8,13,14</sup>.

### Modelado

Los datos de latido a latido obtenidos durante cada una de las transiciones de paso en la producción de potencia se interpolaron linealmente a intervalos de 1 s, se alinearon en el tiempo y se promediaron para proporcionar una respuesta única de FC[On] EjercSubmáx de cada sujeto, para ser ajustada con modelos exponenciales descritos previamente<sup>6,8</sup> que proporcionan una estimación de la línea de base ( $a_0$ ), amplitudes ( $a_x$ ), tiempos de retraso o componentes ( $td_x$ ) y constantes de tiempo ( $\tau_x$ ), donde  $x$  se refiere a un componente específico en el modelo multicomponente. En este trabajo para intensidades por abajo del  $\dot{V}_{\text{ET}}$  ( $< \dot{V}_{\text{ET}}$ ), los parámetros (P) cinéticos desde el inicio (*onset*) hasta el final (*offset*) en la salida de potencia

de la respuesta transitoria (*ontransient* hasta su final *offtransient*) de la FC (FC[On], latidos·min<sup>-1</sup>) fueron determinados como una función del tiempo ( $t$ ), del ejercicio de intensidad moderada (FC[On]M) (Tabla 1) mediante un modelo exponencial de un componente ( $td_1$ ) y de dos componentes ( $td_1$ ,  $td_2$ ) de la forma:

$FC(t) = a_0 + a_1 \cdot [1 - e^{-[(t - td_1) / \tau_1]}] \cdot u_1$  (modelo1 monoexponencial de 1C,4P)

$FC(t) = a_0 + a_1 \cdot [1 - e^{-[(t - td_1) / \tau_1]}] \cdot u_1 + a_2 \cdot [1 - e^{-[(t - td_2) / \tau_2]}] \cdot u_2$  (modelo2 biexponencial de 2C,7P) donde  $u_1 = 0$  para  $t < td_1$ ,  $u_1 = 1$  para  $t \geq td_1$ ,  $u_2 = 0$  para  $t < td_2$  y  $u_2 = 1$  para  $t \geq td_2$ . Para los cambios escalonados en la producción de potencia por encima del  $\dot{V}_{\text{ET}}$  ( $> \dot{V}_{\text{ET}}$ ), P cinéticos para la transición desde *onset* al *offset* en la producción de potencia del ejercicio de intensidad intensa (FC[On]I) (Tabla 1) se determinaron utilizando un modelo exponencial de tres componentes de la forma:

$FC(t) = a_0 + a_1 \cdot [1 - e^{-[(t - td_1) / \tau_1]}] \cdot u_1 + a_2 \cdot [1 - e^{-[(t - td_2) / \tau_2]}] \cdot u_2 + a_3 \cdot [1 - e^{-[(t - td_3) / \tau_3]}] \cdot u_3$  (modelo3 triexponencial de 3C,10P)

donde  $u_1 = 0$  para  $t < td_1$ ,  $u_1 = 1$  para  $t \geq td_1$ ,  $u_2 = 0$  para  $t < td_2$ ,  $u_2 = 1$  para  $t \geq td_2$ ,  $u_3 = 0$  para  $t < td_3$  y  $u_3 = 1$  para  $t \geq td_3$ . Los P del modelo se determinaron mediante regresión no lineal de mínimos cuadrados<sup>15</sup> y el mejor ajuste estadístico de cada modelo se definió mediante la minimización de la suma de cuadrados residual (RSS) o desviaciones explicadas desde la media cuadrada no lineal computada. El mejor ajuste estadístico fue evaluado con los RSS que ajustaron el mismo número de datos experimentales o con la suma de error de los cuadrados (MSE), que son las desviaciones internas que modela el cuadrado de la media, por medio de la prueba de Fisher (Fvalor,  $\alpha 0.05$ )<sup>16,17</sup>. Se determinó la cinética de la FC[On]EjercSubmáx ajustando los datos desde su línea de base hasta el final transitorio de ejercicio utilizando los modelos N1 y No2 y, el No3 para ejercicios de intensidad M e I, respectivamente. El principal parámetro cinético fue la T. La T es el tiempo que le toma al sistema llegar al 63% de su respuesta esperada en cada fase transitoria en términos de la FC esperada. El curso de tiempo de la respuesta total se determinó a partir del tiempo de respuesta media global (TRMexp)<sup>8</sup>. La cinética de la FC[On]EjercSubmáx se ajustó con los modelos N1 y No2 y, el No3 y sus correspondientes permutaciones<sup>17</sup>.

### Análisis estadístico

El número necesario de permutaciones para las comparaciones del mejor ajuste entre los modelos fue

**Tabla 1.** Tres modelos matemáticos exponenciales de ajuste utilizados para evaluar la respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo en ocho adultos jóvenes

|                            | Parámetro temporal estimado  |       |       |       |     |     |     |          |          |          |
|----------------------------|------------------------------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|----------|----------|----------|
|                            | 1                            | 2     | 3     | 4     | 5   | 6   | 7   | 8        | 9        | 10       |
| Modelo*(ventana de ajuste) | $a_0$                        | $a_1$ | $a_2$ | $a_3$ | td1 | td2 | td3 | $\tau_1$ | $\tau_2$ | $\tau_3$ |
| (No) Modelo                | (latidos min <sup>-1</sup> ) |       |       |       | (s) |     |     | (s)      |          |          |
| 1 M1C,4P {LB2_FC[On]}      | ✓                            | ✓     | N/A   | N/A   | ✓   | N/A | N/A | ✓        | N/A      | N/A      |
| 2 M2C,7P {LB2_FC[On]}      | ✓                            | ✓     | ✓     | N/A   | ✓   | ✓   | N/A | ✓        | ✓        | N/A      |
| 3 M3C,10P {LB2_FC[On]}     | ✓                            | ✓     | ✓     | ✓     | ✓   | ✓   | ✓   | ✓        | ✓        | ✓        |

\*No1 M1C,4P {LB2\_FC[On]}; 4P ( $a_0, a_1, td1 \geq 0, tau1$ ), modelo monoexponencial que ajusta la LB2 y la FC[On]; No2 M2C,7P {LB2\_FC[On]}; 7P ( $a_0, a_1, a_2, td1, td2, tau1, tau2$ ), modelo biexponencial que ajusta la LB2 y la FC[On]; No3 M3C,10P {LB2\_FC[On]}; 10P ( $a_0, a_1, a_2, a_3, td1, td2, td3, tau1, tau2, tau3$ ), modelo triexponencial que ajusta la LB2 y la FC[On]. Los números 1, 2 y 3 que acompañan a los parámetros  $a$ ,  $td$  y  $\tau$  se refieren a las fases cinéticas uno, dos y tres respectivamente, de la FC[On]. FC: frecuencia cardiaca; LB2: línea de referencia o basal de dos minutos; FC[On], respuesta transitoria del ejercicio submáximo con 6 minutos de duración desde el *onset* al *offset* (*onset*, inicio de la intervención cicloergométrica; *offset*, fin de la intervención cicloergométrica); N/A: no aplicable;  $a_0$ : LB ajustada de los datos experimentales;  $a$ : amplitud (ganancia);  $td$ : tiempo de retraso y;  $\tau$ : constante de tiempo (parámetro cinético) o tiempo que le toma a la porción central (corazón) del sistema cardiovascular llegar al 63% de la respuesta esperada en términos de su FC.

expresado como una función factorial<sup>17</sup>. Se aplicó un análisis de varianza unidireccional ANOVA, *post hoc* Tukey Test (Hvalor) o Student Newman-Keuls y en su caso un ANOVA bidireccional, *post hoc* Holm-Sidak (Fvalor)<sup>17</sup> en las estimaciones de los parámetros cinéticos y demás datos de interés del ejercicio máximo y submáximo. La significación estadística se aceptó con una  $p < 0.05$ . Mientras no se especifique lo contrario, todos los valores se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar (DE).

## Resultados

Los datos antropométricos y máximos se muestran en la [tabla 2](#). Los datos del ejercicio submáximo de potencia ergométrica,  $deVO_2$  absoluto,  $deVO_2$  de la intensidad del  $\dot{V}_E T$  y de su intensidad respecto al  $VO_{2pico}$  fueron diferentes ( $p < 0.05$ ) entre las intensidades  $MA > MR > IR$  ([Tabla 3](#)). El curso temporal de la FC[On]EjercSubmáx (MA, MR, IR) se muestran en la [figura 1](#).

Los parámetros temporales estimados con los modelos de ajuste matemático exponencial ([Tabla 4](#)), utilizados para evaluar la respuesta de FC[On] EjercSubmáx en hombres adultos jóvenes, mostró que M (A y R) e IR fueron fisiológicamente mejor ajustados por los modelos No2 y No3 respectivamente ([Fig. 2](#)). El modelo No1 con su único término exponencial no aplicó en el ajuste fisiológico de la FC[On]EjercSubmáx ([Fig. 2](#)). Al aplicar RSS y MSE para el análisis cinético de la FC[On]EjercSubmáx, estimados con los tres modelos diferentes de ajuste

matemático exponencial en este trabajo ([Tabla 4](#)) y obtener las permutaciones de entre dichos modelos tomando dos de ellos a la vez ([Tabla 5](#)), la prueba de Fisher mostró el mejor ajuste estadístico entre un modelo simple (S, con el de menor número de parámetros) vs. un modelo complejo (C); en términos de RSS y del MSE de la FC[On]EjercSubmáx ([Tablas 4 y 5, Fig. 2](#)) resultó que los mejores modelos matemáticos exponenciales fueron el No2 con una ventana desde una LB2min hasta el min6, de la FC[On]M permitió identificarla como una respuesta bifásica exponencial que aisló fisiológicamente la  $\Phi_1$  (cardiodinámica:  $[MA]T1 = 10.20 \pm 5.14$ ,  $[MR]T1 = 15.04 \pm 8.00$ ) de la  $\Phi_2$  (fundamental o componente rápido:  $[MA]T2 = 34.11 \pm 23.00$ ,  $[MR]T2 = 43.20 \pm 20.40$ ) que terminaron en estado estable por ser EjercSubmáx de intensidad metabólica  $< \dot{V}_E T$  ([Tabla 4, Fig. 2](#)); mientras que el modelo No3 que ajustó la FC[On]I, permitió identificarla como una respuesta trifásica exponencial que permitió aislar también fisiológicamente la  $\Phi_2$  ( $[IR]T2 = 33.10 \pm 9.32$ ) de la  $\Phi_1$  ( $[IR]T1 = 11.30 \pm 8.00$ ) y de la  $\Phi_3$  (componente lento:  $[IR]T = 147.00 \pm 31.00$ ) característico de la intensidad metabólica  $> \dot{V}_E T$  del EjercSubmáx ([Tabla 4, Fig. 2](#)). El análisis (ANOVA unidireccional,  $p < 0.05$ ,  $N = 8$ ) entre estos modelos de mejor ajuste fisiológico de la FC[On]EjercSubmáx, mostró que la  $a_1^{a \neq b}$  y la  $a_2^{c \neq d}$  fueron  $MA < [MR \text{ similar } IR]$  y  $\{MA \text{ similar } MR\} < IR$  respectivamente ([Tabla 4](#)); también, la  $Atot^{e \neq f \neq g}$  fue  $MA < MR < IR$  ([Tabla 4](#)) aunado a que el análisis de la FC[On]M al [min3] ([Fig. 2](#)) también resultó (latidosAmin<sup>-1</sup>)  $MA(101 \pm 9) <$



**Tabla 2.** Datos antropométricos y cicloergo-cardiorrespiratorios de la prueba de rampa máxima de ocho adultos jóvenes\*

| Edad (años) | Estatura (cm) | MCT (kg) | PotErg (Watts) | O <sub>2</sub> picoAbs (l·min <sup>-1</sup> ) | O <sub>2</sub> picoRel (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ) | Frecuencia cardiaca (latidos·min <sup>-1</sup> ) | Frecuencia cardiaca Est (latidos·min <sup>-1</sup> ) | ET (ml·min <sup>-1</sup> ) | (%O <sub>2</sub> pico) |
|-------------|---------------|----------|----------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 25.3        | 179.5         | 79.3     | 249.9          | 3.8                                           | 47.5                                                             | 191.9                                            | 195.1                                                | 1920                       | 51.5                   |
| ± 2.9       | ± 5.4         | ± 8.8    | ± 4.8          | ± 0.7                                         | ± 7.0                                                            | ± 13.3                                           | ± 2.9                                                | ± 190                      | ± 4.4                  |

\*Los valores numéricos son media±desviación estándar.

MCT: masa corporal total; PotErg: potencia ergométrica; O<sub>2</sub>pico: captación pulmonar máxima de oxígeno absoluta (Abs) y relativa (Rel) a la MCT (ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>); Est: frecuencia cardiaca estimada (220–edad en años); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado absoluto y relativo a VO<sub>2</sub>pico.**Tabla 3.** Datos de potencia aeróbica, frecuencia cardiaca transitoria y ergometría del ejercicio submáximo de ocho hombres adultos jóvenes\*

| Intensidad Moderada Absoluta <sup>a, b</sup> |                  |                       | Intensidad Moderada Relativa (80%ET) |                         |                  |                       | Intensidad Intensa Relativa (120%ET) |                         |                    |                       |                     |
|----------------------------------------------|------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| V O <sub>2</sub>                             | V <sub>E</sub> T | V O <sub>2</sub> pico | PotErg                               | V O <sub>2</sub>        | V <sub>E</sub> T | V O <sub>2</sub> pico | PotErg                               | V O <sub>2</sub>        | V <sub>E</sub> T   | V O <sub>2</sub> pico | PotV <sub>E</sub> T |
| (ml·min <sup>-1</sup> )                      | (%)              | (%)                   | (Watts)                              | (ml·min <sup>-1</sup> ) | %                | %                     | (Watts)                              | (ml·min <sup>-1</sup> ) |                    | (Watts)               |                     |
| 1181.6 <sup>a</sup>                          | 63 <sup>c</sup>  | 33                    | 84.5 <sup>b</sup>                    | 1630 <sup>a</sup>       | 84 <sup>c</sup>  | 43                    | 160 <sup>b</sup>                     | 2717 <sup>a</sup>       | 143.2 <sup>c</sup> | 76                    | 124.1 <sup>b</sup>  |
| ± 86                                         | ± 6.5            | ± 4                   | ± 13                                 | ± 211                   | ± 4.3            | ± 3                   | ± 22.3                               | ± 370                   | ± 10.5             | ± 9.8                 | ± 19.5              |
| FC[On] MA                                    |                  |                       | FC[On] MR                            |                         |                  |                       | FC[On] IR                            |                         |                    |                       |                     |

\*Los valores numéricos son promedio±desviación estándar. Las diferencias objetivas ( $p < 0.05$ ) entre los valores promedio corresponden a una misma letra (ANOVA, *post hoc* Student Newman-Keuls): <sup>a</sup>Fvalor=7, <sup>b</sup>Fvalor=8, <sup>c</sup>Fvalor=29.5.@: 50 Watts; VO<sub>2</sub>: captación pulmonar de oxígeno (potencia aeróbica); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado; FC[On]: frecuencia cardiaca transitoria durante 6 min de ejercicio submáximo (moderado y relativo, en la figura 1); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado; %V<sub>E</sub>T = (VO<sub>2</sub> de la intensidad de cada ejercicio submáximo/VO<sub>2</sub>V<sub>E</sub>T) · 100; Pot: potencia; Erg: ergométrica; MA: moderada absoluta; MR: moderada relativa; IR: intensa relativa.

MR (113 ± 12) < IR (154 ± 7.5) (*post hoc* Holm-Sidak method: Fvalor = 71) confirmó que estas tres intensidades del ejercicio sí causaron respuestas diferentes en intensidad en el metabolismo energético de los voluntarios (Tabla 3). Además, el análisis al [min6] (Fig. 2) (*post hoc* Tukey Test: Hvalor = 16,  $p < 0.05$ , N = 8) mostró (latidos·min<sup>-1</sup>) a IR (165 ± 9) mayor comparado con M (A = 103.4 ± 8.3, R = 99.2 ± 40.4), lo que se identificó como el componente lento de la  $\Phi 3$  del Ejerc IR (>V<sub>E</sub>T) (Fig. 2). El  $td2^{h\pm i}$  fue en {MA similar MR} < IR (Tabla 4). En cambio, la T1 y la T2 de los dos modelos de mejor ajuste, el No2 y el N3 respectivamente, resultaron similares ( $p > 0.05$ , N = 8) entre las intensidades de ejercicio MA, MR e IR (Tabla 4) y por lo tanto la cinética (T, s) de la  $\Phi 1$  y de la  $\Phi 2$  de la FC[On] no fueron afectadas por estas tres diferentes intensidades del EjercSubmáx. El TRMexp tampoco afectó la cinética de ejercicio MA respecto al MR; sin embargo, el TRMexp de IR fue lento comparado con el del {MA similar MR}<sup>j≠k</sup> (Tabla 4). El resumen final de los modelos matemáticos

exponenciales de mejor ajuste utilizados en la FC[On] EjercSubmáx se muestra en el [tabla 6](#).

## Discusión

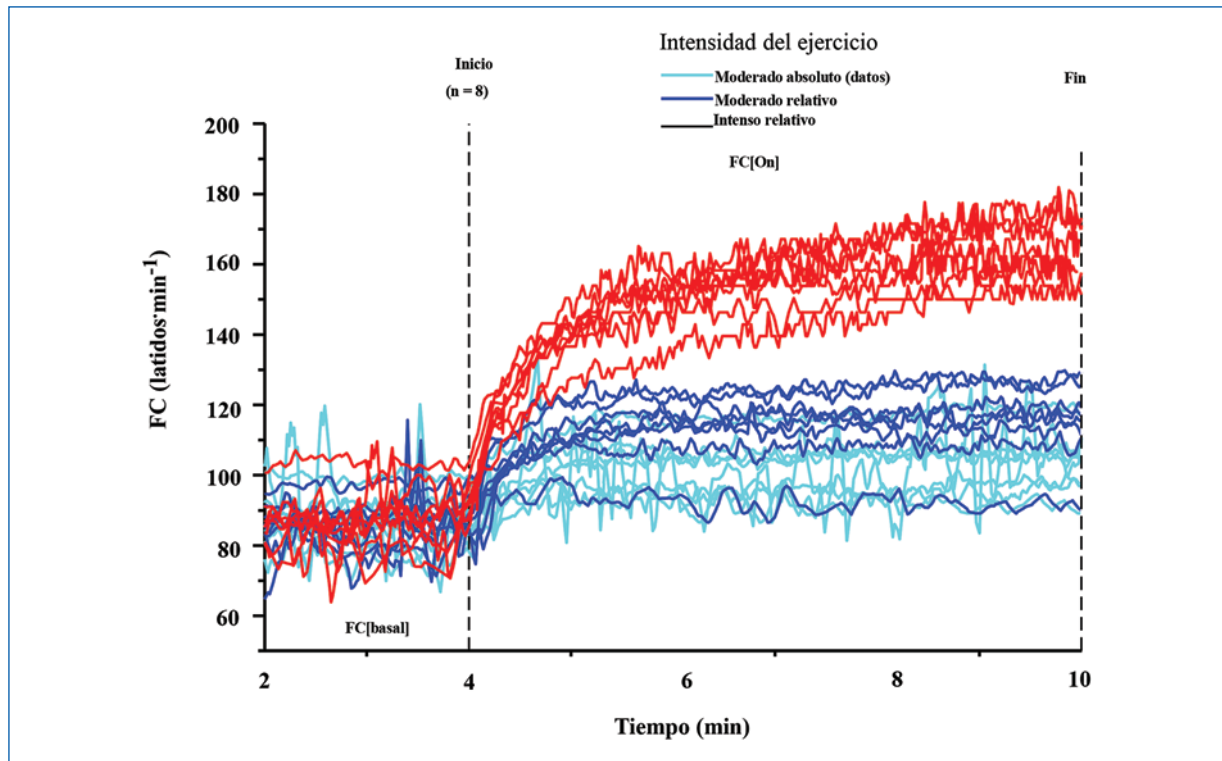
En este estudio se examinó por primera vez la idoneidad de la función exponencial a base de los modelos monoexponencial (No1), biexponencial (No2) y triexponencial (No3) en lograr el mejor ajuste acorde con su significado fisiológico, al modelar la FC[On] Ejerc Submáx cicloergométrico (MA, MR e IR) mediante ergoespirometría computada de circuito abierto y su cambio por unidad de tiempo en su curso temporal (cinética de la FC[On]).

Debido a la naturaleza fisiológica de la FC[On] EjercSubmáx, el No1 no ajustó mejor dicha respuesta transitoria con un término exponencial único mientras que los modelos No2 y No3, con dos y tres términos exponenciales respectivos, ajustaron mejor sobre la base de su significado fisiológico la FC[On]M (bifásica exponencial) y la FC[On]I (trifásica exponencial) respectivamente y pueden

Tabla 4. Parámetros temporales estimados con tres modelos diferentes de ajuste matemático exponencial utilizados para evaluar la respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo en ocho hombres adultos jóvenes\*

| Modelo†‡                                            | a0     | a1                 | a2                 | a3     | Atot               | a <sub>v</sub> /<br>Atot | a <sub>z</sub> /Atot | (latidos·min <sup>-1</sup> ) |        |                    |         | (s)    |        |                    |         | τ3      | τ2   | τ1                 | τ2      | τ3      | TRMexp | RSS | MSE |     |
|-----------------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------|--------|--------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|--------|--------------------|---------|--------|--------|--------------------|---------|---------|------|--------------------|---------|---------|--------|-----|-----|-----|
|                                                     |        |                    |                    |        |                    |                          |                      | (latidos·min <sup>-1</sup> ) |        |                    |         | (s)    |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     | (s) |
|                                                     |        |                    |                    |        |                    |                          |                      | (latidos·min <sup>-1</sup> ) |        |                    |         | (s)    |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| Ejercicio Moderado Absoluto (50 Watts)              |        |                    |                    |        |                    |                          |                      |                              |        |                    |         |        |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| No1                                                 | 87.46  | 15.09              | N/A                | N/A    | 15.09              | N/A                      | N/A                  | N/A                          | 3.91   | N/A                | N/A     | N/A    | 18.40  | N/A                | N/A     | N/A     | N/A  | N/A                | 22.31   | 18353   | 30.9   |     |     |     |
|                                                     | ± 2.6  | ± 1.4              | N/A                | N/A    | ± 1.4              | N/A                      | N/A                  | N/A                          | ± 2.3  | N/A                | N/A     | N/A    | ± 4.5  | N/A                | N/A     | N/A     | N/A  | N/A                | ± 3.8   | ± 42371 | ± 71   |     |     |     |
| No2                                                 | 87.2   | 7.95 <sup>a</sup>  | 7.58 <sup>c</sup>  | N/A    | 15.5 <sup>e</sup>  | N/A                      | N/A                  | N/A                          | 0.91   | 2.5 <sup>h</sup>   | N/A     | N/A    | 10.18  | 34.11              | N/A     | N/A     | N/A  | 23.11 <sup>i</sup> | 10565   | 22.3    |        |     |     |     |
|                                                     | ± 2.5  | ± 0.95             | ± 1.36             | N/A    | ± 1.13             | N/A                      | N/A                  | N/A                          | ± 2.17 | ± 2.47             | N/A     | N/A    | ± 1.81 | ± 8.08             | N/A     | N/A     | N/A  | ± 4.85             | ± 24790 | ± 52    |        |     |     |     |
| No3                                                 | N/A    |                    |                    |        |                    |                          |                      |                              |        |                    |         |        |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| Ejercicio Moderado Absoluto (80%V <sub>E</sub> ·T)  |        |                    |                    |        |                    |                          |                      |                              |        |                    |         |        |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| No1                                                 | 85.52  | 30.76              | N/A                | N/A    | 30.76              | N/A                      | N/A                  | N/A                          | -0.91  | N/A                | N/A     | N/A    | 26.46  | N/A                | N/A     | N/A     | N/A  | N/A                | 25.55   | 3       | 11.6   |     |     |     |
|                                                     | ± 2.77 | ± 1.99             | N/A                | N/A    | ± 1.99             | N/A                      | N/A                  | N/A                          | ± 1.68 | N/A                | N/A     | N/A    | ± 4.14 | N/A                | N/A     | N/A     | N/A  | N/A                | ± 3.69  | ± 9534  | ± 16   |     |     |     |
| No2                                                 | 85.4   | 20.37 <sup>b</sup> | 10.77 <sup>c</sup> | N/A    | 31.15 <sup>f</sup> | N/A                      | N/A                  | N/A                          | 1.08   | 5.86 <sup>h</sup>  | N/A     | N/A    | 15.03  | 43.17              | N/A     | N/A     | N/A  | 26.55 <sup>j</sup> | 2742    | 5.8     |        |     |     |     |
|                                                     | ± 2.72 | ± 2.59             | ± 1.95             | N/A    | ± 1.98             | N/A                      | N/A                  | N/A                          | ± 1.32 | ± 2.52             | N/A     | N/A    | ± 2.81 | ± 7.20             | N/A     | N/A     | N/A  | ± 3.64             | ± 2958  | ± 6     |        |     |     |     |
| No3                                                 | N/A    |                    |                    |        |                    |                          |                      |                              |        |                    |         |        |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| Ejercicio Moderado Absoluto (120%V <sub>E</sub> ·T) |        |                    |                    |        |                    |                          |                      |                              |        |                    |         |        |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| No1                                                 | N/A    |                    |                    |        |                    |                          |                      |                              |        |                    |         |        |        |                    |         |         |      |                    |         |         |        |     |     |     |
| No2                                                 | 87.8   | 47.12 <sup>b</sup> | 37.01 <sup>d</sup> | N/A    | 84.03 <sup>g</sup> | N/A                      | N/A                  | N/A                          | 2.98   | 22.76 <sup>i</sup> | N/A     | N/A    | 23.17  | 198.05             | N/A     | N/A     | N/A  | 107.83             | 5412    | 11.4    |        |     |     |     |
|                                                     | ± 2.66 | ± 4.03             | ± 3.23             | N/A    | ± 3.27             | N/A                      | N/A                  | N/A                          | ± 1.07 | ± 3.06             | N/A     | N/A    | ± 2.38 | ± 21.55            | N/A     | N/A     | N/A  | ± 13.99            | ± 3791  | ± 8     |        |     |     |     |
| No3                                                 | 87.32  | 35.63              | 25.18              | 19.44  | 80.51              | 44.11                    | 31.44                | 0.10                         | 25.30  | 116.89             | 11.29   | 33.07  | 146.95 | 87.08 <sup>k</sup> | 12706   | 21.5    |      |                    |         |         |        |     |     |     |
|                                                     | ± 2.58 | ± 5.69             | ± 2.22             | ± 4.22 | ± 2.65             | ± 7.16                   | ± 2.83               | ± 0.63                       | ± 2.83 | ± 2.83             | ± 16.54 | ± 2.67 | ± 3.29 | ± 10.87            | ± 12.21 | ± 16237 | ± 27 |                    |         |         |        |     |     |     |

\*Los valores numéricos son promedio±error estándar de la media.  
†El número de modelo exponencial corresponde al modelo de ajuste de un componente (tiempo de retraso) (1C), de 2C y de 3C con diferente número de parámetros (4P, 7P, 10P) y diferentes ventanas de ajuste de la FC[On] EjercSubmáx descritos en el tabla 1. El No1 MTC,4 con un solo término exponencial no ajustó fisiológicamente la respuesta transitoria de la FC; en cambio, sí lo hicieron los No2 M2C,7P (LB2, FC[On]): 7P (a<sub>v</sub>, a<sub>v</sub>, td1, td2, tau1, tau2), al ajustar la LB2 y la FC[On] con dos términos exponenciales; distinguiendo así dos fases cinéticas (9P1<9P2) de la FC[On] M esperadas (fisiológicas) y el No3 M3C,10P (LB2, FC[On]): 10P (a<sub>v</sub>, a<sub>v</sub>, a<sub>v</sub>, td1, td2, td3, tau1, tau2, tau3), al ajustar la LB2 y la FC[On] con tres términos exponenciales; distinguiendo así tres fases cinéticas (9P1<9P2<9P3) de la FC[On] I esperadas (fisiológicas) [Figure 1. Los números 1, 2 y 3 que acompañan a los parámetros a, td y τ se refieren a las fases cinéticas uno, dos y tres respectivamente, de la FC[On].  
†ANOVA: <sup>a-b</sup>Tukey Test (Hvalor=13.211), <sup>c-d</sup>Holm-Sidak method (Fvalor=24.84), <sup>e-f</sup>Holm-Sidak method (Fvalor=281.36), <sup>h-i</sup>Tukey Test (Hvalor=15.61).  
FC[On] EjercSubmáx: respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca (FC, latidos·min<sup>-1</sup>) del ejercicio submáximo (50 Watts, 80%V<sub>E</sub>·T, 120%V<sub>E</sub>·T); V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado. a<sub>v</sub>: LB ajustada de los datos experimentales; a: amplitud (ganancia); td: tiempo de retraso y; 8: constante de tiempo (parámetro cinético) o tiempo que le toma a la porción central (corazón) del sistema cardiovascular llegar al 63% de la respuesta esperada en términos de su FC. RSS: suma de cuadrados residuales y se expresa como RSS·10<sup>6</sup>; MSE: error cuadrático medio; N/A: no aplicable; V<sub>E</sub>T: umbral láctico estimado; TRMexp: tiempo que le toma al sistema llegar al 63% de la respuesta FC[On] Global.



**Figura 1.** Curso temporal de la FC del ejercicio submáximo de tres intensidades en ocho hombres jóvenes adultos. FC: frecuencia cardiaca; FC[basal]: línea de referencia de 2 min sin resistencia; FC[On]: respuesta transitoria desde el Inicio hasta el Final (6 min) del ejercicio moderado absoluto (50 Watts), moderado relativo (80% $V_{ET}$ ) e intenso relativo (120% $V_{ET}$ );  $V_{ET}$ : umbral láctico estimado.

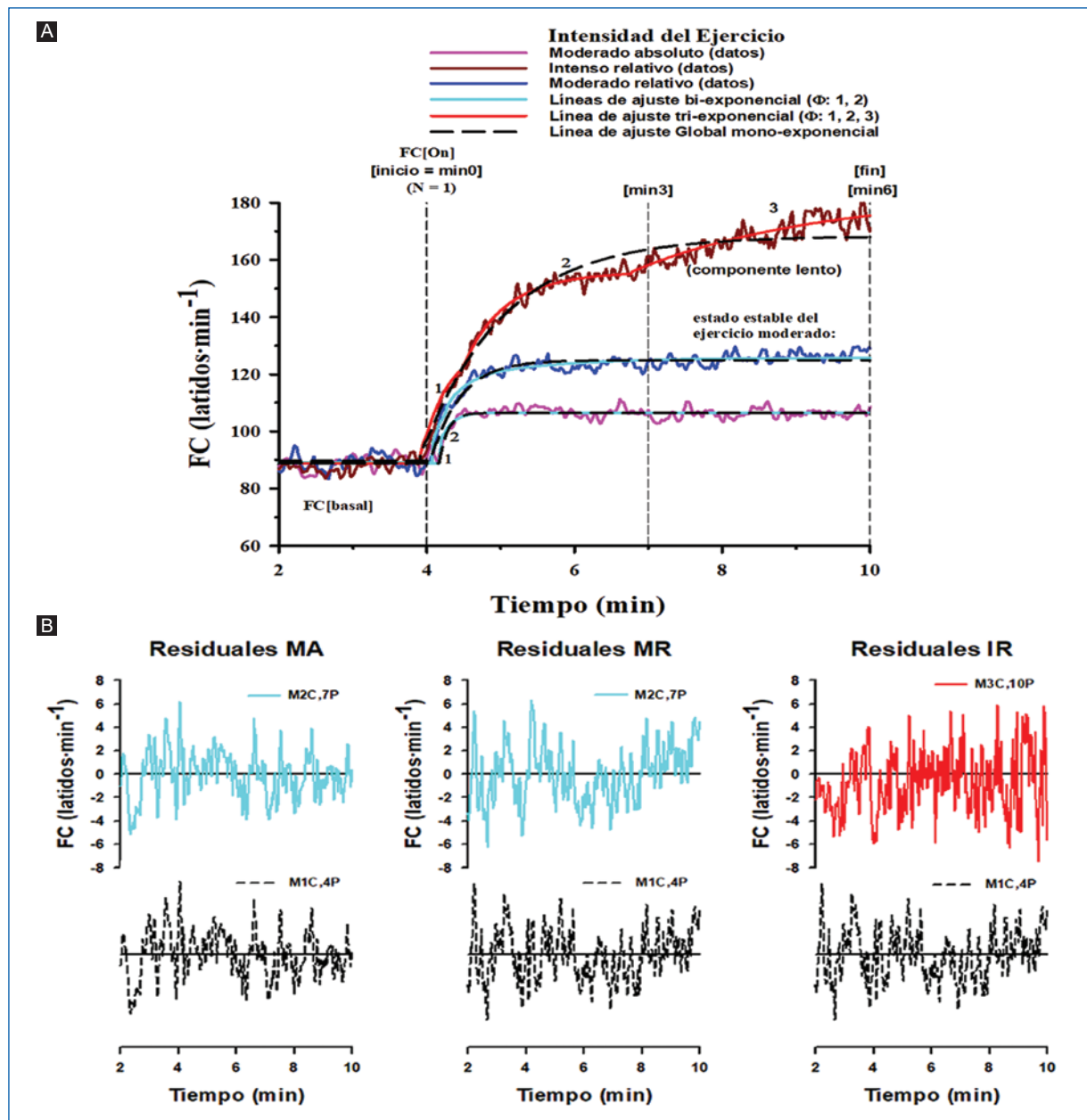
**Tabla 5.** Permutaciones entre dos modelos matemáticos, biexponencial y triexponencial, tomando dos de ellos a la vez y su evaluación del mejor ajuste estadístico mediante la prueba de Fisher en términos de la suma de cuadrados residuales y del error cuadrático medio de la respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca del ejercicio submáximo en una muestra de ocho hombres adultos jóvenes\*

| Intensidad del ejercicio submáximo: |                                                                 |          | 50 Watts                      |                  | 80% $V_{ET}$     |                  | 120% $V_{ET}$    |                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <sup>a</sup> NoP×x:3                | Simple                                                          | Complejo | <sup>b</sup> F <sub>RSS</sub> | F <sub>MSE</sub> | F <sub>RSS</sub> | F <sub>MSE</sub> | F <sub>RSS</sub> | F <sub>MSE</sub> |
|                                     | 2CM,7P vs 3CM,10P:{ventana de ajuste}                           |          |                               |                  |                  |                  |                  |                  |
|                                     | 2C,7P <sub>{LB2_FC[On]}</sub> vs 3C,10P <sub>{LB2_FC[On]}</sub> |          | 1.54*Simple                   | -                | 6.23*Simple      | -                | 31*Complejo      | -                |

\*El mejor ajuste estadístico hecho por el modelo evaluado utilizando los valores numéricos de RSS en modelos que ajustan un mismo número de datos de puntos de referencia experimental o valores numéricos de MSE en modelos que ajustan un número diferente de datos de puntos de referencia experimental, mediante la prueba de Fisher (Fvalor, a 0.05 de nivel de significancia<sup>†</sup> y 1α: Ftabulada0.05 (1α) = 1.15). Si Fvalor > Ftabulada entonces el modelo Complejo ajusta mejor; de lo contrario, si Fvalor < Ftabulada entonces el modelo Simple ajusta mejor; si P > 0.05, se opta por el modelo S y en todo caso se prefiere al de modelo con significado fisiológico. Periodos de tiempo del inicio (onset al min 2) y del fin (offset al min 6) de la FC[On] de la ventana de ajuste modelada: LB2, línea de base de 2 min. LB2 a FC[On], toda la LB y la repuesta transitoria completa; onset al offset (FC[On] entera), desde el inicio (onset) al fin (offset) de la FC[On]. -: no aplica; M2C,7P {LB2\_FC[On]}: 7Parámetros (a<sub>0</sub>, a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, td1, td2, tau1, tau2) con dos términos biexponencial; M3C,10P {LB2\_FC[On]}: 10Parámetros (a<sub>0</sub>, a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub>, td1, td2, td3, tau1, tau2, tau3) con tres términos exponenciales; a<sub>0</sub>: LB ajustada de los datos experimentales; a: amplitud (ganancia); td: tiempo de retraso y; T: constante de tiempo. Los números 1, 2 y 3 que acompañan a los parámetros a, td y T se refieren a las fases cinéticas uno, dos y tres respectivamente, de la FC[On] EjercSubmáx. a: número de permutaciones circulares calculadas (NoP×x) para la comparación entre modelos; b: Fvalor (F<sub>RSS</sub> y F<sub>MSE</sub>) calculado; RSS: suma de cuadrados residuales, se expresó como RSS·10<sup>5</sup>; MSE: error cuadrático medio; FC[On] EjercSubmáx: respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca (FC) del ejercicio submáximo; EjercSubmáx: intensidades de ejercicio moderado absoluto (50 Watts), moderado relativo (80% $V_{ET}$ ) y relativo alto (120% $V_{ET}$ );  $V_{ET}$ : umbral láctico estimado.

ser una herramienta poderosa para ahondar en el análisis de FC[On]EjercSubmáx en fisiología del ejercicio (ciencias del deporte), en el diseño de adecuación ficodeportiva, en áreas de salud cardiovascular, con un potencial

promisorio aplicado a ancianos, niños y embarazadas en medicina general, medicina física y de rehabilitación y en medicina del deporte<sup>18</sup>. El ejercicio es una intervención fisiológica que influye en el metabolismo energético<sup>19</sup> y en



**Figura 2. A:** un ejemplo de un voluntario adulto joven del curso temporal de la frecuencia cardiaca y su mejor ajuste fisiológico con dos modelos matemáticos empíricos exponenciales diferentes (biexponencial y triexponencial) del ejercicio submáximo de tres intensidades diferentes. El mejor ajuste fisiológico de M y de I se obtuvo con los modelos biexponencial (M2C,7P) y triexponencial (M3C,10P) (Tabla 6) al haber observado con ellos una línea de ajuste de dos fases (M:  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ) y otra de tres fases (I:  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$ ) con un orden cinético (M:  $\Phi_1 \tau < \Phi_2 \tau$ , I:  $\Phi_1 \tau < \Phi_2 \tau < \Phi_3 \tau$ ). **B:** muestra el mejor ajuste fisiológico con base en los residuales de los modelos matemáticos exponenciales empíricos de dos y tres componentes con siete y diez parámetros (M2C,7P y M3C,10), respectivamente, en comparación con el modelo exponencial de un componente con cuatro parámetros (M1C,4P). N: tamaño de la muestra; FC: frecuencia cardiaca; FC[basal]: línea de referencia de dos min; FC[On]: respuesta transitoria (entera) de seis min de duración: [min0], inicio (onset), [min6] fin (offset) de la intervención cicloergométrica; 1 (cardiodinámica), 2 (componente rápido o fundamental), 3 (componente lento): se refieren al número de fases  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$  respectivamente, de la FC[On]; [min3]: min 3 de la  $\Phi_2$  de la FC[On] que inicia una estabilización hasta el final del ejercicio moderado (M: absoluto y relativo) característica de una respuesta del metabolismo energético por debajo del umbral anaerobio ( $<V_{E,T}$ ), mientras que la  $\Phi_2$  del ejercicio intenso (I) procede con una  $\Phi_3$  expresando un componente lento (no estable) típico de una respuesta del metabolismo energético por arriba del umbral anaerobio ( $>V_{E,T}$ ).

**Tabla 6.** Resumen final de los modelos matemáticos exponenciales de mejor ajuste utilizados de la frecuencia cardiaca transitoria del ejercicio submáximo de intensidades moderada e intensa en ocho hombres adultos jóvenes

| Modelo                                                                                                                                   | Modelo (ventana de ajuste)                                | Comentarios                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ejercicio de intensidad moderada (50 W, 80%ET)                                                                                           |                                                           |                                                                                                     |
| $FC(t) = a_0 + a_1 \cdot [1 - e^{-[(t - td1)/\tau1]}] + a_2 \cdot [1 - e^{-[(t - td2)/\tau2]}]$                                          | M2C,7P {LB2 min y FC[On] $\tau$ $\Phi1$ * $\tau$ $\Phi2$  | *Fisiológicamente aislada de $\tau$ $\Phi1$ (cinética bifásica exponencial)                         |
| Ejercicio de intensidad intensa (120%ET)                                                                                                 |                                                           |                                                                                                     |
| $FC(t) = a_0 + a_1 \cdot [1 - e^{-[(t - td1)/\tau1]}] + a_2 \cdot [1 - e^{-[(t - td2)/\tau2]}] + a_3 \cdot [1 - e^{-[(t - td3)/\tau3]}]$ | M3C,10P {LB2 min y FC[On] $\tau$ $\Phi1$ * $\tau$ $\Phi2$ | *Fisiológicamente aislada de entre $\tau$ $\Phi1$ y $\tau$ $\Phi3$ (cinética trifásica exponencial) |

50 W: ejercicio moderado absoluto;  $V_{ET}$ : umbral láctico estimado; 80% $V_{ET}$ : ejercicio moderado relativo; 120% $V_{ET}$ : ejercicio intenso relativo; FC(t): modelo matemático exponencial del cambio de la frecuencia cardiaca experimental (latido·s<sup>-1</sup>) por unidad de tiempo (dFC·dt<sup>-1</sup>); td: tiempo de retraso (s);  $a_0$ : línea de base modelada;  $a$ : el valor de la distancia de FC desde  $a_0$  hasta la FC requerida para las amplitudes de la  $\Phi1$  ( $a_1$ ),  $\Phi2$  ( $a_2$ ) y  $\Phi3$  ( $a_3$ ) (latidos·min<sup>-1</sup>);  $1 - e^{-[(t - td)/\tau]}$ : la distribución exponencial negativa;  $e^{-[(t - td)/\tau]}$ : el factor de extinción con la constante de tiempo  $\tau$  (s), para un aumento exponencial (respuesta e en transitorios);  $t$ : el tiempo en el que la respuesta de FC transitoria está desapareciendo gradualmente (exponencialmente), cuando  $t = \tau$  significa el tiempo necesario para que la respuesta de FC transitoria desaparezca en la parte e-1 ( $e - 1 = 1/2.71828 = 0.3678$ ) de su valor original, por lo tanto,  $\tau = 1 - 0.3678 = 0.63$ , y  $e = 2.718281 = [(1 + n^{-1})]^n$ , donde  $n = 10$  y  $e$  es incommensurable con 1. M2C y M3C son modelos con dos y tres tiempos de retraso respectivamente; 7P: siete parámetros ( $a_0$ ,  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $td1$ ,  $td2$ ,  $\tau1$ ,  $\tau2$ ); 10P: diez parámetros (7P,  $a_3$ ,  $td3$ ,  $\tau3$ ); FC[On]: frecuencia cardiaca experimental (latidos·min<sup>-1</sup>) de la respuesta transitoria (onset al offset) del sistema corporal humano; LB2 min: línea de base o de referencia de 2 min de duración de ejercicio de pedaleo cicloergométrico sin resistencia (sin intervención forzada) en posición de sentado; Onset: inicio del ejercicio de una intervención cicloergométrica con resistencia (forzado); Offset: fin del ejercicio de una intervención cicloergométrica con resistencia; Ventana de ajuste: intervalo total del curso temporal de la FC experimental transitoria modelada.

este estudio observamos un ajuste cinético de la FC[On] IR diferente respecto a la de la FC[On]M que puede revelar información más detallada, en estudios posteriores, sobre las contribuciones relativas del metabolismo aeróbico (< $V_{ET}$ ) y anaeróbico (> $V_{ET}$ ) acopladas a la dinámica hemato-cardiopulmonar sistémica<sup>20,21</sup> del EjercSubmáx. Al inicio del ejercicio hay un aumento inmediato en la FC y en el volumen latido que causan la fase cardiodinámica ( $\Phi1$ )<sup>18</sup> como en el caso de la FC y su cinética ( $\tau\Phi1$  FC[On] EjercSubmáx) observada en este estudio. Esta interrelación agrega significado a las mediciones hechas porque relaciona implícitamente la energía real gastada durante el ejercicio y también proporciona información sobre la FC que aumenta inicialmente a medida que disminuye el tono vagal con un aumento posterior de la actividad simpática<sup>22</sup>, lo que se intensifica todavía más durante la  $\Phi2$  el componente cinético fundamental ( $\tau\Phi2$ ) que desde el [min3] inicia y culmina con un estado estable (" $\Phi3$ ") al [min6] < $V_{ET}$ , como se observó en este trabajo. Asimismo, con la duración del ejercicio en el que el gasto cardiaco aumenta principalmente a expensas de la FC, mientras el volumen latido permanece relativamente constante<sup>23</sup> especialmente en el ejercicio > $V_{ET}$ , en el que al [min6] de la FC[On] ocurre una  $\Phi3$ , sin estado estable, de componente cinético lento ( $\tau\Phi3$ ) que también se observó en este estudio. Por ello y sobre la base de que el éxito de estos sistemas corporales en el cumplimiento de esta función se refleja en la captación de oxígeno y la salida de bióxido de carbono pulmonares en respuesta a una frecuencia de trabajo específica y su relación con la FC y la ventilación entre sí<sup>24</sup>,

preferimos en este estudio el mejor ajuste hecho con el modelo No2 de la FC[On]M y con el modelo No3 de la FC[On]IR por su significado fisiológico; es decir, permitieron una identificación bifásica exponencial en el ejercicio > $V_{ET}$  y trifásica exponencial en el ejercicio > $V_{ET}$  respectivamente. Finalmente, explicaríamos que el no haber observado un ajuste estadístico objetivo a la par un mejor ajuste fisiológico, probablemente se debió al «ruido blanco» en los datos de la FC[On] ocasionado por los movimientos balísticos corporales inherentes al pedaleo durante el ejercicio ciclo-ergoespiométrico<sup>25</sup>. Por otro lado, los modelos matemáticos computados basados en datos experimentales se utilizan ampliamente para comprender la dinámica de un sistema fisiológico y los mecanismos de regulación y para determinar los parámetros de control correspondientes; de este modo, el grado de aceptación intelectual de un mejor ajuste hecho por un modelo matemático radica principalmente en su significado fisiológico<sup>26</sup>, sobre todo porque los modelos matemáticos formalizan nuestro conocimiento de la dinámica de los sistemas vivos y la cinética de los principales procesos fisiológicos y metabólicos del ejercicio y adecuación fisicodeportiva, entre otros, de ahí la importancia de la aceptación de un modelo por su significado funcional.

## Conclusión

La respuesta de FC[On] transitoria del ejercicio submáximo mostró un mejor ajuste fisiológico con el M2C,7P (modelo bifásico exponencial) con una ventana de ajuste de la LíneaBasal y FC[On] al identificar dos fases



cinéticas (cardiodinámica y fundamental o componente rápido con estado estable en su terminación) del ejercicio moderado (absoluto y relativo) y con el M3C10P (modelo trifásico exponencial) con una ventana de ajuste de la Línea Basal y FC[On] identificó tres fases cinéticas fisiológicas (cardiodinámica, fundamental y un componente lento) del ejercicio intenso relativo en hombres adultos jóvenes. Estas tres diferentes intensidades del ejercicio submáximo no afectaron la cinética de las dos primeras fases:  $\Phi 1$   $\tau$  de duración en segundos similar a  $\Phi 2$   $\tau$ .

## Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

El autor declara 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 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. Åstrand PO, Cuddy TE, Saltin B, Stenberg I. Cardiac output during submaximal exercise and maximal work. *J Appl Physiol.* 1964;19:268-74.
2. Strath SJ, Swartz AM, Bassett DR Jr, O'Brien WL, King GA, Ainsworth BE. Evaluation of heart rate as a method for assessing moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl): S465-S470.
3. Padilla JP, Martínez EL, Olvera GS, Ojeda PC, Caudillo DP. Dinámica cardiopulmonar durante una prueba de esfuerzo máximo en atletas mexicanos de resistencia. *Arch Inst Cardiol Mex.* 2000;70:268-84.
4. Padilla JP, Santos VAC, Pérez CET. Cinética de la frecuencia cardiaca del esfuerzo ergométrico creciente en atletas mexicanos. *Rev Hosp Jua Mex.* 2009;76(4):194-201.
5. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, including pathophysiology and clinical applications. 3<sup>rd</sup> edition. EE.UU.: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
6. Lamarra N. Ventilatory control, cardiac output, and gas exchange dynamics during exercise transients in man. Tesis doctoral. Los Angeles, California, EE.UU. University of California; 1982.
7. Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52:1506-13.
8. Padilla JP, Kowalchuk JM, Taylor AW, Paterson HD. Determinación de la cinética de la fase dos transitoria de la  $O_2$  durante ejercicio de carga constante de intensidades moderada e intensa en hombres jóvenes. *Rev Hosp Jua Mex.* 2007;74(4):231-44.
9. Padilla JP. Comparison of modelling techniques used to characterize moderate and heavy phase two recovery  $O_2$  kinetics in young men. *Rev Hosp Jua Mex.* 2012;79(3):159-73.
10. Keir DA, Murias JM, Paterson DH, Kowalchuk JM. Breath-by-breath pulmonary  $O_2$  uptake kinetics: effect of data processing on confidence in estimating model parameters. *Exp Physiol.* 2014;99(11):1511-22.
11. Bock AV, Vancaulert C, Dill DB, Fölling A, Hurxthal LM. Studies in muscular activity. IV. The steady state and the respiratory quotient during work. *J Physiol.* 1928;66:162-74.
12. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the aerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 1986;60:2020-7.
13. Lamarra N, Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Effect of interbreath fluctuations on characterizing exercise gas exchange kinetics. *J Appl Physiol.* 1987;62:2003-12.
14. Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K. Breath-by-breath measurements of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol.* 1981;51:1662-75.
15. Marquart DW. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Indust Appl Math.* 1963;11(2):431-41.
16. Motulsky HJ, Ransnas LA. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J.* 1987;1:365-74.
17. Zar JH. Biostatistical analysis. 3<sup>rd</sup> Ed. New Jersey: Prentice Hall; 1996.
18. Sietsema KE, Daly JA, Wasserman K. Early dynamics of  $O_2$  uptake and heart rate as affected by exercise work rate. *J Appl Physiol.* 1989;67:2535-41.
19. Casaburi R, Spitzer S, Haskell R, Wasserman K. Effect of altering heart rate on oxygen uptake at exercise onset. *Chest.* 1988;95:6-12.
20. Wasserman K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: The wisdom of the body revisited. *Am J Physiol.* 1994;266:E519-E539.
21. Linnarsson D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol Scand.* 1974;415(suppl 1):5-68.
22. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191-225.
23. Wasserman K, van Kessel AL, Burton GG. Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol.* 1967;22:71-85.
24. Babb TG, Rodarte JR. Estimation of ventilatory capacity during submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 1993;74:2016-22.
25. Åstrand PO. Principles in ergometry and their implications in sports practice. *Sports Medicine.* 1984;1:1-5.
26. Milton J, Ohira, T. Mathematics as a laboratory tool: Dynamics, delays and noise. Nueva York: Springer; 2014.

## Recurrencia de la COVID-19: reporte de caso

### COVID-19 Recurrence: Case report

Jaime A. Hidalgo-Carrera<sup>1\*</sup>, Paula Amescua-Guerra<sup>2</sup>, José E. Serratos-Garduño<sup>1</sup>,  
J. Werner Von der Meden-Alarcón<sup>1</sup>, Miguel Chaya-Hajj<sup>1</sup> y M. Fernanda Ramírez-Valencia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología, Centro de Gineco-Obstetricia. <sup>2</sup>Servicio de Infectología, Centro Médico ABC. Ciudad de México, México

#### Resumen

**Antecedentes:** Existe una discusión sobre la calidad y duración de la inmunidad provocada por la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), incluida la posibilidad de recurrencia de la enfermedad. **Objetivo:** Presentar el caso de una paciente con fuerte evidencia clínica de recurrencia clínica por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). **Material y métodos:** Reporte de caso en el que se describe la línea de tiempo y las pruebas de laboratorio positivas en tres periodos distintos de tiempo para infección por COVID-19. **Resultados:** La paciente presentó tres clínicas de recurrencia para infección por el nuevo coronavirus. **Conclusiones:** La posibilidad de recurrencia debe analizarse en pacientes que tengan una prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva realizada después de 90 días tras la infección inicial, sin embargo, este periodo de ventana se encuentra aún en discusión. Se documenta que la severidad de la sintomatología pudiera ser necesaria para poder elaborar anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2. COVID-19. Reporte de caso. Recurrencia

#### Abstract

**Background:** There is a discussion about the quality and duration of immunity elicited by SARS-CoV-2 infection, including the possibility of disease recurrence. **Objective:** To present the case of a patient with strong clinical evidence of clinical recurrence due to COVID-19. **Material and methods:** Case report describing the timeline and positive laboratory tests in three different periods of time for COVID-19 infection. **Results:** The patient presented three clinical recurrences of infection by the new coronavirus (Table 1). **Conclusions:** The possibility of recurrence should be analyzed in patients who have a positive PCR test performed after 90 days after the initial infection, however this window period is still under discussion. It is documented that the severity of the symptoms could be necessary to be able to produce antibodies against SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2. Covid-19. Case report. Recurrence

#### 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: 20-04-2021

Fecha de aceptación: 05-12-2021

DOI: 10.24875/RHJM.21000022

Disponible en internet: 31-03-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):31-35

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

## Introducción

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades en EE.UU. (CDC) proponen que se investigue la posibilidad de recurrencia en pacientes que tengan una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva realizada más de 90 días después de la infección inicial, independientemente de los síntomas o en pacientes que tengan una PCR positiva tomada nuevamente de 45 a 89 días después de la infección inicial teniendo síntomas consistentes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>. La evidencia actual apunta a que el riesgo de recurrencia por COVID-19 a corto plazo parece ser bajo. Se han documentado casos esporádicos y la severidad de la infección es variable, en contraste con la sintomatología de la primera infección por SARS-CoV-2<sup>2</sup>. En individuos asintomáticos se plantea la posibilidad de que la inmunidad a una infección inicial puede atenuar la gravedad de una recurrencia, pero no prevenirla, ya que algunos casos de supuesta recurrencia han sido menos graves que la infección inicial. Se sabe que tener una prueba viral de SARS-CoV-2 positiva después de la recuperación no necesariamente indica una recurrencia, ya que la secuenciación que demuestra una cepa diferente del virus en el momento del inicio de la nueva sintomatología y la presunta recurrencia es necesaria para hacer la distinción entre ambos episodios. Varios estudios han informado pruebas de PCR positivas en pacientes positivos para SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio después de una mejoría clínica y resultados negativos en dos pruebas consecutivas<sup>3,4</sup>.

## Presentación del caso

Presentamos el caso de una paciente de 26 años, de ocupación médico, con antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama por rama materna, y cáncer de esófago e hipertensión arterial sistémica por rama paterna. Con antecedente de cierre con Amplatzer de comunicación interauricular a los cuatro años y evidencia de extrasístoles supraventriculares aisladas sin evidencia por Holter de taquicardia supraventricular, sin tratamiento médico. No cuenta con alergias ni otros antecedentes médicos de importancia. Con índice de masa corporal de 20 kg/m<sup>2</sup>.

Inicia con astenia y adinamia de dos días de evolución, habiendo estado en contacto con un familiar positivo para infección por COVID-19 el día 24 de julio de 2020, por lo que se realiza la prueba de PCR, la cual

reportó positivo, amplificando los genes E, N y RdRP el día 28 de julio. La duración de los síntomas fue de cuatro días y no requirió tratamiento farmacológico. A los 30 días de haber tenido la prueba PCR positiva se realizó serología para anticuerpos IgM/IgG para SARS-CoV-2, los cuales resultaron negativos.

Posteriormente, el 16 de noviembre presenta odinofagia de dos días de evolución, por lo que decide realizarse una prueba de PCR para SARS-CoV-2, que resulta nuevamente positiva. La sintomatología en esta recurrencia fue más severa al agregarse al cuadro clínico cefalea, rinorrea, mialgias, hipertermia cuantificada en 37.8 °C, astenia, adinamia y disminución de la saturación de oxígeno a entre el 89-91%. Se realizó una radiografía de tórax, sin hallazgos patológicos. Todos los síntomas tuvieron una duración de nueve días y la paciente tuvo una recuperación satisfactoria y completa. El tratamiento administrado consistió en paracetamol 500 mg cada 8 horas y vitamina D 5,000 UI cada 24 horas por cinco días.

Finalmente, el 4 de diciembre de 2020 inició con cefalea holocraneana, intensidad 8/10, acompañado de mialgias, dolor ocular bilateral, cefalea migrañosa, anosmia, disgeusia, desaturación hasta el 90% y febrícula de 37.8 °C durante siete días, por lo que se decide realizar una tercera prueba PCR, que resultó positiva para SARS-CoV-2. Tuvo solo como tratamiento paracetamol 500 mg cada 8 horas, presentando remisión completa de la sintomatología a los siete días. A los 12 días se realiza la serología de inmunoglobulina (Ig) M/IgG para SARS-CoV-2, resultando positivos para ambos anticuerpos.

## Discusión

La prueba de amplificación de ácido nucleico realizada con un ensayo de PCR con transcripción inversa para detectar ARN del SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores es la prueba de diagnóstico inicial de elección para SARS-CoV-2<sup>5</sup>. La recurrencia por SARS-CoV-2 se confirmó por primera vez en agosto de 2020 en Hong Kong, mediante la secuenciación genética de dos muestras recolectadas por hisopado nasal del mismo paciente con una diferencia de tiempo de 142 días<sup>6</sup>.

Se han documentado casos esporádicos de recurrencia de la enfermedad por COVID-19. Establecer el diagnóstico implica un reto y no debe hacerse solamente con una prueba PCR positiva. Debido a la posibilidad de diseminación respiratoria prolongada de

**Tabla 1.** Descripción de cada episodio de recurrencia presentada por la paciente

| Fecha probable de contacto con el positivo           | 24 de julio 2020        | 16 de noviembre 2020                             | 4 de diciembre 2020                                                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Número de días con síntomas                          | 4 días                  | 9 días                                           | 7 días                                                                  |
| Día de la prueba                                     | 28 de julio             | 24 de noviembre                                  | 11 de diciembre                                                         |
| Síntomas de sospecha o razón de prueba PCR           | Contacto con familiar + | Odinofagia                                       | Cefalea                                                                 |
| Tiempo de síntomas antes de hacerse la prueba        | 2 días                  | 2 días                                           | 2 días                                                                  |
| Síntomas                                             | Astenia y adinamia      | Cefalea, odinofagia, rinorrea, mialgias y fatiga | Mialgias, dolor ocular bilateral, cefalea migrañosa, anosmia, disgeusia |
| Días con fiebre                                      | -                       | 2 días                                           | 2 días                                                                  |
| Temperatura máxima reportada                         | -                       | 37.8 °C                                          | 37.8 °C                                                                 |
| Tratamiento                                          | Ninguno                 | Paracetamol, vitamina D                          | Paracetamol                                                             |
| Requirió hospitalización                             | No                      | No                                               | No                                                                      |
| Anticuerpos                                          | Negativos               | -                                                | IgM/IgG positivos                                                       |
| SaO <sub>2</sub> % aire ambiente                     | > 95%                   | 89-91%                                           | > 90%                                                                   |
| Numero de días con baja saturación de O <sub>2</sub> | -                       | 2 días                                           | -                                                                       |
| Hallazgos radiografía de tórax                       | -                       | Normales                                         | -                                                                       |
| Número de días de espera para la toma de anticuerpos | 30 días                 | -                                                | 12 días                                                                 |
| Número de días al inicio de siguiente infección      | -                       | 119 días                                         | 17 días                                                                 |

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; Ig: inmunoglobulina.

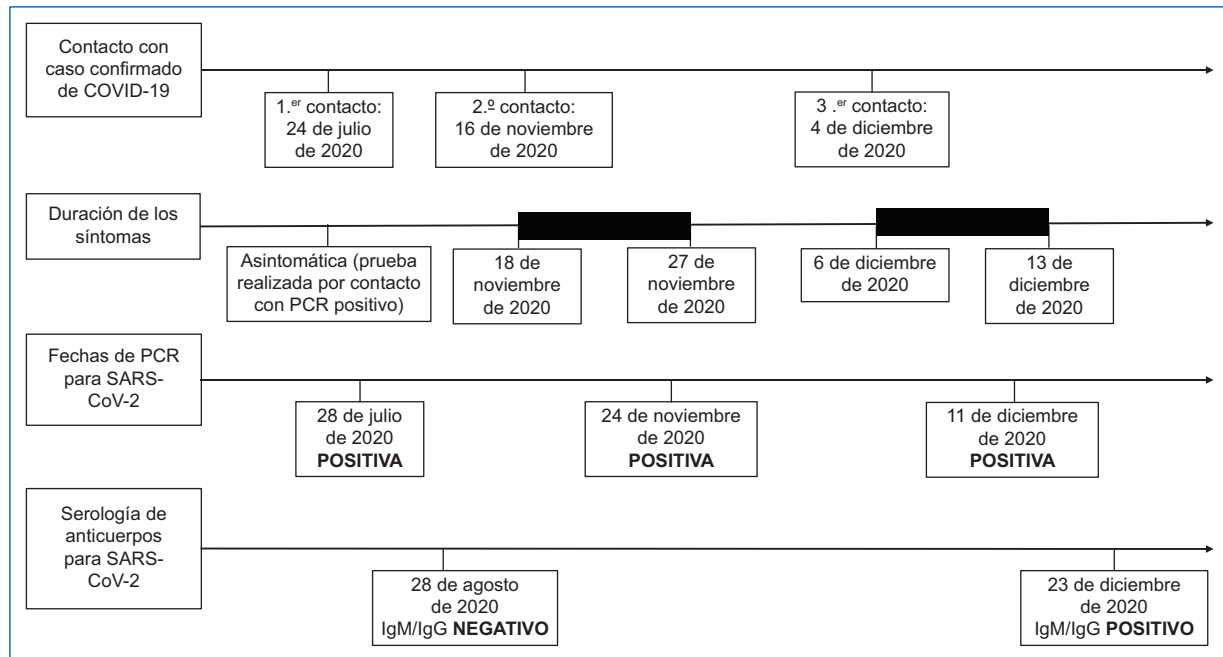
ARN viral después de una infección aguda, una prueba PCR positiva repetida en un paciente que se ha recuperado de COVID-19 no necesariamente indica recurrencia de la enfermedad. Las características que aumentan la probabilidad de padecer una recurrencia en este entorno incluyen un intervalo de tiempo más largo desde la primera infección, una carga viral de ARN en la repetición de la prueba y un anticuerpo IgG no detectable al momento en que se presentan los primeros síntomas. No obstante, la recurrencia solo puede confirmarse mediante secuenciación genómica para establecer que las infecciones fueron causadas por dos virus diferentes<sup>7,8</sup>.

En otro estudio se propone que para poder determinar una probable recurrencia por COVID-19 los pacientes deben cumplir una enfermedad inicial por coronavirus aguda confirmada por PCR seguido de una recuperación clínica con al menos un resultado negativo de PCR del SARS-CoV-2 seguido de un resultado positivo confirmado de PCR para SARS-CoV-2 (con o sin síntomas) al menos 28 días después del resultado anterior de PCR para SARS-COV-2<sup>8</sup>.

La duración de los anticuerpos detectables es incierta. Algunos estudios sugieren que la mayoría de los pacientes ya no tienen anticuerpos detectables tres meses después de la infección, mientras que otros estudios han informado niveles de IgG detectables duraderos en la mayoría de los pacientes hasta cinco meses después de la infección<sup>9,10</sup>.

La duración de la detección de anticuerpos depende probablemente de la magnitud de la respuesta inicial de anticuerpos, así como de la gravedad de la infección<sup>11</sup>.

En el caso de nuestra paciente, tenemos que el periodo de incubación en los tres episodios de infección se mantuvo consistente en dos días desde la fecha con el contacto positivo a SARS-CoV-2 hasta el inicio de la sintomatología (Tabla 1). La serología IgM/IgG fue negativa 30 días después de la prueba PCR positiva en el primer caso en el que la sintomatología presentada por la paciente fue solamente astenia y adinamia leve, describiéndolo como una infección prácticamente asintomática, y se realizó la prueba PCR únicamente por el contacto con el familiar positivo.



**Figura 1.** Línea de tiempo de las recurrencias. COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; Ig: inmunoglobulina.

Destaca que el síntoma de inicio fue diferente en cada episodio. La anosmia y la disgeusia características del cuadro por COVID-19 solo se presentaron en el tercer episodio, acompañado de un cuadro de mialgias y dolor retroocular severo, en comparación con el segundo episodio. La desaturación se presentó mucho más marcada en el segundo episodio (89-91%), en comparación con el tercer episodio, en el que siempre se mantuvo por arriba del 90%.

Destacaron los síntomas de disnea leve. La serología IgM/IgG se hizo positiva 12 días después del tercer episodio. Llama la atención que después del cuadro con sintomatología más severa y acompañado de los síntomas clásicos de anosmia y disgeusia se positivizaron los anticuerpos (Fig. 1). Como hemos reportado en este caso, parece ser que la magnitud de la respuesta de anticuerpos puede estar asociada con la gravedad de la enfermedad por coronavirus y los pacientes con infección leve pueden no desarrollar anticuerpos contra el SARS-CoV-2<sup>12-14</sup>.

Los falsos negativos son producto de cantidad insuficiente de material genético que puede estar asociada con el curso clínico de la enfermedad y cargas virales bajas, pero esto es raro que ocurra en casos sintomáticos. Los métodos moleculares están sujetos a presentar resultados de falsos negativos, debido a una mala técnica de toma de muestra nasofaríngea,

insuficiente cantidad de viriones presentes al momento del estudio o insuficiente material genético del virus, por errores de laboratorio y por presencia de inhibidores de la PCR en la muestra<sup>14,15</sup>.

En muchos casos, debido a la disponibilidad limitada de pruebas y la preocupación por los resultados falsos negativos, el diagnóstico de COVID-19 se hace presuntamente basado en una presentación clínica compatible en el contexto de un riesgo de exposición en ausencia de otras causas identificables. La recurrencia de COVID-19 debe diferenciarse de otras complicaciones respiratorias como tromboembolia pulmonar, sobreinfección o persistencia de ARN viral detectable en muestras respiratorias hasta seis semanas después del inicio de los síntomas en pacientes recuperados por clínica<sup>15</sup>. En el caso de nuestra paciente, el intervalo entre el segundo y el tercer episodio fue menor a los 90 días que sugieren los CDC, sin embargo este intervalo de tiempo se encuentra en debate para poder hablar de una recurrencia real, sobre todo por la recuperación completa de la paciente y la remisión de la sintomatología entre cada episodio.

## Conclusión

La evidencia más sólida de recurrencia requiere la identificación de una forma molecularmente distinta del



virus SARS-CoV-2 después de 45 a 89 días después de la infección inicial. La posibilidad de recurrencia debe analizarse en pacientes que tengan una prueba PCR positiva realizada después de 90 días después de la infección inicial; sin embargo, este periodo de ventana se encuentra aún en discusión. Se documenta que la severidad de la sintomatología pudiera ser necesaria para poder elaborar anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento 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 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

- Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [última actualización: 27 de octubre de 2020; consultado: 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>
- Mulder M, van der Vegt DSJM, Oude Munnink BB, GeurtsvanKessel CH, van de Bovenkamp J, Sikkema RS, et al. Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2841-e2842.
- Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1502-3.
- Wu J, Liu X, Liu J, Liao H, Long S, Zhou N, et al. Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e209759.
- Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:140.
- Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(5):315-24.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465.
- Lafaie L, Célarier T, Goethals L, Pozzetto B, Grange S, Ojardias E, et al. Recurrence or relapse of COVID-19 in older patients: A description of three cases. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(10):2179-83.
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1085.
- Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52):eabe0367.
- Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 antibodies after mild infection among frontline health care personnel in a multistate hospital network - 12 States, April-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1762-6.
- Rijkers G, Murk JL, Wintemans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, et al. Differences in antibody kinetics and functionality between severe and mild severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. *J Infect Dis*. 2020;222:1265-9.
- Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, et al. Magnitude and kinetics of anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):301-8.
- Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect*. 2020;81(5):816-46.
- Li D, Wang D, Dong J, Wang N, Huang N, Xu H, et al. False-negative results of real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Role of deep-learning-based CT diagnosis and insights of two cases. *Korean J Radiol*. 2020;21(4):505-8.

## Necrólisis tóxica epidérmica como forma infrecuente y potencialmente fatal de complicación del lupus eritematoso sistémico

### *Toxic epidermal necrolysis as a rare and potentially fatal form of complication of systemic lupus erythematosus*

Ana E. Jerez-Álvarez<sup>1</sup>, Ariel Sosa-Remón<sup>2\*</sup> y Lucelia Pulido-García<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital provincial clínico-quirúrgico docente "Celia Sánchez Manduley", Granma; <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Oncológicos, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana; <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital provincial clínico-quirúrgico docente Celia Sánchez Manduley, Granma. Cuba

#### Resumen

**Antecedentes:** La necrólisis tóxica epidérmica es una entidad caracterizada por desprendimiento de la epidermis. Su etiología más frecuente es la medicamentosa, sin embargo, está asociada a otras, fundamentalmente en pacientes que manifiesten una respuesta inmunitaria inadecuada como el lupus eritematoso sistémico. **Objetivo:** Presentar un caso de necrólisis tóxica epidérmica ocurrido como una forma infrecuente y potencialmente fatal de complicación del lupus eritematoso sistémico en un centro hospitalario con poca experiencia en la atención a estos pacientes. **Presentación del caso:** Paciente del sexo femenino de 54 años de edad con antecedentes de lupus eritematoso sistémico y abandono de su tratamiento. Ingresó por cuadro diarreico agudo y 48 horas después inició con lesiones en piel ulcerocostrosas diseminadas con despegamiento epidérmico generalizado, daño ocular grave y signo de Nikolsky positivo. A pesar de las medidas tomadas falleció a las 72 horas de diagnosticada debido a shock séptico. La presencia de la enfermedad dermatológica, la ausencia de una causa evidente y el antecedente de lupus sin tratamiento llevaron a considerar que la paciente manifestó esta dermatopatía grave como complicación de su enfermedad de base. **Conclusiones:** El lupus eritematoso sistémico se ha interpretado como posible cofactor etiológico, siendo una presentación atípica, de difícil manejo y alta mortalidad.

**Palabras clave:** Necrólisis tóxica epidérmica. Síndrome de Stevens-Johnson. Lupus eritematoso sistémico. Shock séptico. Signo de Nikolsky. Score SCORTEN.

#### Abstract

**Introduction:** toxic epidermal necrolysis is an entity characterized by detachment of the epidermis. Its most described etiology is drug, it is also associated with other causes, mainly in patients who manifest an inadequate immune response like systemic lupus erythematosus. **Objective:** to present a case the epidermal toxic necrolysis that occurred as an infrequent and potentially fatal complication of systemic lupus erythematosus in a hospital with little experience in the care of these patients. **Case presentation:** a 54-year-old female with a history of systemic lupus erythematosus and abandonment of her treatment, was admitted due to acute diarrheal symptoms and 48 hours later she started with disseminated ulcerocostros skin lesions with generalized epidermal detachment, severe eye damage and positive Nikolsky's sign. Despite the measures

#### Correspondencia:

\*Ariel Sosa-Remón  
E-mail: asosa@infomed.sld.cu

Fecha de recepción: 24-09-2021

Fecha de aceptación: 02-01-2022

DOI: 10.24875/RHJM.21000076

Disponible en internet: 31-03-2022

Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):36-41

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

1405-9622/© 2022 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/>).

taken, she died 72 hours after being diagnosed due to septic shock. The presence in this case of this dermatological disease, the absence of an obvious cause and a history of untreated lupus led us to consider that the patient manifested this severe dermatopathy as a complication of her underlying disease. **Conclusions:** systemic lupus erythematosus has been interpreted as a possible etiological cofactor, being an atypical presentation, difficult to manage and high mortality.

**Keywords:** Toxic epidermal necrolysis. Stevens-Johnson syndrome. Systemic lupus erythematosus. Septic shock. Nikolsky's sign. Score SCORTEN.

## Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell son reacciones severas, mediadas por células citotóxicas, que provocan extensa necrosis, desprendimiento de la epidermis y complicaciones mucocutáneas asociadas<sup>1</sup>.

Estas entidades se deben a la apoptosis de queratinocitos, generalmente causada por medicamentos. Algunos autores consideran que estas afecciones constituyen un espectro de la misma enfermedad, porque comparten aspectos etiológicos, patogenéticos, histológicos y terapéuticos. El síndrome recibe su nombre por Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, pediatras estadounidenses que en 1922 publicaron conjuntamente una descripción del desorden en el *American Journal of Diseases*. Posteriormente, en 1956, Alan Lyell describió a cuatro pacientes con una erupción parecida al escaldado de la piel a la que denominó necrólisis epidérmica tóxica<sup>1-4</sup>.

El SSJ y la NET se diferencian a lo largo de un espectro de gravedad según el porcentaje de superficie corporal involucrada (< 10% en el SSJ, 10-30% en la superposición SSJ/NET y 30% en la NET)<sup>1,2,4-6</sup>.

La principal causa de aparición de estos fenómenos reportados en la literatura es la reacción adversa severa a fármacos, aunque se han comprobado otras etiologías que los producen<sup>1-6</sup>.

Entre las otras entidades reportadas se encuentra el lupus eritematoso sistémico (LES), el cual se ha asociado a múltiples manifestaciones vesicoampollosas<sup>7,8</sup>. En la literatura médica está descrita la asociación entre este y la NET, y se ha interpretado el LES como un posible cofactor etiológico. Los casos descritos con este tipo de reacción cutaneomucosa se asemejan a la NET clásica salvo por la presencia de marcadores serológicos positivos característicos del LES<sup>9</sup>.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de NET ocurrido como una forma infrecuente y potencialmente fatal de complicación del LES en un centro hospitalario con poca experiencia en la atención a estos pacientes.

## Presentación del caso

Se presenta el caso de una paciente del sexo femenino de 54 años de edad. Antecedentes patológicos personales de LES (con abandono del tratamiento) y diabetes *mellitus* tipo 2 con control dietético.

Llegó al cuerpo de guardia con un cuadro diarreico agudo acompañado de sed intensa.

## Exploración física

- Sistema nervioso central: vigil, orientada en tiempo, espacio y persona. Sin déficit motor. Sin signos de irritación meníngea. Escala de coma de Glasgow: 15 puntos.
- Mucosas: hipocoloreadas y ligeramente secas.
- Aparato respiratorio: taquipnea superficial, murmullo vesicular conservado, no se auscultan estertores. Frecuencia respiratoria (FR): 19 respiraciones por minuto (rpm), saturación de oxígeno periférica: 97%, fracción inspiratoria de oxígeno: 21% (aire ambiente).
- Aparato cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos, de buen tono e intensidad, sin presencia de soplos. Frecuencia cardíaca (FC): 89 latidos por minuto (lpm). Tensión arterial (TA): 120/70 mmHg.
- Abdomen: globuloso, depresible, no doloroso a la palpación superficial o profunda, no visceromegalia, ruidos hidroaéreos audibles.
- Tejido celular subcutáneo: no infiltrado por edema.

Se trata de un cuadro diarreico secundario a una intoxicación alimentaria y contracción isotónica ligera del medio interno (deshidratación ligera). Se instauró tratamiento con base en hidratación parenteral con solución salina isotónica (25 ml/kg de peso), protección gástrica (omeprazol), dieta baja en residuos, profilaxis tromboembólica (enoxaparina) y vigilancia clínica. Se mantuvo en sala de observación en espera de resolución del cuadro (sobre las 24 horas de la llegada la cantidad y cuantía de las deposiciones diarreicas comenzaron a disminuir).

A las 48 horas de su llegada al hospital comenzó a presentar lesiones en piel, con desprendimiento de la epidermis y pérdida de plasma por estas (Fig. 1).

Se reevaluó por las especialidades dermatología, medicina interna, oftalmología y medicina intensiva.

Examen dermatológico: cuero cabelludo, frente, piernas y planta de los pies sin lesiones. Presentó gran despegamiento epidérmico generalizado a nivel de ambas mejillas, cuello, tórax, miembros superiores y ambos muslos de forma simétrica y bilateral, con pequeños espacios de piel sana a nivel del pliegue submamario izquierdo y mesogastrio, con gran zona denudada y eritema de color rojo intenso, húmedo, de bordes mal definidos, de gran tamaño, en cuyas superficies aparecen áreas cubiertas por costras de diferentes diámetros, la menor de aproximadamente 2 cm a nivel de la mano derecha, negruzca, adherida, húmeda, gruesa y la mayor de 20 cm localizada en la «V» del escote con iguales características a la anterior descrita, además presenta abundante exudación de líquido amarillento, a nivel de ambos miembros superiores y seroso en abdomen. Signo de Nikolsky positivo.

Faneras: cuero cabelludo escaso, seco, con áreas de alopecia. Uñas de las manos: gruesas, amarillentas, con onicólisis en la uña del tercer dedo de la mano izquierda.

Mucosas: afectación de la mucosa ocular y bucal. Ocular: enrojecimiento intenso, secreciones amarillentas con dificultad para el parpadeo. Bucal: enrojecimiento intenso, con inflamación de la mucosa bucal que le dificultaba la alimentación (Fig. 2).

Examen oftalmológico: al interrogatorio refirió pérdida abrupta de la visión. Edema palpebral moderado en ambos ojos. Quemosis conjuntival moderada. Ojo seco severo (ambos ojos). Mantiene conservados los movimientos oculares.

Las características encontradas impiden la evaluación mediante lámpara de hendidura y oftalmoscopio.

Score SCORTEN: 5 puntos.

Score APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*): 9 puntos.

Bioparámetros: FR 22 rpm, FC 100 lpm, TA: 100/60 mmHg.

Exámenes complementarios:

- Hemoglobina: 110 g/l.
- Hematocrito: 0.36.
- Leucograma:  $7 \times 10^9/l$ .
- Glucemia: 15 mmol/l.
- Imbert: negativo.
- Creatinina: 170  $\mu\text{mol/l}$ .
- Coagulación:

- Tiempo de sangrado, 2 s.
- Tiempo de coagulación, 7 s.
- Retracción del coágulo, retráctil.
- Tiempo de protrombina, control: 14 minutos, paciente: 15 minutos.
- Ratio internacional normalizado: 1.09.

Hiperglucemia hiperosmolar no cetósica. No se definió empeoramiento de la función renal debido a que mantuvo ritmo diurético por encima de 0.5 ml/kg/h y no se contó con una creatinina basal para comparar.

– Ionogasometría:

- Iones:  $\text{Na}^+$  151.74 mEq/l,  $\text{Cl}^-$  115.5 mEq/l,  $\text{Ca}^{2+}$  2.08 mEq/l,  $\text{K}^+$  4.62 mEq/l.
- Gases: pH 7.34, presión parcial de oxígeno 43.31 mmHg, saturación de oxígeno en sangre ( $\text{SO}_2$ ) 72.8%, presión parcial de dióxido de carbono 30.9 mmHg, ion bicarbonato 16.5 mEq/l, exceso de bases (EB) -8.4 mEq/l.

Muestra venosa. Bomba oxigenatoria: normoxemia. Bomba ventilatoria: hipocapnia. Ácido-base: pH en valores adecuados (eufemia) con acidosis metabólica compensada (no se calculó la brecha aniónica por ser muestra venosa).

Iones: hipernatremia leve, crónica asintomática, con osmolaridad plasmática calculada elevada ( $\text{Na}^+$  corregido por glucemia: 152.9 mEq/l). Hipercloremia crónica leve.

Se realizó el diagnóstico clínico de NET y contracción isotónica moderada del medio interno.

Se comenzó rápidamente tratamiento con ciclospolina, hidratación parenteral, antibioticoterapia de amplio espectro, profilaxis tromboembólica, analgesia continua, apoyo nutricional y protección ocular.

Se trasladó a unidad de cuidados intensivos (UCI) para aislamiento y continuidad de la terapéutica de soporte vital.

A las 72 horas de admisión en UCI progresó al shock séptico y a la disfunción múltiple de órganos (DMO). Falleció a pesar de las medidas de reanimación intensiva tomadas.

## Discusión

Se trataba una paciente con antecedentes de una colagenopatía (LES) y sin recopilarse información sobre uso previo de algún fármaco, que inició con un cuadro dermatológico agudo que clínicamente se diagnosticó como NET, luego de presentar una enfermedad diarreica aguda. Con una progresión desfavorable que la llevó a la muerte.

La incidencia estimada de NET es muy variable, con valores que oscilan entre 0.93 y 1.9 hasta 5 casos por millón de habitantes<sup>4,5</sup>. Las tasas de incidencia más bajas han sido reportadas en países como Singapur, en el cual la frecuencia de aparición de la enfermedad representa el doble en las mujeres<sup>4</sup>.

En Cuba existen escasos datos sobre esta entidad. En revistas cubanas, desde el año 1962 hasta este momento se encuentran publicados alrededor de una veintena de artículos que se limitan solo a reportes de casos. En el hospital donde laboran los autores de esta contribución el número de pacientes que la han padecido es muy bajo. El caso presentado es el primero de su tipo según la opinión de especialistas consultados.

La frecuencia de la NET aumenta en estados patológicos, cuando existe una respuesta inmunitaria «aberrante»<sup>9</sup>.

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el SSJ/NET y depresión preexistente, LES, neumonía reciente y enfermedad renal crónica<sup>1</sup>.

En la literatura existen reportes de asociación entre NET y LES. Se ha postulado la posibilidad de una entidad clínica conocida como LES asociado a NET (SJS/TEN-like LE). El diagnóstico es complejo, el paciente con LES tiene múltiples comorbilidades, y utilizan muchos medicamentos que pueden estar implicadas en la NET. Además de la dificultad que resulta diferenciar elementos clínicos de una NET en un pacientes con LES<sup>8,10</sup>.

Es un hecho conocido que el LES aumenta la susceptibilidad a drogas, por lo que es un factor de riesgo para el desarrollo de NET. En el contexto del lupus, se ha descrito sin que exista droga ni infección desencadenante conocida, observándose con más frecuencia en pacientes con enfermedad establecida, con marcadores serológicos descritos<sup>11</sup>. En este caso coincidió que la paciente tenía lupus diagnosticado hacía varios años con abandono del tratamiento.

En este contexto, es vital tomar en consideración una entidad conocida como LES ampuloso, un raro desorden ampollar, que usualmente se presenta con un comienzo agudo, caracterizado por lesiones diseminadas vesiculobulosas, en pacientes con LES. Habitualmente afecta pacientes en la segunda o cuarta década de la vida. Las lesiones afectan preferencialmente áreas de piel expuestas al sol, y ocasionalmente es positivo el signo de Nikolsky. En esta entidad es común la afectación de superficies mucosas, y los pacientes pueden tener cualquiera de los elementos

clínicos usuales asociados a LES, tales como anemia hemolítica, nefritis o serositis. La histopatología revela ampollas subepidérmicas con un infiltrado superficial de neutrófilos, lo que distingue el LES buloso de la NET<sup>10</sup>.

La epidermis desprendida genera áreas con piel desepitelizada que semeja una quemadura de segundo grado. La dermis desnuda segrega suero, que se infecta, lo que puede causar infecciones sistémicas y además sangra con facilidad. Las ampollas que aparecen son flácidas y existe el signo de Nikolsky positivo<sup>12</sup>. Este consiste en el desprendimiento de la epidermis al mínimo roce sobre ella<sup>6</sup>. Coincidiendo con la paciente de este caso que presentó gran despegamiento epidérmico, costras y zonas de eritema, además del signo en cuestión. Otros autores consultados también han descrito un cuadro similar<sup>6,12</sup>.

Estas características clínicas de la enfermedad son las que propician la aparición de complicaciones como el *shock* séptico, al que se asocian estados de hipovolemia severa por pérdida plasmática y sangrado, entidad que genera la principal causa de muerte.

El daño ocular ocurre en un alto por ciento de pacientes. Entre las manifestaciones más frecuentes están: conjuntivitis severa, dolor ocular, fotofobia, ulceración corneal, uveítis anterior y panoftalmitis. Un gran número de pacientes pueden manifestar xeroftalmia y sinquias entre los párpados y las conjuntivas<sup>1,6</sup>. La paciente de este caso presentó edema palpebral, quemosis conjuntival y ojo seco, con pérdida de la visión rápida y de forma permanente.

Su evolución fue al *shock* séptico y a la DMO, lo que la llevó al desenlace fatal. Entre la literatura consultada se encontró el *shock* séptico como una complicación grave de la NET que en muchas ocasiones causa la muerte al paciente<sup>4,6</sup>. La tasa de mortalidad de la NET es del 15 al 40%<sup>2-4</sup>, lo que la declara como el estadio evolutivo más fatal de estas reacciones. Aunque también se plantea que con los avances en la vigilancia y control, y en el comienzo prematuro de la terapéutica para las infecciones, la mortalidad es ahora más baja<sup>4</sup>.

Sobre la DMO, poco se sabe de las especificidades con las que se presenta en pacientes con NET. En la literatura se encuentra escasa información que explique la fisiopatología de la DMO en la NET<sup>4</sup>.

En cuanto al pronóstico, además del clásico APACHE II de uso extensivo en la UCI, se ha desarrollado el *score* SCORTEN (*SCORE of Toxic Epidermal Necrosis*). Este es un sistema pronóstico de puntuación utilizado para predecir la gravedad de la enfermedad y el



**Tabla 1.** Score SCORTEN (*SCORE of Toxic Epidermal Necrosis*) para necrólisis epidérmica tóxica

| Parámetro del SCORTEN                        | Puntuación      |
|----------------------------------------------|-----------------|
| Edad > 40 años                               | 1 punto         |
| Malignidad asociada                          | 1 punto         |
| Taquicardia > 120 lpm                        | 1 punto         |
| Desprendimiento epidérmico > 10%             | 1 punto         |
| Uremia > 28 mg/dl                            | 1 punto         |
| Glucemia > 252 mg/dl                         | 1 punto         |
| Bicarbonato < 20 mEq/l                       | 1 punto         |
| Suma de puntuaciones y mortalidad pronóstica | 0-1 punto: 3.2% |
|                                              | 2 puntos: 12.1% |
|                                              | 3 puntos: 35.8% |
|                                              | 4 puntos: 58.3% |
|                                              | ≥ 5 puntos: 90% |

Adaptada de: Valero-Sánchez-Concha Delgado JA, 2017<sup>4</sup> y Santa-Vélez et al., 2018<sup>7</sup>

resultado del paciente con NET. Está basado en siete variables clínicas y de laboratorio (Tabla 1). Su uso se ha correlacionado en pacientes con NET y LES<sup>13</sup>.

En este caso se obtuvo un valor de 5 puntos, con una predicción de muerte de un 90%.

Otros investigadores consideran que debido al avance en el manejo de la NET es posible que el SCORTEN sobreestime la mortalidad<sup>6</sup>.

No existe una prueba específica para el diagnóstico del SSJ o de la NET. Fundamentalmente se realiza con los hallazgos clínicos y se confirma con la biopsia de piel<sup>2,12</sup>. En esta se observa: en la epidermis, necrosis de los queratinocitos, y en la dermis escaso infiltrado mononuclear. Los hallazgos en los exámenes de laboratorio son inespecíficos<sup>2</sup>. En el caso presentado se utilizó la clínica para concretar la entidad pero no fue posible realizar biopsia. No se pudo realizar marcadores serológicos característicos del LES porque la institución donde laboran los autores no cuenta con la tecnología necesaria para este tipo de exámenes.

Dado que la fisiopatología de la NET sigue sin determinarse, ningún tratamiento específico ha demostrado claramente su eficacia. Se ha demostrado que la suspensión inmediata del fármaco causante y todos los medicamentos no esenciales, así como la transferencia temprana del paciente a un centro de quemados, se asocian con menores tasas de mortalidad<sup>4</sup>.

**Figura 1.** Panorámica general de extensión de las lesiones.**Figura 2.** Características de las lesiones en tórax, abdomen y ambas piernas.

Básicamente, la terapéutica está basada en la resucitación con líquidos, apoyo nutricional, manejo del dolor, temperatura y de las infecciones asociadas<sup>1</sup>.

Sobre el tratamiento farmacológico específico de la NET en el lupus, existen estudios de casos que fueron tratados con inmunoglobulina humana, similar al tratamiento de la NET clásica<sup>7,9,11</sup>. Algunos reportes señalan que el uso temprano de corticosteroides limita la enfermedad y reduce la morbilidad<sup>11,12,14</sup>. Las diferentes terapias sistémicas inmunomoduladoras, los glucocorticosteroides y la ciclosporina son las más prometedoras en el tratamiento de SSJ/NET. Sin embargo, aún existen algunas controversias y se requiere de más estudios que validen esta conclusión<sup>1,11</sup>.

En esta paciente solo se usó la terapia con ciclosporina y el resto de las medidas de apoyo vital antes descritas.

## Conclusiones

La NET es una entidad que aparece como consecuencia de múltiples factores y no solo de causa medicamentosa, como típicamente es observada. La presencia en este caso de dicha enfermedad dermatológica, la ausencia de una causa evidente y el antecedente de lupus sin tratamiento llevaron a considerar que la paciente manifestó esta dermatopatía grave como complicación de su enfermedad de base. La progresión de la NET fue acelerada y a pesar de la terapéutica no se logró una evolución satisfactoria.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen 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. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Salazar-Mayorga J, Valverde-Jiménez A, Agüero-Sánchez AC. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Med Sinergia* [internet]. 2020 [citado 29/05/2021];5(1). Disponible en: doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.308>
2. Barbosa-Moreno L, Salas-Alanís J, Ocampo-Garza J, Ocampo-Candiani J. Urgencias dermatológicas. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59:26-38.
3. Cedeño-Miranda A, Márquez-Camayd JE, Tamayo-Serrano JR. Presentación de una paciente con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *CCM*. 2014;18(4):793-99.
4. Valero-Sánchez-Concha Delgado JA. Impacto del shock durante la fase de resucitación en la mortalidad de enfermos con Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) [tesis doctoral en internet]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2017. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680685/valerosanchezconcha\\_delgado\\_jose\\_antonio.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680685/valerosanchezconcha_delgado_jose_antonio.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
5. Jeldres M, de Boni D, García F, Melo F, Cálvelo E, Amarillo D. Síndrome de Stevens-Johnson en una mujer con cáncer de mama en tratamiento con doxorrubicina-ciclofosfamida. *Rev Arg Med*. 2020;8(1):76-9.
6. Alonso AE, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez-Sánchez M, Lorente JA. Necrólisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Rev Bras Ter Int*. 2017;29(4):499-508.
7. Santa-Vélez C, Morales N, Calle J, Márquez JD, Pinto-Peñaranda LF, Velásquez CJ. Necrólisis epidérmica tóxica y lupus eritematoso sistémico. *Rev CES Med*. 2018;32(1):67-73.
8. Rutnin S, Chanprapaph K. Vesiculobullous diseases in relation to lupus erythematosus. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:653-67.
9. Castro Corredor D, Ramírez Huaranga MA, Mínguez Sánchez MD, Sánchez Caminero P, Flores Terry M, de Lara Simón IM, et al. Necrólisis epidérmica toxica, una presentación de difícil control en el lupus eritematoso sistémico. *Apunt Cienc*. 2018;8(1):11-3.
10. Noda-Albelo AL, Sabido-Toledo L, Galindo-Gutiérrez M, Montell-Hernández OA, Vidal-Tallet LA, Piñeiro-Andux I, et al. Necrólisis epidérmica tóxica y lupus eritematoso sistémico. *Rev Cub Ped*. 2013;85(4):544-51.
11. Godoy M, Venegas L, Roman C, Pozo P, Cáceres N, Schlesinger L, et al. Necrólisis epidérmica toxica como manifestación de lupus eritematoso sistémico: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Reumatol*. 2013;29(3):148-54.
12. Vilchez-Rivera S, Talledo-Serquén M, Cruz-Villalobos R, Vélez-López C, Fernández-Narváez C, Manay-Guadalupe D. Necrólisis epidérmica tóxica con buena respuesta a pulsos de metilprednisolona. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2020;33(2):77-81.
13. Bojinca VC, Bojinca M, Gheorghe M, Birceanu A, Iosif C, Balanescu S, et al. Stevens Johnsons syndrome or drug induced lupus a clinical dilemma: A case report and review of the literature biomedical reports. *Biomed Rep*. 2018;9(1):37-41.
14. Romero LS, Bari O, Forbess-Smith CJ, Schneider JA, Cohen PR. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus: report of a case and review of the literature. *Dermatology Online Journal* [internet]. 2018 [citado 29/05/2021];24(5):9. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/5r79d67k>

## Sepsis abdominal secundaria a perforación gástrica por candidiasis. Reporte de un caso y revisión de la literatura

### *Abdominal sepsis due to gastric perforation caused by candidiasis. A case report and review of the literature*

Erwin I. Marín-Pardo<sup>1\*</sup>, Fernando Navarro-Tovar<sup>1</sup>, Cheryl Z. Díaz-Barrientos<sup>2</sup>, Elías Ballesteros-Suárez<sup>1</sup>, María A. Jiménez Durán<sup>1</sup>, Guadalupe K. Peña-Portillo<sup>1</sup> y Sandra G. Ayala-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía General; <sup>2</sup>Departamento de Coloproctología. Hospital Universitario de Puebla, Puebla, Pue., México

#### Resumen

**Introducción:** La candidiasis gástrica es rara, toda vez que *Candida* es un hongo presente en individuos sanos y es comensal normal del tracto gastrointestinal, principalmente en área bucofaríngea, esófago y estómago, sin embargo en ciertos casos este último puede ser colonizado o invadido, dando lugar a diversas patologías. **Caso clínico:** Paciente de sexo masculino de 68 años con cuadro de dolor abdominal de 36 horas de evolución, a su ingreso con datos de abdomen agudo y sepsis abdominal asociada. Se realiza laparotomía exploradora, en la cual se obtiene como hallazgos: perforación gástrica de 8 mm; se realiza toma de biopsia, con resultado histopatológico que reporta organismos micóticos compatibles con *Candida* en lecho ulceroso. **Conclusiones:** La perforación gástrica por *Candida* debe considerarse e investigarse tras la exclusión de las etiologías más frecuentes, sobre todo en pacientes con inmunodepresión.

**Palabras clave:** Perforación gástrica. *Candida*. Abdomen agudo. Sepsis.

#### Abstract

**Introduction:** Gastric candidiasis is rare, *Candida* is a fungus present in healthy individuals and is a normal commensal of the gastrointestinal tract, mainly in the oropharyngeal area, esophagus and stomach, however in certain cases, the stomach can be colonized or invaded, giving rise to various pathologies. **Clinical case:** 68-year-old male with a 36-hour history abdominal pain, upon admission with acute abdomen and associated abdominal sepsis, exploratory laparotomy is performed in which the following findings are obtained: 8 mm gastric perforation; a biopsy is taken, with a histopathological result that reports fungal organisms compatible with *Candida* in the ulcer bed. **Conclusions:** Gastric perforation due to *Candida* should be considered and investigated after excluding the most frequent etiologies, mainly in immunosuppressed patients.

**Keywords:** Gastric perforation. *Candida*. Acute abdomen. Sepsis.

#### Correspondencia:

\*Erwin I. Marín-Pardo  
E-mail: imarpar\_19@hotmail.es

Fecha de recepción: 19-01-2021  
Fecha de aceptación: 15-08-2021  
DOI: 10.24875/RHJM.21000001

Disponible en internet: 31-03-2022  
Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):42-46  
[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

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

## Introducción

Es conocida la asociación entre *Helicobacter pylori* y las úlceras gastroduodenales, sin embargo, la infección por *H. pylori* en pacientes que presentan una úlcera gastroduodenal perforada está presente solo en el 42-73% de los casos. Así pues, se puede sospechar que en la patogénesis de la perforación intervienen otros factores y gérmenes, como se ha documentado en diferentes estudios. La colonización fúngica en las perforaciones gastroduodenales está presente entre un 37.1-54.2% de los casos<sup>1</sup>.

*Candida* spp. es un hongo ubicuo y el patógeno oportunista más común en el ser humano. En el tubo digestivo se suele encontrar en sujetos sanos, principalmente en área bucofaríngea, esófago y estómago; este último puede ser colonizado, al presentar hongos en sujetos asintomáticos, o invadido, mediante la penetración y sintomatología asociada<sup>2</sup>. Las infecciones por cándida se desarrollan generalmente en huéspedes inmunodeprimidos, con tumores malignos, diabetes y en pacientes con consumo crónico de esteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antiácidos o cualquier fármaco inmunosupresor<sup>3</sup>. Las infecciones por *Candida* del tracto gastrointestinal son raras y más aún la perforación gástrica<sup>4</sup>.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 68 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica en tratamiento médico con losartán, quien presenta cuadro de dolor abdominal tipo punzante de 36 horas de evolución, de inicio súbito, intensidad 6/10 en escala visual analógica, con predominio en hemiabdomen derecho, que posteriormente se exacerba y localiza en fosa ilíaca derecha, asociado a ausencia de evacuaciones y canalización de gases.

A su ingreso se encuentra paciente con taquicardia, taquipnea, abdomen distendido, doloroso a la palpación generalizada, timpánico, con signos de McBurney y Blumberg presentes, *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA) de 4 puntos a expensas de: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno 289 mmHg, creatinina 1.3 mg/dl, bilirrubina total 1.2 mg/dl), 4 puntos en la escala de Alvarado: dolor en cuadrante inferior derecho, rebote y leucocitosis  $13.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ , con radiografía de abdomen que evidencia dilatación de asas intestinales (Fig. 1) y radiografía de tórax sin alteraciones aparentes (Fig. 2), por lo que se inicia tratamiento médico para sepsis y se decide



**Figura 1.** Radiografía de abdomen en decúbito que muestra dilatación de asas intestinales a nivel de colon ascendente.



**Figura 2.** Radiografía de tórax libre de colecciones en ángulos costodiafragmáticos y cardiofrénicos.

realizar laparotomía exploradora, en la cual se obtiene como hallazgos: presencia de líquido purulento en cavidad en cantidad de 300 mililitros en hueco pélvico, correderas parietocólicas, espacio de Morrison y Koller, plastrón epilón-estómago y perforación gástrica de



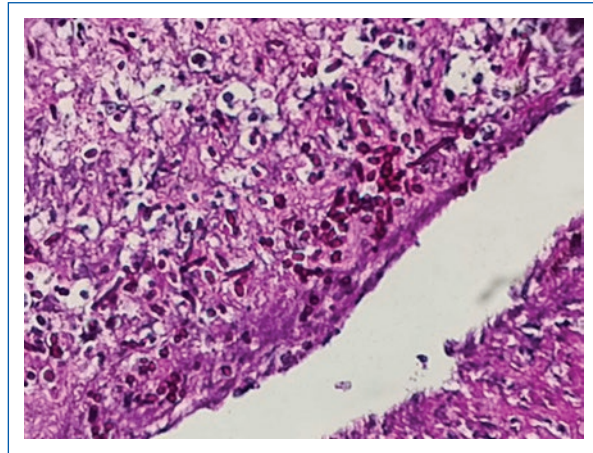
8 mm de diámetro en porción prepilórica en cara anterior de estómago; se realiza toma de biopsia en bordes de la perforación, se reavivan bordes y se lleva a cabo cierre primario en dos planos con refuerzo de epiplón. Cursa con adecuada evolución posquirúrgica, manteniéndose con tratamiento médico, y es egresado por mejoría seis días posteriores a procedimiento quirúrgico.

Se recaba resultado histopatológico de biopsia, el cual reporta: necrosis e inflamación aguda (Fig. 3), organismos micóticos compatibles con *Candida* en lecho ulceroso (Figs. 4 y 5). Negativo a células malignas. En seguimiento en la consulta externa, el paciente cursó con adecuada evolución, sin presentar sintomatología gastrointestinal, por lo que es dado de alta por parte del servicio de cirugía general.

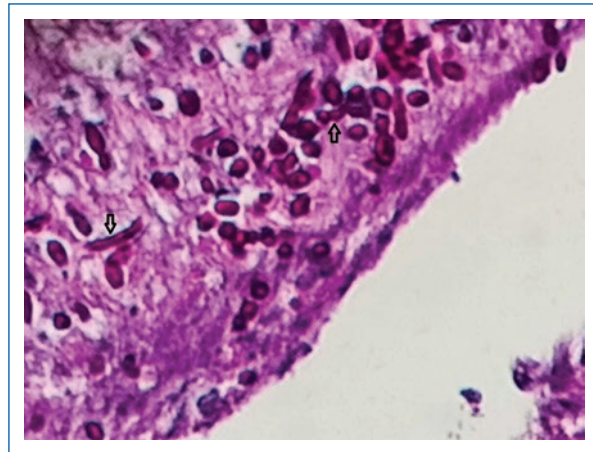
## Discusión

En la literatura se ha documentado el desarrollo de lesiones por candidiasis en el estómago en pacientes bajo tratamiento con esteroides, con padecimientos como diabetes *mellitus*, infección por virus de inmunodeficiencia humana y linfoma de Hodgkin gástrico, y en pacientes sometidos a cirugía de trasplante o cirugía gástrica. La mayor parte de las infecciones por *Candida* son asintomáticas y se manifiestan solo por alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica<sup>5</sup>.

En condiciones normales, el crecimiento de los organismos que forman parte de la flora gastrointestinal está regulado por diversos mecanismos. El pH gástrico 5-6, la presencia de glucosa, el uso de antiácidos por periodos prolongados y la diabetes *mellitus* no controlada pueden favorecer el crecimiento excesivo de hongos<sup>6</sup>. Por otro lado, si el equilibrio bacteriano-fúngico se altera por el uso de antibióticos o si el sistema inmunitario se ve comprometido, puede ocurrir un crecimiento excesivo de *Candida* que resulte en una infección<sup>3</sup>. Dicho lo anterior, en nuestro caso el paciente no contaba con antecedente de consumo crónico de AINE, esteroides, ni sintomatología sugestiva de enfermedad ácido-péptica previa, y el examen histopatológico resultó negativo para malignidad, descartando así las causas más comunes de perforación gástrica. Se trató de un paciente aparentemente inmunocompetente, quien negó el uso de medicamentos antiácidos que pudieran alterar el pH que normalmente regula el crecimiento de *Candida* en el estómago, así como de antibióticos que pudieran alterar la relación normal bacterias/hongo a ese nivel, únicamente contaba con



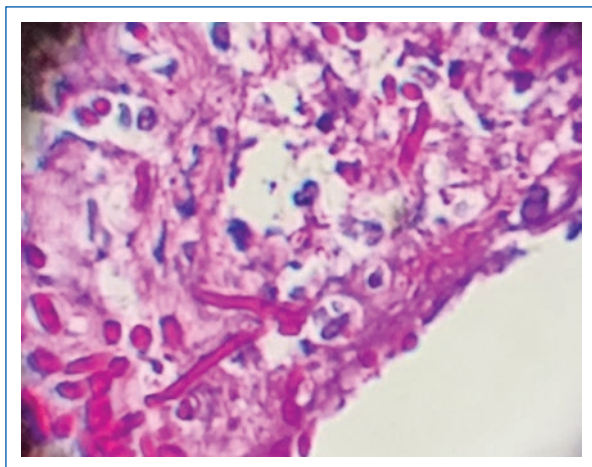
**Figura 3.** Microfotografía (10x) con presencia de polimorfonucleares que indican inflamación aguda.



**Figura 4.** Microfotografía (40x) que muestra hifas (flecha izquierda) y blastoconidias (flecha derecha).

edad avanzada. Por lo tanto, es necesario tener en mente la posibilidad de que haya una infección por *Candida* no solo en pacientes inmunosuprimidos y pacientes que utilicen antiácidos potentes, sino también en pacientes de edad avanzada. Además, cuando se observa una perforación gastrointestinal superior en un paciente anciano, es necesario considerar no solo enfermedades malignas, sino también infecciones oportunistas, como la causada por *Candida*<sup>7</sup>. Debido a que se descartaron otras posibles causas y que en el estudio histopatológico se identificó un sobrecrecimiento de hifas y esporas, que en condiciones normales no deberían observarse, se concluyó el papel patogénico de *Candida* como causa de la perforación gástrica.





**Figura 5.** Microfotografía (40x) en donde se observan hifas filamentosas correspondientes a *Candida*.

En cuanto al cuadro clínico, a diferencia de las candidiasis oral o esofágica, que en general son sintomáticas y de fácil diagnóstico, la gástrica raramente se manifiesta y generalmente no se diagnostica en vida, siendo identificada de manera fortuita por cultivo, citología o estudio histopatológico de lesiones primarias como úlceras o inflamación<sup>2</sup>. En concordancia con lo anterior, nuestro paciente negaba episodios de dolor característico en relación con probables úlceras gástricas, y el cuadro de dolor abdominal que motivó su ingreso hospitalario no tiene distinción clínica a un cuadro de perforación gástrica por alguna causa diferente, por lo que se presume que el desarrollo de la lesión que culminó en una perforación tuvo una evolución silenciosa.

El diagnóstico se puede realizar mediante la exclusión de otras causas de perforación gástrica, y con la identificación de *Candida* en el sitio de perforación por medio de: examen histopatológico de la biopsia del borde de la perforación que permite la observación de hifas en gemación invasivas (factor de virulencia) en tejidos que sugieren un crecimiento excesivo real y un papel patógeno del microorganismo, así como por inmunohistoquímica, hibridación *in situ* y secuenciación directa (reacción en cadena de la polimerasa)<sup>8</sup>. Sin embargo, ya que inicialmente no se sospechó de una etiología por microorganismos micóticos, no se realizó ningún estudio adicional al examen histopatológico de la biopsia. Por lo anterior, y como parte del abordaje diagnóstico ante el hallazgo transoperatorio de perforación gástrica en pacientes sin una etiología clara, sería conveniente, de acuerdo con el contexto

en que se desarrolle el caso, realizar alguno de los estudios previamente comentados para establecer la etiología y ofrecer un tratamiento dirigido. Cabe mencionar que la especie de *Candida* que se encuentra con mayor frecuencia y que está involucrada en una gran variedad de infecciones humanas es *Candida albicans* y la fuente habitual de infección es endógena o intrahospitalaria en huéspedes con un sistema inmunitario comprometido<sup>9</sup>.

Cuando se han descartado los principales factores etiológicos (*H. pylori*, consumo de AINE, neoplasias o estados de hipersecreción ácida) en los pacientes postoperados de perforaciones gástricas con presencia de *Candida* en los hemocultivos, en los cultivos de líquido ascítico o en el estudio anatomopatológico de la úlcera, el tratamiento antifúngico se recomienda con el fin de evitar la diseminación hematógena y el *shock* séptico y disminuir, de esta forma la morbimortalidad, que puede llegar a ser del 50%. El tratamiento antifúngico se recomienda sobre todo en pacientes con factores de riesgo (inmunodepresión, enolismo, enfermedades oncológicas o sistémicas) o pacientes que cursen con una mala evolución posquirúrgica (presencia de fiebre, colecciones o *shock* séptico)<sup>1</sup>. El tratamiento para la erradicación de este hongo es de primera elección con fluconazol, ya que tiene la ventaja de dar continuidad oral al tratamiento durante semanas y provoca menor nefrotoxicidad que otros antimicóticos, el tratamiento consiste en administrar 100-200 mg al día durante 2-3 semanas y se puede duplicar o triplicar en caso de candidemia<sup>2</sup>. En nuestro caso el tratamiento médico empleado fue dirigido hacia el proceso séptico abdominal, mismo que fue a base de antibióticos carbapenémicos, y dado que el resultado histopatológico fue obtenido posterior al egreso del paciente no se inició tratamiento específico para *Candida*, pese a lo cual el paciente mostró una adecuada evolución.

En pacientes con inmunodepresión severa conocida se ha demostrado que el uso de profilaxis con fluconazol disminuye la incidencia de infecciones asociadas a hongos, por otro lado, en pacientes menos gravemente inmunodeprimidos, como los que reciben corticosteroides a largo plazo, no se han realizado estudios sobre la eficacia clínica y la rentabilidad de la profilaxis fúngica<sup>4</sup>. No hay estudios que evalúen el beneficio de brindar tratamiento antifúngico a pacientes con perforación sin etiología determinada, sin embargo se deberá investigar e individualizar cada caso.

## Conclusiones

Pese a que la perforación gástrica por *Candida* es rara, deberá considerarse en pacientes sin antecedentes para las etiologías más frecuentes o con factores de riesgo que puedan condicionar inmunodepresión o alteraciones en las condiciones normales de la microbiota gástrica. Sin embargo, también puede presentarse en pacientes sanos, tal como en el caso clínico presentado, por lo que es indispensable investigar adecuadamente los casos en lo que no se identifiquen causas primarias de perforación gástrica para brindar un tratamiento dirigido.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del Departamento de Cirugía General del Hospital Universitario de Puebla.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio alguno para llevar a cabo el presente 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 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. Bollo J, Carrillo E, Lupu I, Caballero F, Trias M. Perforación gástrica asociada a infección por *Candida*. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(7):499-501.
2. Rodea Rosas H, López Romero SC, Aristi Urista G, Athié Gutiérrez C, Pérez Torres E. Sepsis abdominal por necrosis y perforación gástrica por *Candida* spp.: a propósito de un caso. *Cir Gen*. 2009;31(1):56-61.
3. Naved M, Nishant, Minj AA, Malua S. A rare case of gastric perforation by *Candida albicans*: a case report. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2017;4(1):76-7.
4. Karasuno T, Sata H, Noda Y, Imakita M, Yasumi M. Invasive candidiasis leading to gastric perforation in an immunocompromised patient. *IDCases*. 2019;18(e00627).
5. Bakhshi GD, Borisa AD, Shaikh AS, Thadeshwar NR, Kher Y, Allagapan C, et al. Invasive gastric Candidiasis with perforation. *Bombay Hosp J*. 2011;53(2):264-65.
6. Minj AA, Kerketta ZH, Baskey SC, Murari K, Bodra P, Malua S. A prospective study of gastric perforation due to fungal infection in RIMS, Ranchi, Jharkhand. *J Dent Med Sci*. 2018;17(4):32-5.
7. Tanaka T, Minami S, Tsutsumi R, Azuma T, Matsuo S, Hayashi T, et al. Gastric perforation caused by *Candida* infection: Report of a case. *Acta Med Nagasaki*. 2011;56:23-6.
8. Ukekwe FI, Nwajobi C, Agbo MO, Ebiede SO, Eni AO. Candidiasis, a rare cause of gastric perforation: a case report and review of literature. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(4):314-6.
9. Faure Fontenla MA, Bracho Blanchet E, Yañez Molina C, Barragan Tame L. Gastric perforation with *Candida tropicalis* invasion in a previously healthy girl. *Mycoses*. 1997;40(5-6):175-7.

## Trombosis de válvula mitral protésica. Reporte de caso y revisión de literatura

### *Mitral prosthetic valve thrombosis. Case report and literature review*

Juan C. Betancourt-Aldana-Villarruel<sup>1\*</sup>, Alfonso Vázquez-Martínez-de Velasco<sup>2</sup> y Martín Hidalgo-Álvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología Clínica; <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios. Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

#### Resumen

La trombosis de la válvula protésica es una complicación poco común, con elevada mortalidad, que ocurre en el 0.7 al 6% de pacientes/año. La válvula que más frecuentemente se ve afectada es la válvula tricuspídea (hasta un 20%) y la siguen la mitral (0.5-4%), la aórtica (0.1-5%) y por último la pulmonar. Los síntomas son propios de la insuficiencia cardíaca y dependiendo de su severidad y grado de obstrucción pueden poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento definitivo consiste en cambio valvular, pero la trombólisis es una terapéutica accesible y rápida en todos los centros de atención, que puede ser llevada a cabo en situaciones de urgencia donde no se cuente con servicio de cirugía cardiovascular las 24 horas o en pacientes con inestabilidad hemodinámica en quienes el riesgo quirúrgico es muy elevado, con tasa de éxito del 59% y una recurrencia de trombosis a largo plazo del 80%.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca aguda. Valvulopatía. Trombosis. Fibrinolíticos.

#### Abstract

Thrombosis of the prosthetic valve is a rare, life-threatening complication, occurring in 0.7 to 6% of patients/year, the valve most frequently affected is the tricuspid (up to 20%), mitral (0.5 -4%), followed by aortic (0.1- 5%), and finally the pulmonary. Symptoms can be highly variable, even becoming an emergency, putting the patient's life at risk. Treatment involves the valve replacement, but thrombolysis is an accessible and efficient therapy in all care centers, establishing that it can be carried out in emergency situations where there is no 24-hour cardiovascular surgery service or in patients with hemodynamic instability in whom the surgical risk is very high. with a 59% success rate and a long-term thrombosis recurrence of 80%.

**Keywords:** Acute heart failure. Valve disease. Thrombosis. Thrombolytics

#### Correspondencia:

\*Juan C. Betancourt-Aldana-Villarruel  
E-mail: jc.betancourt@outlook.com

Fecha de recepción: 12-04-2021  
Fecha de aceptación: 03-08-2021  
DOI: 10.24875/RHJM.21000018

Disponible en internet: 31-03-2022  
Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):47-53  
[www.revistahospitaljuarez.com](http://www.revistahospitaljuarez.com)

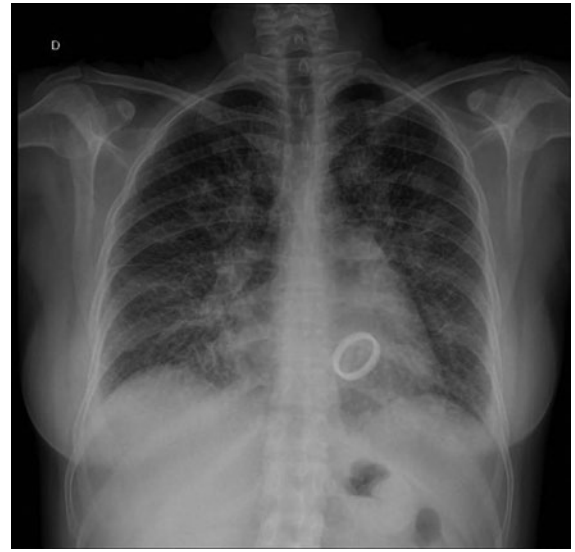
1405-9622/© 2021 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

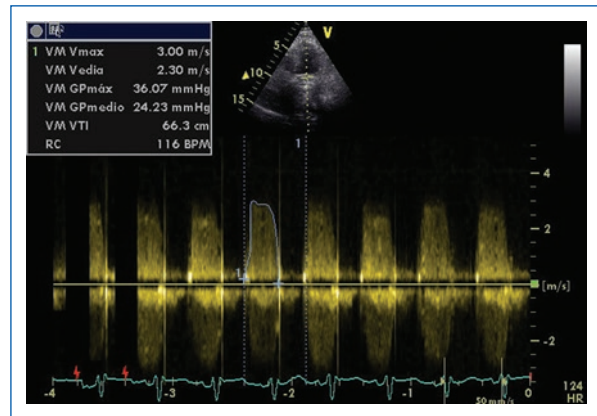
La experiencia en torno al cambio valvular y el manejo de la trombosis valvular protésica (TVP) ha aumentado desde 1950, año en que fue implantada la primera prótesis valvular. A pesar de la experiencia obtenida desde entonces, casi 70 años después las complicaciones trombóticas de las válvulas protésicas siguen siendo una de las complicaciones más comunes, representando desde el 0.1 al 6% anual en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. Existen factores modificables y no modificables en la patogénesis de la TVP, que deben ser valorados en todo paciente: el tipo, el sitio de la válvula y el apego a la anticoagulación. La disfunción de la válvula puede ser el resultado de la formación de *pannus* o tejido fibroso y esto representa un punto clave para decidir el manejo óptimo. Debemos sospechar de la presencia de trombo valvular cuando hay mal apego al tratamiento anticoagulante o ante datos agudos de insuficiencia cardíaca. En el manejo de la TVP existen diversas opciones terapéuticas que deben ser individualizadas para cada paciente de acuerdo con su estado hemodinámico, hallazgos ecocardiográficos y preferencia, como trombólisis sistémica o el recambio valvular<sup>2</sup>.

## Presentación de caso

Presentamos el caso de un paciente de sexo femenino de 36 años, portadora de válvula protésica mitral (Carbomedics® 31) colocada hace 17 años secundario a estenosis mitral pura, en seguimiento por servicio de cardiología, último INR (ratio internacional normalizado) subóptimo por mal apego (INR: 1.58). Inicia su padecimiento un mes previo a su ingreso, con disnea de medianos esfuerzos, ortopnea, tos sin expectoración; 10 días previos a su ingreso refiere haber suspendido anticoagulación, presentando agudización de sintomatología, deterioro de la clase funcional NYHA (*New York Heart Association*) II-III y ausencia de «clic» valvular, por lo que acudió al servicio de urgencias. Se realizó radiografía de tórax (Fig. 1) y ecocardiograma transtorácico, observando disco protésico fijo, con presencia de trombo adosado a cara ventricular de válvula mitral y gradiente medio de 45 mmHg (Fig. 2). Se ingresó paciente para manejo de edema agudo pulmonar, y ante el contexto de trombosis protésica de la válvula se decidió realizar trombólisis con tenecteplasa (TNK) 30 mg en bolo dosis única; presentó mejoría clínica y seis horas posterior a la trombólisis se realizó ecocardiograma de control,



**Figura 1.** Radiografía de tórax anteroposterior donde se aprecia hipertensión venocapilar grado III, crecimiento auricular izquierda, imagen redondeada radiopaca en posición mitral compatible con válvula protésica.



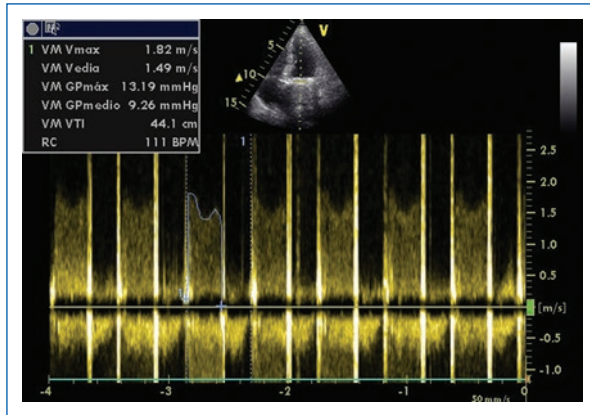
**Figura 2.** Ecocardiografía transtorácica previa a trombólisis con vista apical de cuatro cámaras con Doppler continuo sobre prótesis mitral con un gradiente diastólico máximo instantáneo de 36 mmHg y medio de 24 mmHg.

observando disminución de gradiente medio a 13 mmHg (Fig. 3). Una vez compensado el cuadro agudo de insuficiencia cardíaca aguda se realizó cirugía con cambio valvular mitral.

## Definición

La TVP es una complicación del cambio valvular con alta mortalidad, por material trombótico no infeccioso<sup>3</sup>.





**Figura 3.** Ecocardiograma transtorácico posttrombólisis, vista apical de cuatro cámaras, con gradiente diastólico máximo instantáneo de 13 mmHg y medio de 9 mmHg.

Se define como obstructiva en casos de compromiso hemodinámico con un escenario clínico consistente con trombosis valvular con ecocardiografía complementaria y/o hallazgos fluoroscópicos sugestivos de aumento de gradientes más del 50% desde la línea de base, incompetencia valvular, trombo visualizado en válvula y/o movimiento valvular anormal y restringido<sup>4</sup>. La ocurrencia de TVP depende de la trombogenicidad de la válvula protésica, la hemodinámica del flujo sanguíneo transprotésico, la anticoagulación por debajo de rangos terapéuticos, así como factores protrombóticos coexistentes en el paciente como trastornos hereditarios<sup>5</sup>.

## Epidemiología

A pesar de las mejoras en el diseño de las válvulas protésicas, se ha informado la incidencia de trombosis en el 0.5 a 8%, en posiciones mitral y aórtica. Las complicaciones tromboembólicas, incluida la embolia sistémica, son más frecuentes y ocurren a una tasa del 0.7-6% de pacientes por año. El riesgo de tromboembolia en pacientes es del 1 al 2% incluso con la terapia de anticoagulación oral óptima<sup>4</sup>. La obstrucción de la válvula mecánica es grave y presenta una elevada mortalidad quirúrgica (20.8 a 54.5%), que se relaciona con diversos factores como el estado clínico, clase funcional, tipo y características de la válvula mecánica cardíaca, así como con la urgencia de la cirugía; por lo que se requiere diagnóstico y tratamiento oportunos<sup>6</sup>. Cabe señalar que las tasas reportadas de TVP son muy variables y probablemente subestiman la verdadera incidencia de este fenómeno debido a que su estudio no se realiza de manera sistemática, e incluso

en ocasiones las técnicas de imagen pueden ser subóptimas<sup>2</sup>.

En México se cuenta con el registro de una cohorte de pacientes del centro médico nacional siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el cual la frecuencia de TVP observada entre las válvulas implantadas de 1995 a 1997 fue de un 5.3%, la mediana de edad fue de 47 años, siendo 13 pacientes mujeres y 6 hombres. En el 73% de los casos fue debido a unos niveles de INR por debajo de las metas, de estos pacientes el 75% se presentaron con datos de insuficiencia cardíaca aguda y el 84% de los casos presentaron trombosis de la válvula mitral, lo que coincide con los números encontrados en diversa bibliografía internacional<sup>7</sup>.

## Valoración de válvulas protésicas

La historia clínica y la exploración física son puntos clave en el diagnóstico de la TVP, se debe verificar el adecuado apego al tratamiento anticoagulante y medición de INR dentro de metas establecidas. La ausencia o atenuación del «clic» valvular reportado por el paciente o que no es audible a la exploración física, soplo de nueva aparición o evidencia de eventos embólicos. Las válvulas protésicas se relacionan con características auscultatorias distintivas. Las manifestaciones clínicas pueden variar: desde embolias, obstrucción o insuficiencia valvular. La NYHA ha clasificado la TVP en cuatro clases funcionales. Las clases funcionales I y II son formas no obstructivas, usualmente hallazgos ecocardiográficos en pacientes con evidencia de embolias cerebrales o periféricas, y las clases funcionales III y IV son eventos obstructivos con repercusión hemodinámica, choque cardiogénico, asociado o no a embolias cerebrales o periféricas<sup>8,9</sup>.

El diagnóstico se puede realizar mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica, tomografía axial computarizada o fluoroscopia. Por ecocardiografía se observa una elevación anormal de la velocidad y gradiente transvalvular, con una disminución en la movilidad de las valvas o hasta observar imagen hiperrefringente móvil unida a los discos que generan sombra acústica. Se define como obstrucción valvular a la elevación del gradiente transvalvular > 50% o un aumento de > 10 mmHg a través de la válvula protésica comparada con la basal, esto tras descartar un estado de alto gasto cardíaco. Así mismo, se puede observar el movimiento de las valvas mediante tomografía computarizada, ecocardiograma transesofágico (mayor sensibilidad en prótesis mitral) o fluoroscopia (mayor sensibilidad en prótesis aórtica)<sup>10</sup>.



## Mecanismos de trombogenicidad

La TVP depende de tres principales factores, el diseño de la válvula, el tipo de válvula (biológica vs. mecánica) y la posición<sup>11</sup>. La elección de la válvula protésica que implantar es una decisión en la cual deben ser tomadas en cuenta diversas variantes: las válvulas cardíacas mecánicas son más duraderas, pero más trombogénicas, mientras que las válvulas cardíacas bioprotésicas son menos trombogénicas, aunque menos duraderas. Por definición todo el material protésico usado es un cuerpo extraño, por lo tanto, exhibe propiedades protrombóticas, lo que implica que el paciente que porta una prótesis valvular debe ser anticoagulado de por vida. La TVP causa disfunción y una consecuente reducción del movimiento de las valvas o del cierre de estas, engrosamiento, área valvular disminuida o aumentada, aumento del gradiente transvalvular y regurgitación transvalvular<sup>3</sup>.

Las etiologías principales relacionadas con la disfunción de la válvula protésica podrían suceder simultáneamente, sin embargo, identificar la etiología principal es crucial para adecuar el tratamiento. Optimizar el tratamiento antitrombótico es la estrategia más importante para prevenir la trombosis<sup>12</sup>. Las etiologías identificadas son:

- TVP.
- Crecimiento fibroso o *pannus*.
- Degeneración de la válvula protésica.
- Endocarditis de la válvula protésica.

## Tratamiento

Hasta la década de 1990, el tratamiento de elección para la obstrucción mecánica de la válvula era la cirugía, pero en la última década el uso de la trombólisis ha venido en aumento, convirtiéndose en una alternativa a la cirugía como terapia de primera línea en pacientes con TVP<sup>13</sup>. El tratamiento para la trombosis de válvula mecánica protésica actualmente sigue siendo controvertido, las decisiones terapéuticas actuales están influenciadas en la obstrucción valvular, ubicación de la válvula protésica (izquierda o derecha) y el estado clínico del paciente (Fig. 4)<sup>14</sup>.

## Trombosis obstructiva y no obstructiva para válvulas derechas

Las válvulas protésicas mecánicas rara vez se implantan en el corazón derecho, principalmente debido a su importante trombogenicidad, con una

incidencia del 20% al primer año posquirúrgico<sup>15</sup>. La anticoagulación debería ser la primera opción de tratamiento en pacientes con TVP no obstructiva del lado derecho. El tratamiento de elección es la terapia trombolítica, y los agentes fibrinolíticos se han asociado con una alta tasa de éxito y una baja tasa de complicaciones. La cirugía debe reservarse para casos con *pannus*, insuficiencia trombolítica y contraindicación para la trombólisis<sup>15,16</sup>.

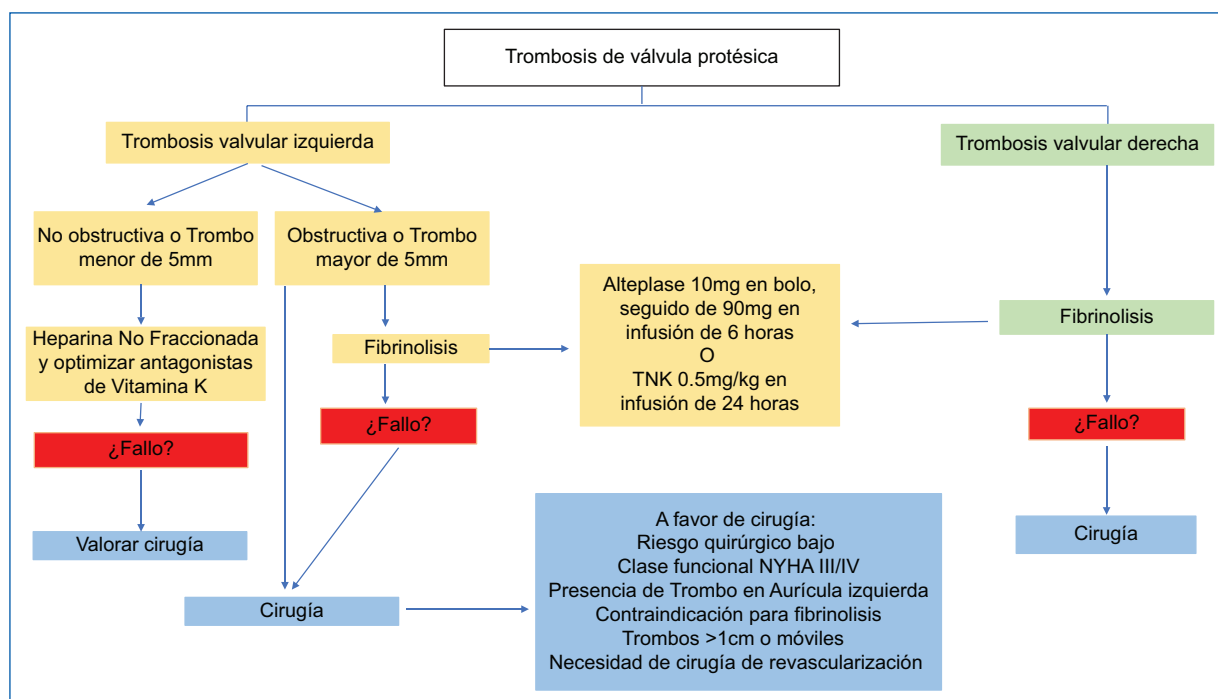
## Trombosis no obstructiva de válvulas izquierdas

Existen distintos regímenes de fibrinolíticos usados en la TVP, desde aquellos con estreptocinasa, alteplase o tenecteplase de tercera generación como la TNK, que ha mostrado una mayor eficacia por su vida media más larga, especificidad a la fibrina y resistencia al inhibidor activador del plasminógeno<sup>13</sup>.

El tamaño del trombo es el factor más importante que determina el potencial embólico de una trombosis no obstructiva, se han hecho diversos estudios valorando trombos con un tamaño > 5 mm, los cuales presentan mayor número de complicaciones embólicas, comparado con trombos < 5 mm, donde disminuye el número de incidentes con un tratamiento adecuado<sup>12</sup>. Bemurat et al., en su estudio con 20 pacientes con evidencia por ecocardiograma transesofágico de trombo no obstructivo en la válvula mitral durante el postoperatorio temprano, encontraron que el pronóstico es favorable con la optimización del tratamiento anticoagulante (heparina no fraccionada intravenosa, seguida de ajuste de antagonistas de la vitamina K y adición de aspirina) para trombos < 10 mm, sin evidencia de obstrucción<sup>17</sup>, si el tamaño del trombo aumenta o se complica por embolia, se debe considerar la terapia trombolítica o la cirugía<sup>18</sup>.

Las guías recomiendan la cirugía para trombo no oclusivo de válvula protésica izquierda grande ( $\geq 10$  mm) complicada por embolia (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C) o que persiste a pesar de la anticoagulación óptima, considerando la fibrinólisis si la cirugía tiene un alto riesgo. Sin embargo, Nagy et al.<sup>19</sup> recomiendan el tratamiento fibrinolítico como tratamiento inicial en todas las trombosis valvulares, incluido las no oclusivas, si el diámetro del trombo es de 5 mm o mayor<sup>20</sup>.

En el registro internacional multicéntrico PRO-TEE, que constaba de 107 pacientes, 93 de los cuales presentaron trombosis oclusiva y 14 no oclusiva, los agentes utilizados para la fibrinólisis fueron estreptocinasa



**Figura 4.** Algoritmo para tratamiento de trombosis valvular protésica.  
TNK: tenecteplasa; NYHA: New York Heart Association.

(54.7%), urocinasa (17%) y activador tisular del plasminógeno (t-PA) (28.9%). La dosis de t-PA fue un bolo de 10 mg, seguido de 90 mg en 2 a 6 h, reportando éxito hemodinámico completo en el 76.3% de las 93 válvulas obstruidas. Kathirvel et al. (2017), en un estudio de no inferioridad, compararon la fibrinólisis con estreptocinasa vs. TNK para pacientes con trombosis de la válvula mitral protésica, demostrando que la infusión lenta de TNK es más efectiva que la estreptocinasa ( $p < 0.002$ ) para el manejo de estos pacientes (75 vs. 77.5% respectivamente), mostrando una mayor resolución en las primeras 12 h del inicio del cuadro<sup>13</sup>.

El estudio TROIA evaluó una estrategia de fibrinólisis guiada por ecocardiografía transesofágica demostrando mayor beneficio con la infusión lenta de dosis baja (25 mg) de t-PA<sup>21</sup>. Se reportó la trombólisis exitosa en el 83.2% de los casos (87% en la no obstructiva y 79% en la obstructiva) y menor número de complicaciones en el grupo mencionado (10.5%) en comparación con todos los otros grupos (7.8% para la trombosis no oclusiva vs. 13.3% en la oclusiva). Este estudio mostró que el protocolo de dosis reducida (25 mg de t-PA infundido durante 6 h) del tratamiento trombolítico es efectivo con complicaciones muy bajas en pacientes con trombosis oclusiva y no oclusiva<sup>19</sup>.

## Tratamiento para trombosis obstructivas izquierdas

El tratamiento en la trombosis oclusiva incluye cirugía (trombectomía o reemplazo valvular), terapia trombolítica y uso de heparinas; sin embargo, el manejo óptimo es controvertido. Una vez que se ha realizado un diagnóstico de obstrucción trombótica de la válvula protésica, el tratamiento con heparina debe iniciarse de inmediato, aunque la terapia con heparina es inferior tanto a la cirugía como a la trombólisis para los casos de trombosis obstructiva, y no debe considerarse un tratamiento definitivo<sup>22</sup>.

Las tasas de mortalidad después de la cirugía dependen principalmente de la clase funcional del paciente; los pacientes en las clase I/III presentan tasa de mortalidad del 4.7%, comparado con el 60% de los pacientes en la clase IV durante el periodo intraoperatorio o postoperatorio<sup>21</sup>. Se ha reportado éxito hemodinámico completo en solo el 70% de los casos con terapia fibrinolítica en comparación con el 89% con cirugía, además con mayor tasa de complicaciones embólicas y hemorrágicas en pacientes tratados con fibrinólisis<sup>23</sup>.

En el estudio PROTEE, los trombos  $> 0.9 \text{ cm}^2$  se asociaron con un aumento de los eventos embólicos; la presencia de un trombo auricular izquierdo grande

se acepta como una contraindicación para la trombólisis y se debe descartar mediante ecocardiografía transesofágica antes del inicio del tratamiento trombolítico<sup>24</sup>. El estudio SAFE-PVT (cirugía vs. terapia fibrinolítica para la trombosis de la válvula cardíaca protésica izquierda) que se encuentra actualmente en fase III, plantea el recambio valvular o trombectomía vs. terapia de primera línea con fibrinólisis<sup>14</sup>. En un análisis reciente, Huang et al. analizaron 17 estudios con 756 pacientes que recibieron trombolíticos para el tratamiento de 801 episodios de trombosis oclusiva protésica<sup>24</sup>. El 35% se presentó en las clases funcionales NYHA I/II y el 65% se presentó en las clases funcionales NYHA III/IV. Se logró un éxito en el 81% de los pacientes que se presentaron en las clases funcionales NYHA I/II y en el 74% de los pacientes que se presentaron en las clases funcionales NYHA III/IV. La tasa de tromboembolia fue del 14% y la mortalidad general a los 30 días fue del 8%. Dentro de los predictores negativos para el fallo de la trombólisis se reportó: la fibrilación auricular, presencia de trombo obstructivo, trombos de gran tamaño y capacidad funcional deteriorada<sup>4</sup>.

Los pacientes con un riesgo quirúrgico bajo, clase funcional NYHA III/IV, contraindicación para fibrinólisis, trombosis valvular recurrente, con sospecha de *pannus*, trombos > 1.0 cm<sup>2</sup>, trombos móviles > 0.3 cm de diámetro, con trombo en aurícula izquierda, que requieran cirugía de revascularización coronaria por enfermedad arterial coronaria concomitante, deberá preferirse la cirugía antes que la trombólisis de la válvula protésica. Por el contrario, aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico, clase funcional NYHA I/II, primer episodio de trombosis valvular, evidencia de trombo adosado a la válvula, presencia de trombo < 1 cm<sup>2</sup> sin contraindicaciones para cirugía son criterios para preferir la fibrinólisis<sup>11</sup>.

## Discusión

En esta paciente los antecedentes médicos de mal apego al tratamiento anticoagulante y la suspensión de este sin indicación médica ocasionaron la disfunción valvular de manera aguda asociada a coágulo, presentándose como edema agudo pulmonar e inestabilidad hemodinámica en la sala de urgencias. La terapia fibrinolítica urgente seguida de traslado a quirófano en condiciones más estables condujo a un resultado exitoso. La atención postoperatoria y la instrucción de una adecuada anticoagulación con adecuado apego al

tratamiento médico debe mejorar el resultado a largo plazo.

Se debe considerar la TVP en el paciente agudamente inestable con dolor torácico, siendo una herramienta esencial el uso de ecocardiograma para su diagnóstico oportuno, accesible y no invasivo<sup>10</sup>. Las pautas del Colegio Americano de Cardiología recomiendan la cirugía de emergencia cuando existen síntomas de la NYHA de III y IV. En este caso, nuestra paciente se encontraba clínicamente con ausencia del «clic» valvular protésico, dato esencial para la sospecha de esta etiología y que nos llevó a tomar la decisión de someter a trombólisis para mejorar condiciones hemodinámicas, y al no contar con disponibilidad de sala de quirófano evitó un desenlace fatal. Nuestro caso destaca la importancia de reconocer factores adicionales para la TVP. Se justifica el conocimiento de estos riesgos. En este caso se condujo a una intervención aguda que cambió significativamente el resultado de este paciente.

## Conclusión

La incidencia anual de disfunción de válvulas protésicas es baja, en torno del 0.2 al 1.8%, siendo la válvula mitral la 2.ª válvula más propensa a la disfunción después de la tricúspide, que alcanza hasta un 20%. Se sospecha de trombos en pacientes con la tríada de inicio agudo de síntomas, evento vascular cerebral o anticoagulación inadecuada medida por INR. La fibrinólisis para válvulas de lado izquierdo tiene una tasa de éxito elevada, pero un riesgo elevado también de embolia sistémica, por lo que se debe ser cauteloso en el escrutinio de cuáles son los pacientes seleccionados para fibrinólisis vs. cirugía.

## Financiamiento

Los autores declaran que 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 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 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

- Valencia-Sánchez JS, Arriaga-Nava R. Trombólisis en la válvula mecánica cardíaca izquierda obstruida. Seguimiento y resultados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(6):684-91.
- Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic heart valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2670-89.
- Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: Diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*. 2007;93(1):137-42.
- Kalçık M, Gürsoy OM, Karakoyun S, Özkan M, Bemurat LR, Laffort PR, et al. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: Clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol*. 2014;43(2):2739-86.
- Kalpana SR, Bharath G, Jain S, Moorthy N, Manjunath SC, Christopher R, et al. Prosthetic valve thrombosis - Association of genetic polymorphisms of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14365.
- Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: Modes of failure. *Histopathology*. 2009;55(2):135-44.
- Careaga-Reyna G, Esparza-Pantoja J. Trombosis de las prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Factores predisponentes. *Gac Med Mex*. 1997;133(6):535-9.
- Barbeteas J, Nagueh SF, Pitsavos C, Toutouzas PK, Quiñones MA, Zoghbi WA. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: An evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1410-7.
- Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MSA, Pontes SC, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: Results of the International PRO-TEE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):77-84.
- Suchá D, Symersky P, Tanis W, Mali WPTM, Leiner T, van Herwerden LA, et al. Multimodality imaging assessment of prosthetic heart valves. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1-14.
- Pradhan A, Bhandari M, Gupta V, Vishwakarma P, Sethi R, Narain VS, et al. Short-term clinical follow-up after thrombolytic therapy in patients with prosthetic valve thrombosis: A single-center experience. *Cardiol Res*. 2019;10(6):345-9.
- Laplace G, Lafitte S, Labèque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: A postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1283-90.
- Kathirvel D, Justin Paul G, Prathap kumar G, Palanisamy G, Gnanavelu G, Ravishankar G, et al. Tenecteplase versus streptokinase thrombolytic therapy in patients with mitral prosthetic valve thrombosis. *Indian Heart J*. 2018;70(4):506-10.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
- Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Morlans-Hernández K, Facundo-Sánchez H, Santos-Gracia J, Valiente-Mustelier J, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):185-90.
- Eksi Duran N, Biteker M, Ozkan M. [Treatment alternatives in mechanical valve thrombosis]. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2008;36(6):420-5.
- Bemurat LR, Laffort PR, Deville CJ, Roques XG, Baudet EM, Roudaut RP. Management of nonobstructive thrombosis of prosthetic mitral valve in asymptomatic patients in the early postoperative period: A study in 20 patients. *Echocardiography*. 1999;16(4):339-46.
- Kalçık M, Gürsoy OM, Karakoyun S, Özkan M. [Thrombus attached to suture materials successfully thrombolysed with low-dose tissue plasminogen activator]. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2014;42(1):61-3.
- Özkan M, Gündüz S, Biteker M, Astarcioglu MA, Çevik C, Kaynak E, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: The TROIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):206-16.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
- Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: Clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):646-50.
- Biteker M, Altun I, Basaran O, Dogan V, Yildirim B, Ergun G. Treatment of prosthetic valve thrombosis: Current evidence and future directions. *J Clin Med Res*. 2015;7(12):932-6.
- Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Reant P, Pillois X, Durrieu-Jaïs C, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: Fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(4):269-77.
- Huang G, Schaff HV, Sundt TM, Rahimtoola SH. Treatment of obstructive thrombosed prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1731-6.

## Fe de erratas: Desenlaces perinatales en mujeres según IMC: estudio multicéntrico de hospitales públicos y privados. Actualización julio 2021

### *Erratum: Perinatal outcomes in women according to BMI: A multicentric study in private and public hospitals. Update from July 2021*

Aurea Z. Ramos-Hernández<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México; <sup>2</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, Ciudad de México. México

En el artículo publicado con anterioridad, “**Desenlaces perinatales en mujeres según IMC: estudio multicéntrico de hospitales públicos y privados**”. Actualización julio 2021 [Revista Hospital Juárez de México 2021; 88(2):56-62, <https://doi.org/10.24875/RHJM.20000051>] se ha detectado un error. Se señala información incompleta de afiliación de la autora Aurea Z. Ramos-Hernández. Aclaremos que el autor es miembro de las siguientes instituciones:

<sup>1</sup>Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México; <sup>2</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, Ciudad de México. México

Véase el contenido relacionado en <https://doi.org/10.24875/RHJM.20000051>

#### Correspondencia:

\*Aurea Z. Ramos-Hernández  
E-mail: aurea.rh@hotmail.com

Fecha de recepción: 30-06-2021  
Fecha de aceptación: 05-07-2021  
DOI: 10.24875/RHJM.M21000014

Disponible en internet: 16-07-2021  
Rev Hosp Jua Mex. 2022;89(1):54-54  
[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/>).