



**AMUDEM**  
Asociación de Medicina de Urgencias  
y Desastres de México

ISSN: 2007-1752

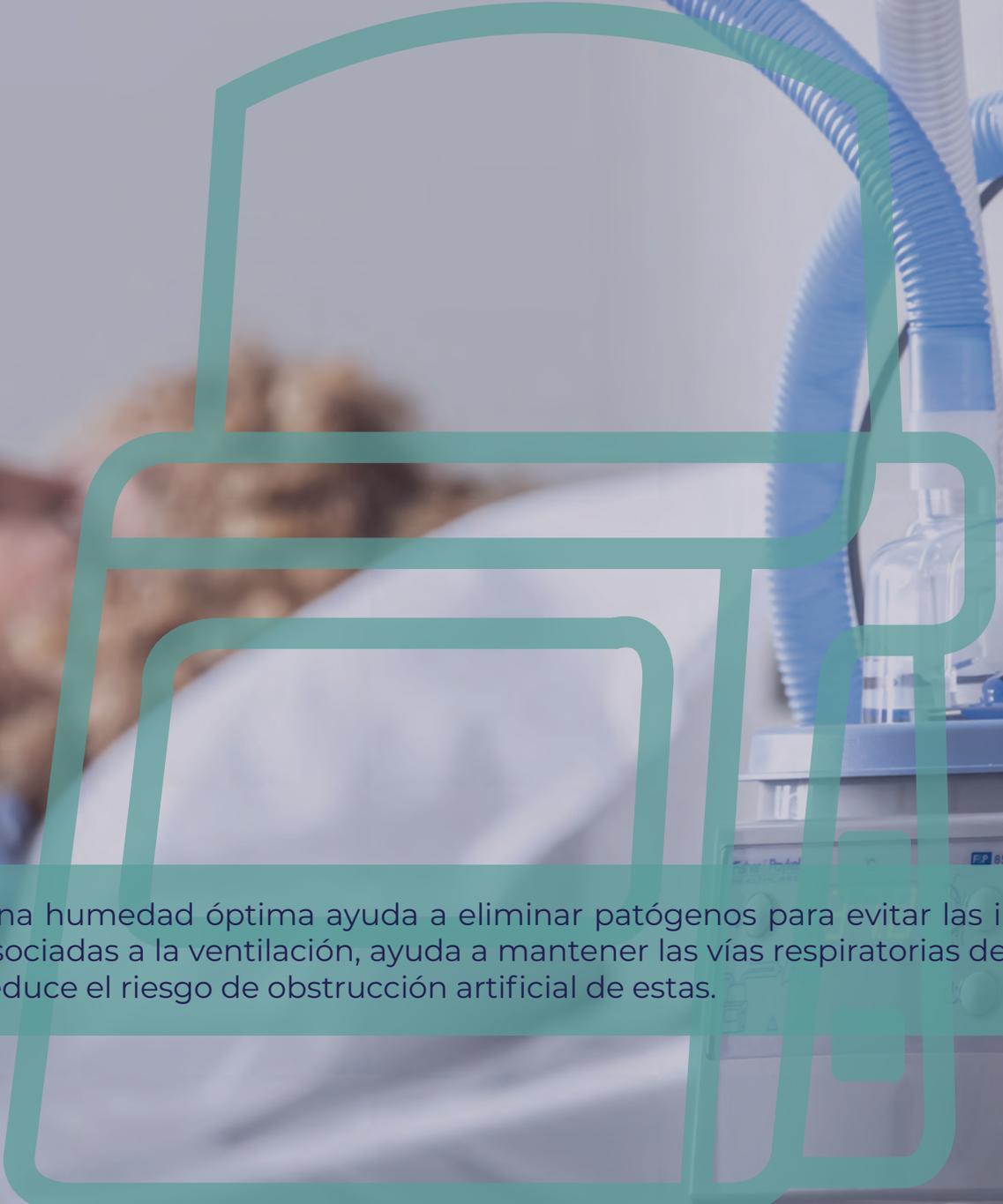
Archivos de  
**Medicina  
de Urgencias  
de México**

**Fisher & Paykel**  
HEALTHCARE

**Kezelmedica**  
CALIDAD TOTAL

Vol. 16, núm. 1, enero-abril 2024

# HUMEDAD ACTIVA



Una humedad óptima ayuda a eliminar patógenos para evitar las infecciones asociadas a la ventilación, ayuda a mantener las vías respiratorias despejadas y reduce el riesgo de obstrucción artificial de estas.

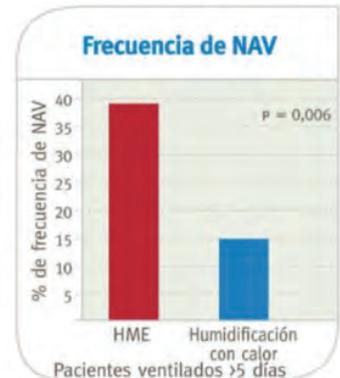


[hola@kezelmedica.com](mailto:hola@kezelmedica.com)  
[@Kezelmedica](https://www.instagram.com/Kezelmedica)  
(55) 5119-5447

 **Kezelmedica**  
CALIDAD TOTAL

# Humedad activa

- Los pacientes que reciben ventilación invasiva requieren de humedad óptima para promover la defensa natural de las vías respiratorias y la eficiencia en el intercambio de gases y la ventilación
- Hay evidencia que indica que los niveles de humedad óptimos mejoran la expulsión de secreciones.
- Una humedad óptima ayuda a eliminar patógenos para evitar las infecciones asociadas a la ventilación
- Una humidificación inadecuada se asocia a la acumulación de secreciones en la pared interna del tubo endotraqueal



# Control de la presión del globo del TET

- Las fluctuaciones de presión aumentan el riesgo de NAV y de lesión traqueal

TrachFlush:

- No es necesario comprobar y mantener manualmente la presión del manguito
- Disminuye potencialmente las microaspiraciones y la VAP
- Elimina la secreción por debajo y por encima del manguito con sólo pulsar un botón.





# AMUDEM

Asociación de Medicina de Urgencias  
y Desastres de México

## Archivos de Medicina de Urgencias de México

### EDITOR RESPONSABLE

Dr. Ignacio Alberto Mendez de Jesus  
ignacio.mendez.300@hotmail.com

### COMITÉ EDITORIAL

#### Comité editorial

Dra. María Inés Vázquez Hernández  
ines\_vazquez@hotmail.com

Dr. Fernando Molinar Ramos  
fermol5544@gmail.com

Dra. Elizabeth Mendoza Portillo  
Correo: elizabeth.mepor@gmail.com

Dr. Juan Carlos Sánchez Suárez  
Correo: carlos.sanchez.s@hotmail.com

Dr. Alberto Alvarado Echavarría  
Correo: alberto.alvarado.e@gmail.com

Dr. Daniel Alvarado López  
Correo: dani\_al17@hotmail.com

Dr. Mónica Carrasco Nieva  
Correo: chivalito@gmail.com

Dr. Juan Gustavo Vázquez Rodríguez  
Correo: juangustavovazquez@hotmail.com

Dr. Francisco Alonso Díaz Aguilar  
Correo: diaf77@hotmail.com

Dr. David Sanabria Cordero  
Correo: davidsana12c@gmail.com

Dr. Saul Trejo Rosas  
Correo: saultrejo\_1@hotmail.com

Dr. José Guadalupe Perales Hernández  
Correo: josemedcrit@gmail.com

Dr. Moisés Abraham Aguilar De los Santos  
Correo: moi\_cod@hotmail.com

#### Asistente editorial

Diseño editorial, composición tipográfica y acabado por  
ZarPra Ediciones

---

**Archivos de Medicina de Urgencia de México**, Vol. 16, Núm. 1, enero-abril 2024, es una publicación cuatrimestral editada por la Asociación de Medicina de Urgencias y Desastres de México, A.C. AMUDEM. Aztlán No. 32., Col. La Raza, C.P. 02990 Alcaldía Azcapotzalco. CDMX, México. Tels. (55)55-83-46-56 y (800)-905-26-68, <http://www.amudem.org>, [contacto@amudem.org](mailto:contacto@amudem.org). Editor responsable: Dr. Ignacio Alberto Mendez de Jesus. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo del Título publicación periódica 04-2018-052112201600-102, ISSN: 2007-1752, ambos otorgados por el Instituto Nacional de Derecho de Autor, Licitud de Título y Contenido No. 15453 otorgado por Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Los conceptos vertidos en los artículos publicados en esta publicación son de la responsabilidad exclusiva de sus autores, y no reflejan necesariamente el criterio de "Archivos de Medicina de Urgencia de México".

En INTERNET se encuentran disponibles en texto completo en MEDIGRAPHIC.

Arte, diseño editorial, composición tipográfica, y acabado por ZarPra Ediciones.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Editor responsable.



## Mesa directiva 2024-2026

### **PRESIDENTE**

Dr. Fabián Guadalupe Chablé Chan

### **VICEPRESIDENTA**

Dra. Dania Mariel Félix Bernstorff

### **SECRETARIO**

Dr. Ignacio Alberto Mendez de Jesus

### **TESORERO**

Dr. Jorge Gustavo Osorio Luna

### **COMITÉ CIENTÍFICO**

Dr. Juan Manuel Arredondo Armenta  
Dr. Miguel Ángel Nares Torices  
Dr. Alberto Alvarado Echavarría  
Dr. Iván Jiménez Flores  
Dr. David Sanabria Cordero  
Dr. Juan Carlos Sánchez Suárez

### **ENFERMERÍA**

Dra. Mirelle Yesenia Martínez Torres  
Lic. Felipe Artemio Hernández Jiménez

### **PREHOSPITALARIO**

Lic. A.P. Víctor Manuel Figueroa Corchado

### **TOXICOLOGÍA**

Dra. Mayré Ivonne Bautista Albíter  
Dra. Magaly Figueroa Rivera

### **URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

Dr. Víctor Baltazar Olivar López

### **URGENCIAS GERIÁTRICAS**

Dra. Diana Nagttheli Lemus Galván

### **MEDICINA LEGAL**

Dra. Angélica Soria Huerta

### **COMITÉ DE ÉTICA**

Dr. Juan Manuel Rocha Luna

### **COMITÉ DE DIFUSIÓN**

Dra. Dania Mariel Félix Bernstorff  
Dra. Gabriela Alejandra Ugalde Rebolgar  
Dra. Giovana Marín Gerónimo  
Dra. Adriana Lugo Meléndez  
Dr. Juan Augusto Aguilar Loranca

### **COMITÉ CONSULTIVO**

Dra. Martha Sanchez  
Dra. Berenice Alejandra González Cortez  
Dr. Miguel Russi Hernandez



## CONTENIDO

Vol. 16, Núm. 1, enero-abril 2024

### EDITORIAL

Código sepsis en urgencias .....	8
<i>Mendez de Jesus IA.</i>	

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN Y ORIGINALES

Neurorehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de cerebrolysin. ....	12
<i>Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, Galván-Merlos MA.</i>	
Delta cloro como predictor de mortalidad en estado de choque. ....	22
<i>Ríos-Jaimes F, Vara-Salgado NA, Villarreal-Ríos E.</i>	
Experiencia en el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pacientes obstétricas en los servicios de Terapia Intensiva y Observación Respiratoria del Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN La Raza. ....	29
<i>Díaz-Aguilar FA, Martínez-Campos ZL, Cruz-Martínez FJ, Arredondo-Andrade SA, Chablé-Chan FG, Ramírez Caro T.</i>	

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiopatología de la preeclampsia placentaria. ....	37
<i>Cruz-Martínez FJ.</i>	

### CASOS CLÍNICOS

Hemoptisis amenazante asociada a infección por metapneumovirus en paciente inmunocompetente: a propósito de un caso .....	45
<i>Arredondo-Armenta JM, Jiménez-Flores I, López-Salinas KG, García-Fierro LA, Rivaschacho-Hernández AI, Yeverino-Suárez P.</i>	
Hemotórax masivo tardío, fisiopatología, diagnóstico y evaluación clínica; reporte de un caso .....	50
<i>Mendez de Jesus IA, Velázquez-Rivera AD, Sanabria-Cordero D, Trejo-Rosas S, Avalos-García M, Galindo-López P.</i>	

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES .....	55
-----------------------------------	----

## CONTENTS

Volume 16, Issue 1, January-April 2024

### EDITORIAL

Sepsis code in the emergency room .....	8
---	---

*Mendez de Jesus IA.*

### RESEARCH AND ORIGINAL ARTICLES

Pharmacological neurorehabilitation in cerebral infarction: the potential of cerebrolysin. ....	12
---	----

*Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, Galván-Merlos MA.*

Delta chlorine as a predictor of mortality in shock .....	22
---	----

*Ríos-Jaimes F, Vara-Salgado NA, Villarreal-Ríos E.*

Experience in the clinical picture, diagnosis and treatment of COVID-19 in obstetric patients in the Intensive Care and Respiratory Observation services of the Hospital Gynecology and Obstetrics N° 3 CMN La Raza. ....	29
---	----

*Díaz-Aguilar FA, Martínez-Campos ZL, Cruz-Martínez FJ, Arredondo-Andrade SA, Chablé-Chan FG, Ramírez Caro T.*

### REVIEW ARTICLES

Pathophysiology of placental preeclampsia. ....	37
---	----

*Cruz-Martínez FJ.*

### CLINICAL CASES

Threatening hemoptysis associated with metapneumovirus infection in an immunocompetent patient: a case report. ....	45
---	----

*Arredondo-Armenta JM, Jiménez-Flores I, López-Salinas KG, García-Fierro LA, Rivasacho-Hernández AI, Yeverino-Suárez P*

Late massive hemothorax, pathophysiology, diagnosis and clinical evaluation; case report .....	50
--	----

*Mendez de Jesus IA, Velázquez-Rivera AD, Sanabria-Cordero D, Trejo-Rosas S, Avalos-García M, Galindo-López P.*

INSTRUCTIONS TO AUTHORS .....	55
-------------------------------	----



## Código sepsis en urgencias

### Sepsis code in the emergency room

Ignacio Alberto Mendez de Jesus,\*

Citar como: Mendez de Jesus IA. Código sepsis en urgencias. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):8-11.

Vol. 16, Núm. 1 • enero-abril 2024, pp. 8-11

Actualmente la sepsis representa una crisis de salud global que afecta de 27 a 30 millones de personas al año, mientras que 9 a 11 millones fallecen por año y una persona muere cada 3.5 segundos.

La mortalidad reportada por choque séptico, en distintos estudios alrededor del mundo es multifactorial y va del 45% – 50% dependiendo de la severidad de la enfermedad y comorbilidades del paciente.<sup>1</sup>

Tanto la sepsis como el choque séptico representan una carga global cada vez mayor y un desafío para los médicos de urgencias debido a su creciente incidencia y gran complejidad fisiopatológica, molecular, genética y clínica. Por lo anterior es fundamental abordar un código sepsis, ya que la atención primaria tendrá una repercusión en el pronóstico del paciente.

Iniciaremos primero con la definición de infección, sepsis y choque séptico.

**Infección** se define como un proceso patológico causado por la invasión a tejidos o cavidades corporales normalmente estériles por microorganismos patógenos.

**La sepsis** es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Alrededor del 40% de los pacientes con sepsis evolucionan a choque séptico.

**Choque séptico** se define como una disfunción circulatoria y metabólica celular asociada a mayor riesgo de mortalidad, se caracteriza por presentar:

- Hipotensión persistente que requiere de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor de 65 mmHg, a pesar de una reanimación hídrica adecuada de 30 mL/kg en las primeras 3 horas y lactato >2 mmol/L.<sup>2</sup>

### Epidemiología

En México, la sepsis representa del 3% al 10% de los ingresos hospitalarios y del 2% al 37% de los ingresos a UCI, se ha considerado que de 100 ingresos 10 son pacientes con sepsis y relacionado a larga estancia. Se considera que hasta un 50% de las camas en UCI son ocupadas por pacientes con sepsis. El Dr. Carrillo Esper analiza los ingresos de 135 UCI nacionales, públicas y privadas.<sup>3</sup>

El estudio de Santillán y cols., en el 2013, recoge datos de 8 años de la UCI del Hospital General de México donde se observa que este tipo de pacientes consumieron más recursos que los pacientes sin sepsis, debido al uso de monitoreo hemodinámico invasivo, nutrición parenteral y estancia hospitalaria (**Cuadro 1**).

**Análisis por institución de salud:** el mayor número de casos se han registrado de sepsis es el Instituto Mexicano del Seguro Social con un 67.4% con un total de 93,704 casos, aproximadamente 11,713 por año, seguido por la Secretaría de Salud con un 23.1% y en tercer lugar ISSSTE con 8.3%.

**Cuadro 1.** Incidencia de sepsis de México

Autor y año	Muestra	Incidencia sepsi	Sitio de origen	Tipo de bacteria aislada
Carrillo, 2010	49,957	11,183 (27.3%)	Abdomen 47% Tórax 33% Tejidos blandos 8% Vías urinarias 7% Misceláneos 5%	Gram (-) 52% Gram (+) 38% Hongos: 10%
Santillán, 2013	3,003	2,250 (74.9%)	Abdomen 43.5% Tórax 22.1% Via urinarias 14.4% Misceláneos 20%	
CONAMED / OPS	139,062	111,946 (80.5%)		

\* Unidad de Cuidados Intensivos. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

**Cuadro 2.** Incidencia de sepsis en diferentes instituciones de salud en México del 2008-2015

Institución	Total de egresos hospitalarios	Total de egresos hospitalarios por sepsis	Tasa de sepsis por cada 10,000 egresos
IMSS	19,205,997	93,704	48.8
ISSSTE	3,045,246	11,538	37.9
SS	22,161,525	32,178	14.5
PEMEX, SEMAR	714,169	1,642	23
TOTAL	45,126,937	139,062	30.8

**Análisis por entidad federativa:** la mayor cantidad de casos, se encuentran reportados en la Ciudad de México, seguido de Nuevo León.<sup>4</sup> (**Cuadro 2**).

La mortalidad ocasionada por sepsis es multifactorial, se ha demostrado que el tratamiento temprano dirigido por metas se asocia con una disminución significativa de la mortalidad hasta en un 15% , mientras que el retraso en la administración de los antibióticos incrementa la mortalidad 7% por cada hora.<sup>5</sup> Por todo lo anterior queda establecido que la sepsis es una patología que requiere atención y medidas inmediatas que deben ponerse en marcha en menos de 15 minutos de que se realiza el diagnóstico.

### Equipo de respuesta rápida

La incorporación de los equipos de respuesta rápida en los hospitales representa una oportunidad que permite identificación de manera temprana a los pacientes con deterioro.

Consiste en un grupo multidisciplinario que acude a evaluar a un paciente tras presentar datos de deterioro y alta probabilidad de complicaciones en próximas horas.

En un estudio realizado en 2016 en Chicago se reclutó de manera retrospectiva a 30,677 pacientes con sospecha de proceso infeccioso; se comparó la escala de quick SOFA, presencia de datos de respuesta sistémica inflamatoria, escala modificada de advertencia temprana (MEWS) y la escala nacional de advertencia temprana

(NEWS) por su capacidad de predecir muerte e ingreso en la unidad de cuidados intensivos.<sup>5</sup> La conclusión fue que las escalas de advertencia temprana tienen un mayor valor predictivo de deterioro clínico y eventos adversos que la escala de quick SOFA. De todas las escalas NEWS ha sido reconocida como la herramienta más eficaz, incluso ha sido reconocida por el sistema de salud de Reino Unido como la herramienta estándar para activar los equipos de respuesta rápida, con un punto de corte de 5 puntos para sospechar sepsis y en 7 puntos se recomienda escalar el nivel de atención.<sup>6</sup>

### Tabla de escala de NEWS

Al hablar de intervención temprana en sepsis nos referimos a iniciar el protocolo adecuado dentro de la primera hora de detección del padecimiento, tal cual como lo recomienda la campaña contra la sepsis (**Cuadros 3 a 4**).

**Cuadro 3.** Escala de NEWS

Parámetros fisiológicos	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Saturación de oxígeno (SpO <sub>2</sub> )	≤91	92-93	94-95	≤96			
SpO <sub>2</sub> en caso de EPOC	≤83	84-85	86-87	88-92 ≤93 sin O <sub>2</sub>	93-94 con O <sub>2</sub>	95-96 con O <sub>2</sub>	≥97 con O <sub>2</sub>
¿Oxígeno suplementario?	Sí			Aire ambiental			≥220
Tensión arterial sistólica	≤90	91-100	101-110	111-219			
Frecuencia cardiaca	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Nivel de consciencia				Alerta			A, C, V, D, I
Temperatura	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

ACVDI: Alerta, Confusión, Voz, Dolor, Inconsciente

Fuente: Reproducido con autorización de: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.

**Cuadro 4.** Escala NEWS 2 .Respuesta ante la escala

Calificación NEWS 2	Riesgo clínico	Respuesta clínica
0	Bajo	Continuar cuidados de enfermería Signos vitales cada 12 horas
1-4	Bajo	Continuar cuidados de enfermería Signos vitales cada 4-6 horas
3 en cualquier parámetro	Bajo/medio	Respuesta urgente en piso o ala* Signos vitales cada hora
5-6	Medio	Respuesta urgente en piso o ala* Signos vitales cada hora
7 o más	Alto	Respuesta emergente** Monitoreo continuo de signos vitales

Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS 2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.

Reino Unido por su parte formalizó esta campaña contra sepsis denominada “Sepsis first” en la que se establece la importancia de implementar seis intervenciones tras la detección de sepsis, las cuales se muestran a continuación:<sup>7-8</sup>

1. Administración de oxígeno: mantener saturación de oxígeno mayor o igual de 94%.
2. Realizar hemocultivos y otros cultivos en búsqueda de proceso infeccioso.
3. Administración de antibióticos acorde con protocolo Trust.
4. Administración de líquidos vía intravenosa: en caso de hipotensión o lactato mayor de 2 mmol/L iniciar 30 mL/ kg, de lo contrario infundir líquidos vía intravenosa de 500 mL.
5. Revisar lactato: en caso de valor mayor de 4 mmol/L, llamar a terapia intensiva.
6. Medición de gasto urinario: colocar sonda urinaria y mantener flujos urinarios mayor o igual de 0.5 mL/ kg/hora.

En México solo existe conocimiento de 2 hospitales que han reportado la implementación código sepsis de equipo de respuesta rápida. Se ha demostrado que la implementación de sistemas de registro electrónico tiene un impacto favorable en la eficacia y eficiencia de un equipo de respuesta rápida. Se proponen los siguientes cuadro como abordaje del paciente con sepsis (Figs. 1 a 2).

**Conclusión**

La sepsis es un padecimiento que cada vez es más frecuente en los servicios de emergencia y a nivel hospitalario, con alto riesgo de mortalidad de no tratarse de forma oportuna. Hasta el momento en nuestro país son pocos los hospitales que tienen una estrategia eficaz para el manejo y detección oportuna de este padecimiento, motivo por el cual es necesario y prioritario se realicen protocolos de actuación inmediata, por lo anterior se sugiere el siguiente protocolo de código sepsis para implementar en urgencias u hospitalización.

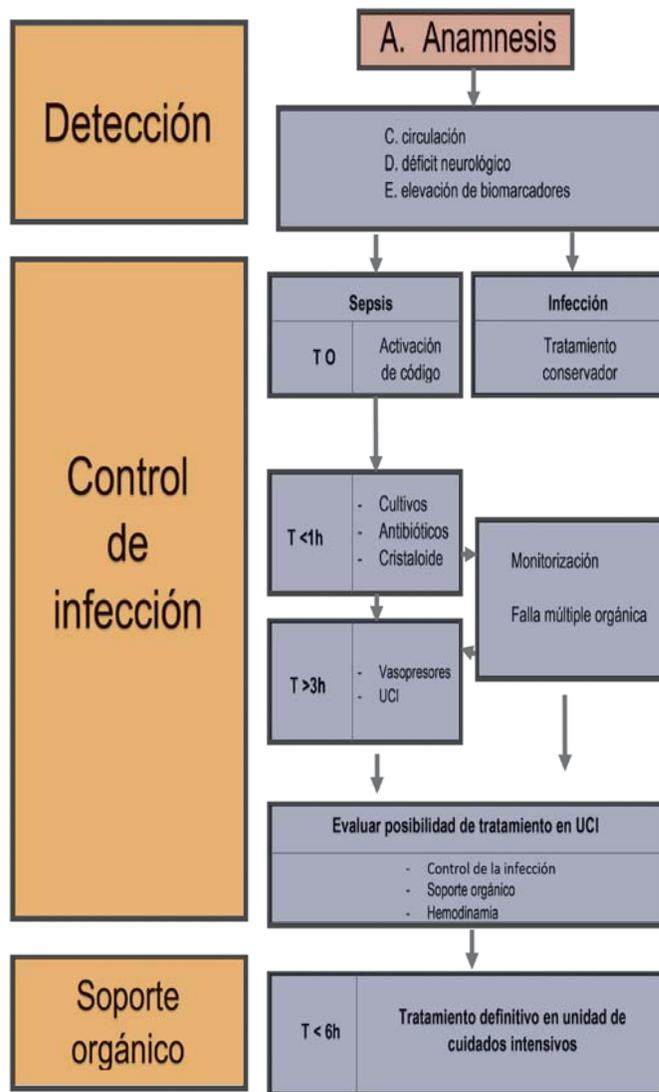
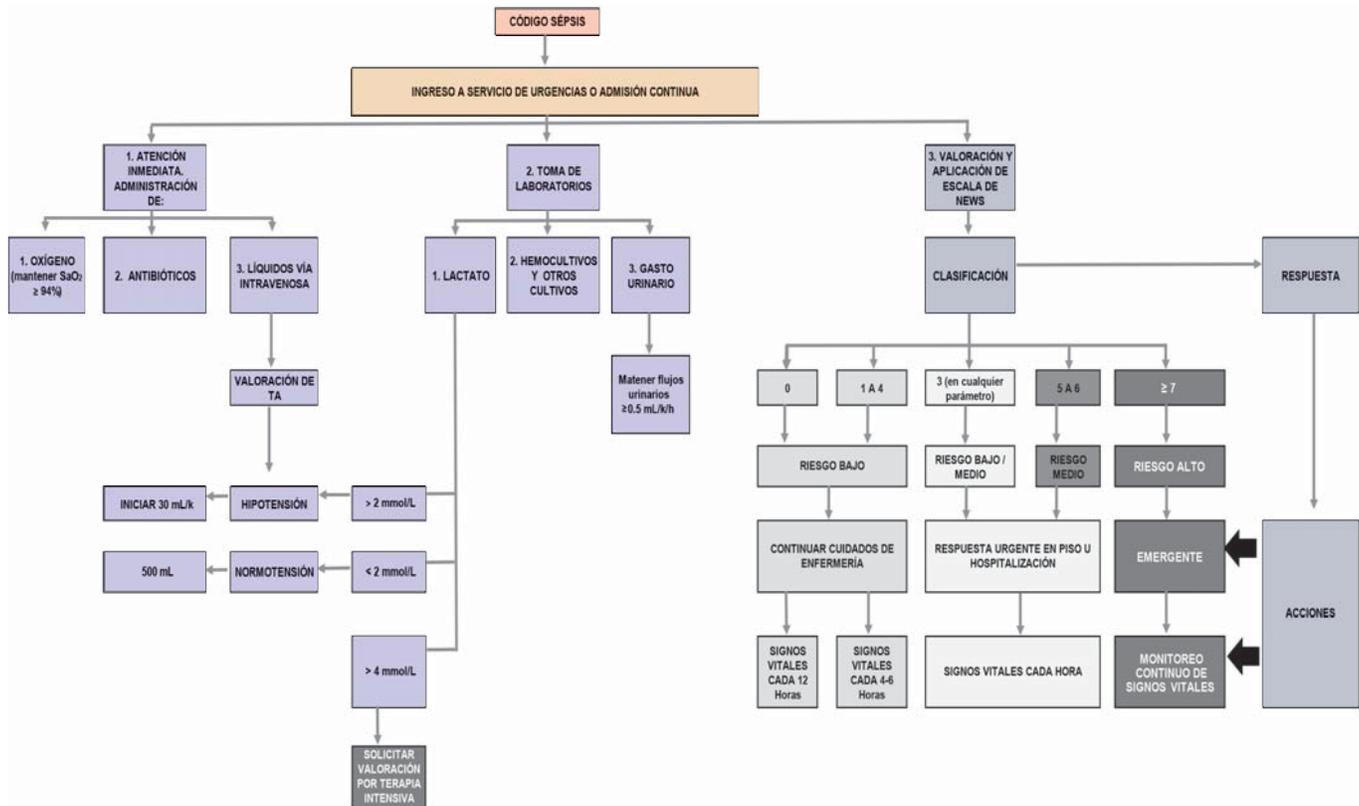


Figura 1. Algoritmo código sepsis.



La respuesta temprana en sepsis es indispensable, por lo que es relevante iniciar el abordaje de pacientes a través de tres grupos de intervención: 1. De atención inmediata, 2. Toma de laboratorios y 3. Valoración-aplicación de escala de News. Dentro del primer grupo (atención inmediata) se incluye a su vez tres puntos 1.1 Administración de oxígeno a fin de mantener saturación de oxígeno mayor o igual a 94%, 1.2 Administración de antibióticos acorde con protocolo Trust y en tercer lugar 1.3 Administración de líquidos vía intravenosa (IV), en caso de hipotensión o lactato mayor de 2 mmol/L iniciar 30 mL/k, de lo contrario infundir líquidos IV de 500 mL. En el segundo grupo de intervenciones (toma de laboratorios) se debe solicitar de forma inmediata 1. Lactato, para determinar uso de líquidos IV y en caso de tener un valor mayor de 4 mmol/L llamar o solicitar valoración urgente por Terapia Intensiva. De la misma forma, solicitar toma de hemocultivos y otros cultivos en búsqueda de proceso infeccioso y 3. Medición de gasto urinario, para ello se deberá colocar sonda urinaria y verificar mantener flujos urinarios mayores o igual de 0.5 mL/k/h. finalmente en el tercer grupo de intervención (valoración y aplicación de escala de News) el cual valora los parámetros fisiológicos de: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, oxígeno suplementario, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, nivel de conciencia y temperatura, los cuales pondera en una escala de 0 a 3 y de 3 a 0 para cada parámetro, por lo que obtener una puntuación total de 0 y de 1 a 4 clasifica el riesgo como bajo, por lo que los cuidados de enfermería pueden continuar, con la monitorización de signos vitales cada 12 horas en el primer caso y cada 4 a 6 horas en el segundo caso. De la misma forma, para una puntuación de 3 en cualquier parámetro clasifica el riesgo como bajo-medio y de 5 a 6 puntos como riesgo medio, en ambas situaciones la respuesta debe ser considerada como urgente en piso u hospitalización y debe monitorizarse los signos vitales cada hora. Por último, una puntuación igual o mayor a 7 se considera como riesgo alto y la respuesta es emergente con monitoreo continuo de signos vitales.

Figura 2. Algoritmo código sepsis abordaje.

## REFERENCIAS

- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Mendez de Jesus IA, Vázquez Hernández MI, Esquivel Chávez A, Molinar Ramos F, Canedo Castillo NA, Gómez Flores SS, et al. Sepsis de la fisiopatología a la clínica. 1a ed. México, Editorial Prado; 2022.
- Carrillo R; Carrillo LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*. 2009; 77:301-308.
- Rizo J; Alonso A. La sepsis como causa de egreso hospitalario en México una revisión retrospectiva del 2008-2015. *Boletín CONAMED-OPS*. Marzo- Abril. 2018. Volumen 3. Número 17, 2018. P 7-15.
- Elguea P; González K; Hernández Q; Gutiérrez G; Flores O. Código sepsis. Sistemas de respuesta rápida. *Med Crit* 2019; 33 (3): 145-149
- Zaldi H; Bader M. Using the national early warning score (NEWS / NEWS 2) in different intensive care units to predict the discharge location of patients. *BMC*. 2019. 19:1231
- Potter J; Keyner J. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019. 364. doi: 10.1136/bmj.k4891
- Singer Mervyn, Clitford D; Werren C; et al. The third International Consensus definitions for sepsis and septic shock. *JAMA* 2016; 315 (8): 801-810. doi 10.1001/jama.2016.0287



## Artículos de investigación y originales



# Neurorehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de cerebrolysin

*Pharmacological neurorehabilitation in cerebral infarction: the potential of cerebrolysin*

**Carlos Cantú-Brito,\* Alfredo Arellano-Ramírez,\*\* María José Hernández-Cruz,\*\*\* María Alaci Galván-Merlos,\*\*\***

**Citar como:** Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, Galván-Merlos MA. Neurorehabilitación farmacológica en el infarto cerebral: el potencial de cerebrolysin. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):12-21.

### RESUMEN

La rehabilitación neurológica ha logrado notables avances para restablecer las funciones motoras relacionadas con EVC. Alrededor del 40% de los pacientes que desarrollan afección motora del miembro superior permanecen discapacitados a pesar de recibir fisioterapia intensiva. Por ello, se ha enfatizado en la necesidad de contar con intervenciones farmacológicas que influyan en la neurorrehabilitación de personas con disfunción motora. La presente revisión analiza el potencial de Cerebrolysin en la recuperación motora funcional en pacientes con EVC sustentado en evidencia experimental de ciencias básicas y estudios de neuroimagen que evalúan la neuroplasticidad, así como su inclusión en las Guías de Rehabilitación Motora en Pacientes con Infarto Cerebral Agudo.

Finalmente, la combinación de rehabilitación física con fármacos neuro reparadores es un enfoque terapéutico novedoso. Cerebrolysin proporciona efectos favorables en la restauración de la función motora, preserva la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral.

**Palabras clave.** EVC, cerebrolysin, neuroprotección, infarto agudo cerebral.

### ABSTRACT

Neurological rehabilitation has made notable progress in restoring stroke-related motor function. About 40% of patients who develop upper limb motor disease remain disabled for all life despite receiving intensive physical therapy. For this reason, the need to have pharmacological interventions that influence the neurorehabilitation of people with motor dysfunction has been emphasized. The present review analyzes the potential of Cerebrolysin in functional recovery in patients with stroke, supported by experimental evidence from basic sciences and neuroimaging studies that evaluate neuroplasticity, as well as its inclusion in the Motor Rehabilitation Guidelines in Patients with Acute Cerebral Infarction.

Finally, the combination of physical rehabilitation with neuro-reparative drugs is a novel therapeutic approach. Cerebrolysin provides favorable effects in the restoration of motor function, preserves the integrity of the network motor during the process of neuronal reorganization after cerebral infarction.

**Key words.** EVC, cerebrolysin, neuroprotection, severe cerebral stroke.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el evento vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte y la principal causa de invalidez, representando la mayor proporción de años de vida ajustados en función a la discapacidad o DALYs (por sus siglas en inglés: *Disability-Adjusted Life Years*).<sup>1,2</sup> De acuerdo con la plataforma GBD (*Global Burden of Diseases*) se estima que, a partir de los 25 años, una de cada 4 personas en el mundo desarrollará un evento cerebrovascular en el curso de su vida.<sup>2</sup> Por otra parte, el concepto DALYs lo conforma los conceptos: YLLs (*years lived lost*) o muerte prematu-

ra, y los YLDs (*Years Lived with Disability*) años vividos con discapacidad, es decir, el tiempo que las personas tardan en recuperarse funcionalmente de la enfermedad. En América Latina, esta carga de discapacidad y muerte prematura se estimó en 5.5 millones de DALYs.<sup>3</sup> Con el paso del tiempo y gracias a las novedades terapéuticas en las últimas décadas se ha reducido la incidencia y mortalidad (global y prematura) por EVC, sin embargo, la tasa de discapacidad ha mostrado pocos cambios o sólo reducciones marginales. De acuerdo con la Organización Mundial del Evento Cerebrovascular (OWS) el EVC tiene un mayor porcentaje de incidencia en países de mediano y bajos re-

\* Jefe del Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", CDMX.

\*\* Jefe de Área Crítica, Hospital Regional de Alta Especialidad, Ixtapaluca.

\*\*\* Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Alta Especialidad, Ixtapaluca.

curso relacionado a un mal manejo de factores de riesgo y medidas preventivas, así como tratamiento no adecuado o tardío.<sup>4</sup> Particularmente en México, en los últimos 30 años la reducción de los DALYs está en estrecha relación con la reducción de la mortalidad prematura, aunque la variación en la tasa de discapacidad ha sido mínima.<sup>5</sup> Ahora bien, debido al crecimiento y envejecimiento de las poblaciones se predice un aumento en la tasa de incidencia EVC al mismo tiempo que incrementa la prevalencia de las personas que sobreviven con los efectos discapacitantes. Por consiguiente se ha enfatizado la necesidad de contar con intervenciones farmacológicas que influyan favorablemente en la neurorrehabilitación de las personas discapacitadas por EVC en particular cuando existe afección de la función motora.<sup>6</sup> El tratamiento adecuado y oportuno tras un EVC repercute directamente en una evolución favorable del paciente, nuevos estudios se han centrado en la introducción de nuevas terapias para tener un mejor resultado clínico, así como la nerinitida o el cerebrolysin. Actualmente el cerebrolysin ha demostrado seguridad y eficacia en enfermedades neurológicas además del EVC como Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia, entre otros, conduciendo a una mejoría neurológica.<sup>7,8</sup>

En la presente revisión se enfocan las propiedades, el mecanismo de acción de cerebrolysin, su potencial como neuro reparador y los beneficios de su uso en recuperación motora funcional en pacientes que han desarrollado infarto cerebral agudo.

### ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL Y DISCAPACIDAD ASOCIADA

La discapacidad relacionada al EVC da lugar a diversos déficits neurológicos sobresaliendo las afecciones motoras que interfieren con las actividades de la vida diaria que incluye incapacidad para deambular, postración prolongada, entre otros, originando que las personas sean dependientes totales de sus cuidadores. Las consecuencias motoras contribuyen en general a una baja calidad de vida debido a que la movilidad de los pacientes puede llegar a limitarse de forma irreversible, de acuerdo con el grado de afectación puede existir una disminución o pérdida de la interacción social hasta la incapacidad de retomar sus actividades laborales o profesional asociándose a problemas económicos, sociales, emocionales, tales como depresión, ansiedad etc. incluso en pacientes que sufrieron eventos cerebrovasculares que fueron considerados como menores.<sup>7</sup> Secundario a un evento cerebrovascular, no es claro la capacidad de recuperación motora de los pacientes, siendo tema de importancia clínica y científica buscando la terapéutica adecuada para conseguir una recuperación funcional, a través de un tratamiento multidisciplinario.<sup>9,10</sup>

La rehabilitación neurológica ha logrado notables avances para reestablecer las funciones motoras relacionadas con el EVC, en particular con el uso de aprendizaje motor y conceptos compensatorios. Sin embargo, la discapacidad del miembro superior suele ser frecuente y de difícil recuperación, en estrecha relación a su gran representación en la corteza cerebral y la notable extensión de la vía piramidal. Recientemente, Van der Vliet y cols.,<sup>11</sup> evaluaron la recuperación motora del miembro superior a los 3 meses de presentar un infarto cerebral agudo en 409 pacientes mediante escala de Fugl-Meyer del miembro superior (donde el puntaje mayor es de 66 puntos).<sup>12</sup> Se documentan 5 patrones de recuperación de la función motora en los siguientes 6 meses *post-ictus*: los tres primeros tuvieron un puntaje superior a 50 en la escala indicando buena recuperación de la función motora, lo que se observó en alrededor de 60% de los pacientes, mientras que el cuarto patrón observado en el 14% de los casos logró una recuperación moderada (puntaje alrededor de 40), y el restante 26% de los pacientes no logró recuperarse (puntaje menor a 20); por consiguiente, alrededor del 40% de los pacientes que desarrollan afección motora del miembro superior permanecen discapacitados de la función del miembro superior a pesar de recibir fisioterapia intensiva.<sup>11</sup>

### CEREBROLYSIN: PROPIEDADES Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Cerebrolysin es un fármaco neurotrópico descubierto en 1949 por el científico Austriaco Gerhart Harrer. Consiste en una dilución producida por biotecnología de aminoácidos libres neuropéptidos de bajo peso molecular, de tal forma que la preparación farmacéutica incluye los siguientes fragmentos peptídicos: factor de crecimiento neural, factor neurotrópico derivado del cerebro, factor neurotrópico ciliar, encefalinas, orexina y P21.<sup>13</sup>

Cerebrolysin tiene propiedades tanto de neuroprotección como neurorreparación como se describe en la **figura 1**.<sup>14</sup> En general, se reconocen los siguientes mecanismos de acción de cerebrolysin:

- Facilita la reparación endógena y procesos de regeneración después de una lesión isquémica aguda, a través de los factores neurotrópicos de Cerebrolysin.
- Interviene reforzando la vía de la señalización asociada con la proteína conocida como “*Sonic hedgehog*”, que participa en la reparación cerebral en el área de isquemia en el infarto cerebral, en parte por activación del complejo Gli.<sup>15</sup> A través de estos mecanismos, promueve la oligodendrogénesis y neurogénesis para reparar el daño al tejido cerebral.
- Modula la respuesta inflamatoria asociada a la isquemia al reducir la acumulación de radicales libres

generados durante la cascada isquémica, atenuando los efectos del estrés oxidativo y la cantidad de enzimas que promueven la apoptosis.

- Presenta actividad parecida al factor neurotrófico derivado de la glía a través de la excitación de la vía PI3K/Akt que es importante en el crecimiento, diferenciación y migración celular.
- Participa en el proceso de neuroplasticidad: promueve la migración de las células progenitoras neuronales hacia la zona aledaña a la isquemia cerebral e incrementa el número de contactos sinápticos al inducir la diferenciación de las dendritas.

Por consiguiente, en los últimos años se ha estudiado intensamente el papel de Cerebrolysin en la recuperación funcional del paciente con infarto cerebral agudo.

Es importante destacar que el infarto agudo cerebral es una condición que pone en peligro la vida y la función, siendo dependiente del tiempo de evolución. Debido a que la hipoperfusión cerebral es responsable del deterioro neuronal la principal estrategia terapéutica del infarto agudo cerebral sigue siendo la reperfusión de la zona isquémica para limitar el daño cerebral.<sup>16</sup> La reperfusión puede lograrse mediante trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno humano recombinante

(rtPA) o a través de trombectomía mecánica, para lo cual se siguen las guías de manejo establecidas por diferentes organizaciones.<sup>16,17</sup>

A pesar de los notables avances en los últimos años en el tratamiento de reperfusión, existe la necesidad de contar con estrategias terapéuticas adicionales que permitan mitigar el daño neuronal y reforzar la recuperación cerebral posterior al evento cerebrovascular agudo. La estrategia más conocida es la neuroprotección que se ha intentado desde hace varias décadas, con resultados en general poco alentadores. Múltiples fármacos con acciones a diferentes niveles en la llamada cascada isquémica han sido probados casi todos con resultados negativos.<sup>18</sup> Sin embargo, existen datos prometedores con la nerinetida que resultó ser eficaz en el estudio ESCAPE-NA1.<sup>8</sup> En los estudios relacionados sobre los efectos benéficos de Cerebrolysin se intentó probar su eficacia como neuroprotector en la etapa temprana del infarto agudo cerebral pero sus resultados fueron negativos para esta indicación.<sup>19,20</sup>

De hecho, varias revisiones de Cochrane (2010, 2017 y 2020) sobre el uso de cerebrolysin en el tratamiento del infarto cerebral agudo consideraron que no reducía la tasa de casos fatales incluyendo “todas las causas de muerte”.

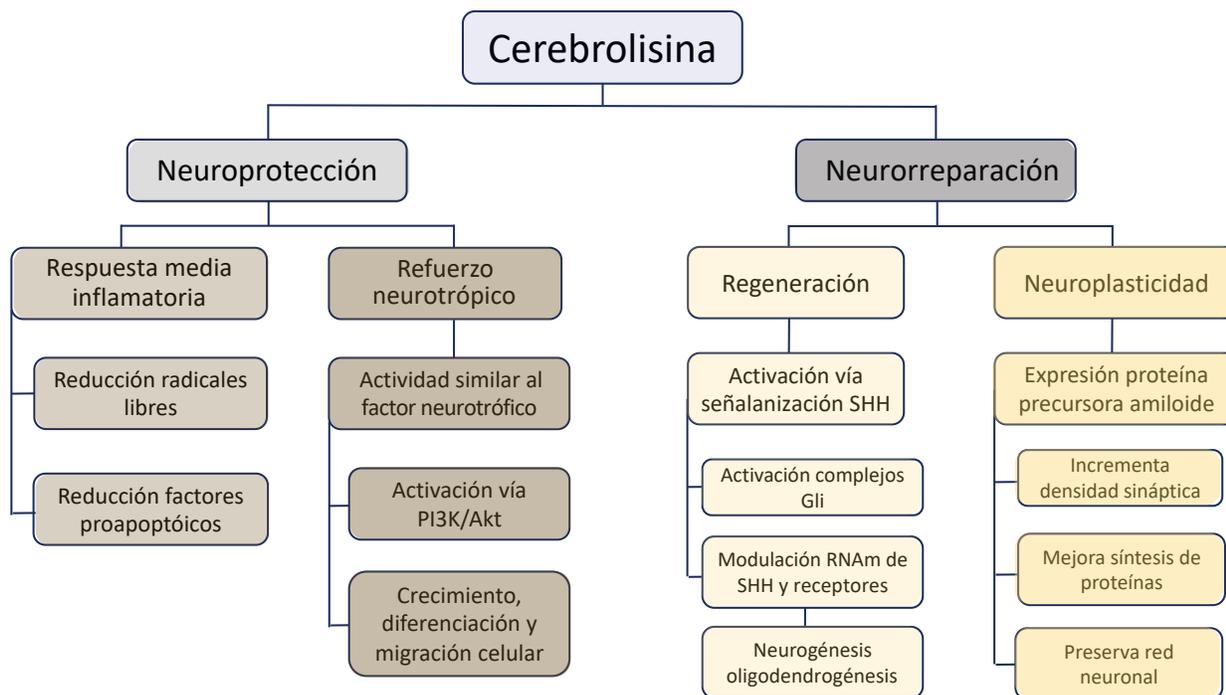


Figura 1. Mecanismos de acción de Cerebrolysin. Modificado de Fiani B, et al. *Neurol Sci.* 202; 42:1345–1353.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta que en estas revisiones Cochrane no evaluó la potencial eficacia de Cerebrolisin sobre la discapacidad neurológica, aduciendo que los estudios incluidos en el análisis no proporcionaban suficientes datos para analizar su efecto sobre esta importante medida de desenlace.<sup>21</sup>

**Cerebrolisin como neuro reparador en el infarto agudo cerebral: beneficios sobre la recuperación función de la afección motora del miembro superior**

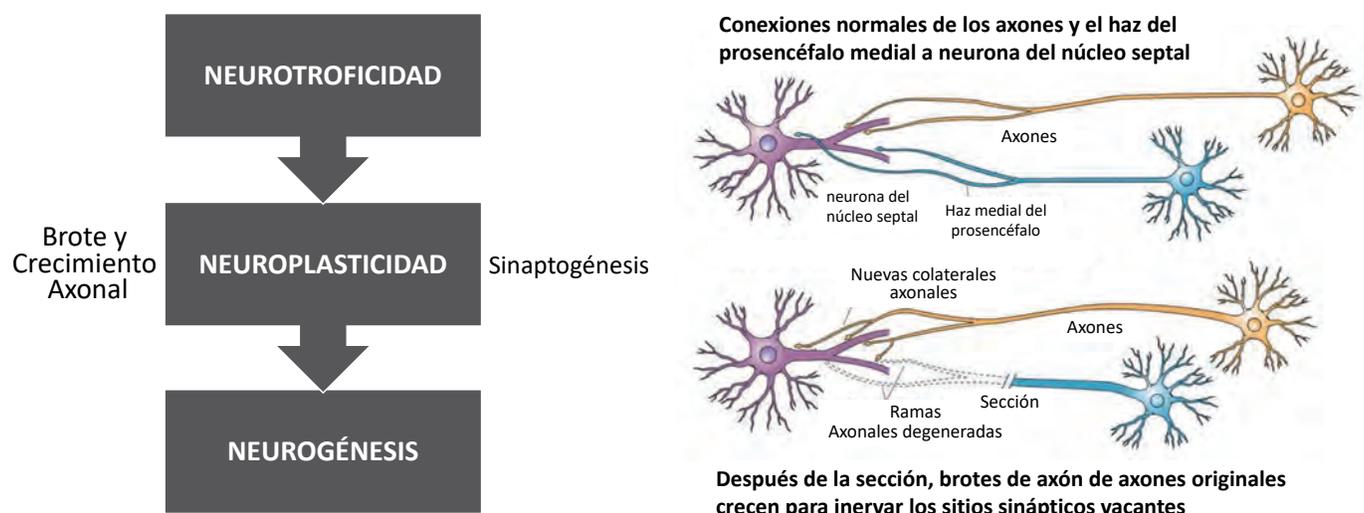
Mientras que los estudios iniciales de Cerebrolisin se enfocaron en sus potenciales efectos neuroprotectores, su potencial en la neuro recuperación se ha demostrado recientemente como lo describe la **figura 2**, existe evidencia preclínica sobre la capacidad de Cerebrolisin en la modulación de la neuroplasticidad y sus efectos benéficos sobre la neurogénesis y oligodendrogenesis, además de que se ha estudiado su uso y seguridad al combinarse con el tratamiento que debe emplearse en un EVC, medicamentos como antihipertensivos, trombólisis etc.<sup>22,23</sup> Al considerar estos efectos favorables de Cerebrolisin en la neurorreparación y el impacto que tiene la terapia física en la rehabilitación de los pacientes con infarto cerebral,

es de esperarse que la combinación de la rehabilitación física con fármacos neurorreparadores sea un enfoque terapéutico novedoso, dando lugar al concepto de “reforzadores de la recuperación” en el tratamiento del infarto cerebral.<sup>24,25</sup> Cerebrolisin cuenta con varios estudios que demuestran su eficacia en la recuperación funcional de la afección motora del miembro superior que a continuación se describen en detalle.

El estudio CARS-1 (por sus siglas en inglés: Cerebrolisin *And Recovery after Stroke*), realizado en la Unión Europea y Ucrania, logró demostrar por primera vez el éxito de este concepto al combinar Cerebrolisin con la rehabilitación física.<sup>26</sup> CARS-1 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, en 208 pacientes con infarto cerebral agudo con gravedad moderada, que comparó la combinación de Cerebrolisin (en dosis de 30 mg/día por 21 días) y rehabilitación física temprana *versus* la rehabilitación y placebo (solución salina); el inicio del tratamiento fue entre las 24 y 72 horas del comienzo del evento cerebrovascular.

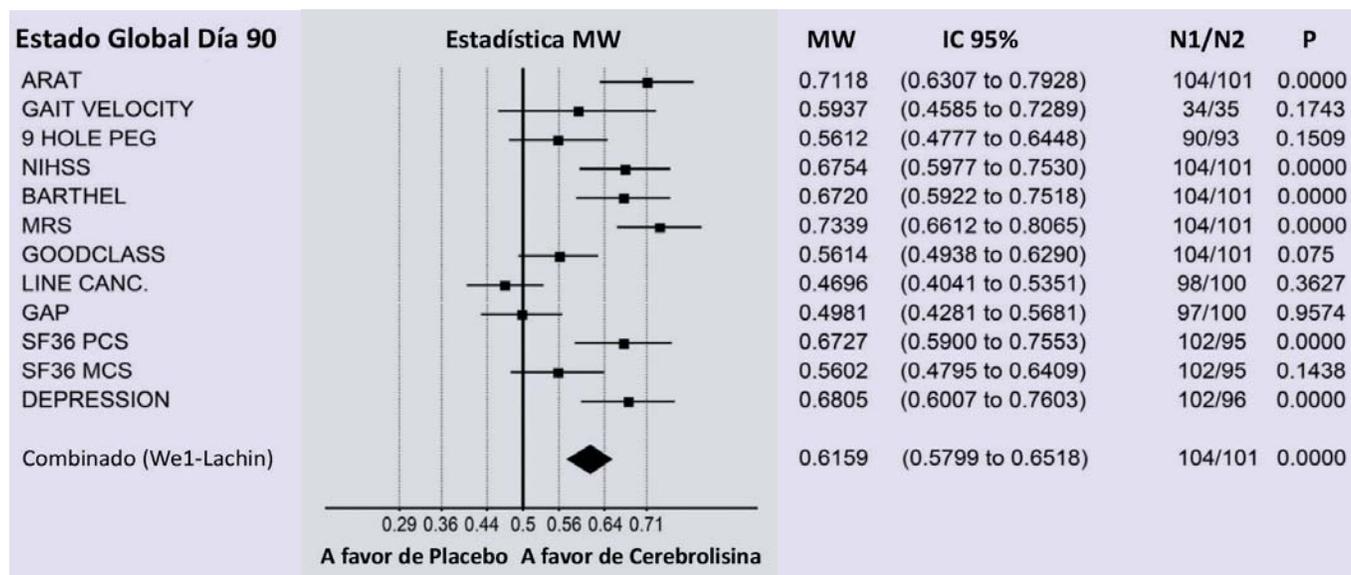
El programa de rehabilitación física fue estandarizado para todos los pacientes participantes en el estudio y se inició dentro de las primeras 72 horas del evento vascular por 21 días.

**Mecanismos de acción multimodales del efecto neurotrófico de la cerebrolisina**



**Figura 2.** Cerebrolisin es una combinación de péptidos (fragmentos activos de factores neurotróficos) y aminoácidos obtenidos a partir de proteínas cerebrales altamente purificadas libres de lípidos, que promueve la estimulación neurotrófica (permitiendo la supervivencia y mantenimiento del fenotipo de células altamente diferenciadas), la neuroprotección contra agentes nocivos, la neuro modulación y regulación metabólica permitiendo la reconexión de los axones lesionados con sitios sinápticos vacantes. *Modificado de Watson NV, Breedlove SM. The Mind's Machine: Foundations of Brain and Behavior. 1a ed. United States: Sinauer Associates, Inc.; 2012.*

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.



**Figura 3.** Estudios CARS-1. Estado global del tratamiento con Cerebrolysin a los 90 días. Los tamaños del efecto para los parámetros de eficacia aislados (Mann-Whitney [MW]) y combinados (procedimiento de Wei-Lachin) reflejan los cambios desde los datos basales en la última observación de intención a tratar modificada llevada a cabo en la población de seguimiento (n=205). Análisis realizado usando la prueba multivariada de Wilcoxon direccional.

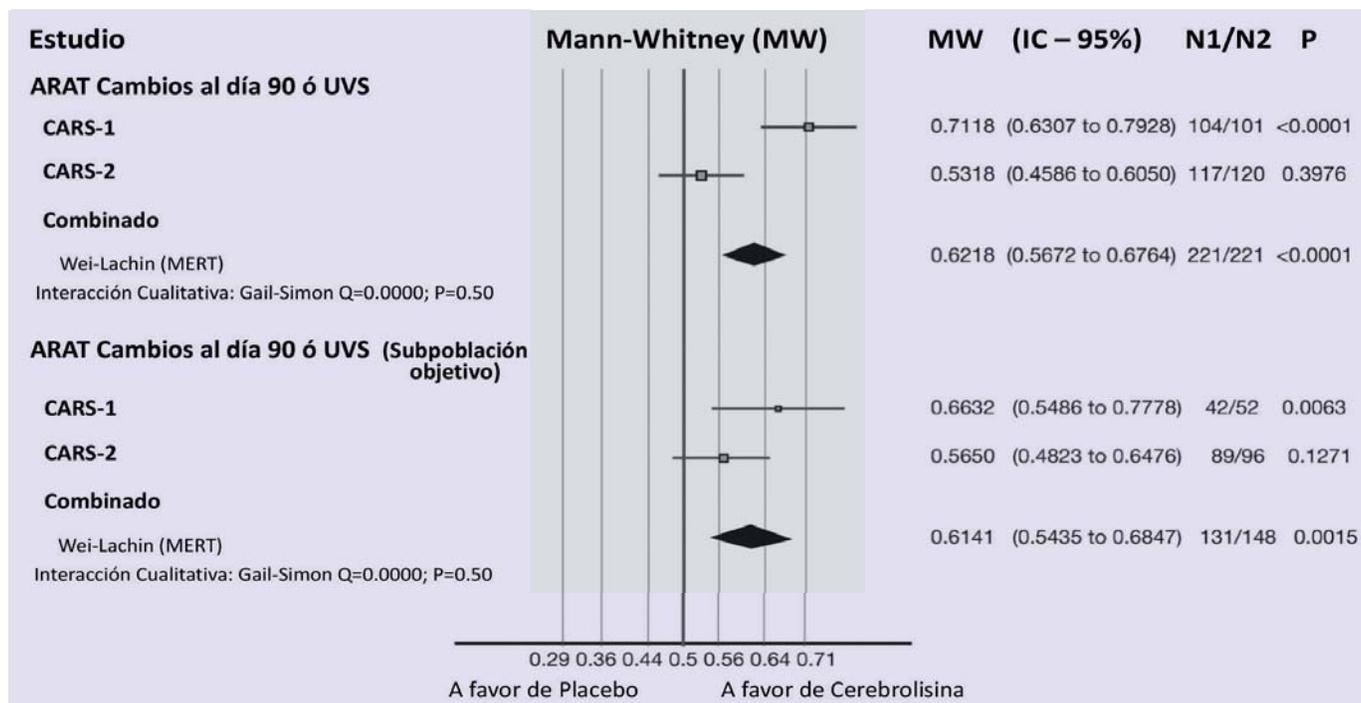
**ARAT**, indica prueba de investigación sobre la Función del Brazo Action. **GAIT VERLOCITY**, velocidad de la marcha. **9-Hole Peg**, prueba declavija de 9 agujeros para evaluar función motora fina. **NIHSS**, escala de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud, EE. UU. **MRS**, escala modificada de Rankin. **Goodglass**, prueba para evaluar afasia. **GAP**, pruebas de detección de intervalos para evaluar negligencia. **SF36 PCS**, forma abreviada para evaluar el componente físico de calidad de vida. **SF36 MCS**, indica el resumen del componente mental.

Como criterio de inclusión para calificar la gravedad moderada, fue requisito tener una prueba de ARAT (por sus siglas en inglés: *Action Research Arm Test*)<sup>27</sup> con un puntaje <50 (que tiene un rango de 0 [sin función motora] a 57 puntos [sin limitación funcional]); asimismo, fue requisito un puntaje > 2 en la escala de afasia de *Goodglass* y *Kaplan Communication* (que tiene un rango de 0 [afasia grave] a 5 afasia mínima).<sup>28</sup> El parámetro de eficacia primario fue el puntaje de ARAT a los 90 días; como parámetros de eficacia secundaria se incluyeron varias escalas de funcionamiento global incluyendo NIHSS, Rankin, índice de Barthel, velocidad de la marcha, etc.

Los resultados del estudio CARS-1 demostraron que cerebrolysin tuvo una influencia favorable, significativa, sobre la recuperación motora de las extremidades superiores: los cambios absolutos en los promedios del puntaje de ARAT a los 90 días comparados con la medición basal se incrementaron hasta 30.7+19.9 para cerebrolysin y 15.9+16.8 para el placebo. Asimismo, Cerebrolysin fue superior al placebo en los análisis de eficacia secundaria de funcionamiento global, incluyendo la recuperación excelente (puntaje 0 ó 1 en escala de Rankin modificada) en el 42.3% de los pacientes que recibieron Cerebrolysin comparado con el 14.9% en el grupo placebo. Resultados similares se observaron en otras esca-

las como la de NIHSS, Barthel, etc (**Fig. 3**). Cerebrolysin fue segura y bien tolerada.<sup>26</sup>

El estudio CARS-2,<sup>29</sup> llevado a cabo en Rusia, incluyó a 240 pacientes y tuvo un diseño idéntico al CARS-1 con la intención de realizar un metaanálisis pre-planificado de ambos ensayos clínicos. El estudio CARS-2 incluyó a pacientes con menor gravedad clínica que el primer ensayo clínico (puntaje promedio de NIHSS de 9.8 en CARS-1 comparado con 6.8 en CARS-2), dando lugar a que los pacientes en el grupo placebo del estudio CARS-2 alcanzaran una adecuada recuperación al estar menos afectados; de hecho, el puntaje promedio basal de la prueba ARAT fue de 10.4 en CARS-1 comparado 25.1 en CARS-2. Mientras que los puntajes de ARAT alcanzados a los 90 días fueron superiores a 50 puntos (a nivel del “techo” del puntaje ARAT) y similares para los grupos que recibieron Cerebrolysin en ambos estudios (CARS-1 = 51.0 y CARS-2 = 55.0), los puntajes fueron sustancialmente diferentes en los grupos placebo: CARS-1 = 27.0 versus CARS-2 = 53.0. Por lo anterior, el estudio CARS-2 no confirmó los resultados significativos del CARS-1.<sup>29</sup> Sin embargo, el metaanálisis pre-planificado de ambos ensayos clínicos, considerando que tenían idéntico diseño, permitió incrementar el tamaño de la muestra para análisis de la potencial eficacia de Cerebrolysin (n=442).<sup>30</sup>



**Figura 4.** Metaanálisis de los cambios de puntaje de ARAT desde nivel basal en CARS-1 y CARS-2. Comparación de Cerebrolysin (30 mL/día) versus placebo al día 90 en población de intención a tratar modificada (panel superior) y en el sub población blanco con ARAT basal >0 (panel inferior). Procedimiento de Wei-Lachin, con prueba robusta de máxima eficiencia (MERT), tamaño del efecto: Mann-Whitney (MW).

El resultado de análisis combinado de los estudios CARS demostró la superioridad de Cerebrolysin sobre el placebo en la mejoría motora del miembro superior a pesar de la heterogeneidad basal entre los estudios descritos previamente (Fig. 4). De hecho, en el metaanálisis se puede observar la heterogeneidad de los estudios, al comparar los puntajes en el curso del tiempo desde la evaluación basal, las visitas de seguimiento hasta la última observación realizada; se aprecia que los pacientes del grupo placebo en CARS-2 presentan menos afección motora en la escala ARAT que en el CARS-1 (Fig. 5). Asimismo, este metaanálisis también demostró los efectos favorables de Cerebrolysin en etapa más temprana de la evolución (al día 21), evitando el efecto “techo” observado hacia los 90 días para la prueba ARAT. Entonces se utilizaron los datos de la escala NIHSS ya que es más sensible a los cambios en forma temprana: se observó que el “odds ratio” para cambios clínicamente relevantes en el puntaje de la NIHSS fue de 1.8 (IC95% 1.2 -2.7; p=0.005) a favor de Cerebrolysin. El número necesario para tratar para observar cambios tempranos clínicamente relevantes en la escala de NIHSS fue de 7. Los autores concluyen que este metaanálisis apoya el uso de Cerebrolysin como opción terapéutica para lograr la recuperación motora temprana en el paciente con infarto cerebral, aunque considerando el ca-

rácter exploratorio de ambos estudios, los resultados deben ser confirmados por ensayos clínicos adicionales.<sup>30</sup>

La eficacia de Cerebrolysin en la recuperación funcional del miembro superior también está sustentada en evidencia experimental de ciencias básicas. El estudio más representativo se realizó en el Departamento de Neurología del Hospital John Hopkins (Baltimore, EUA), por el grupo de SR Zeiler.<sup>31</sup> Estudios previos por este grupo habían documentado en modelos de roedores que, si el entrenamiento de rehabilitación de la tarea de prensión se retrasaba 7 días después del evento cerebrovascular, la recuperación motora era incompleta comparado con el inicio de la rehabilitación desde el primer día después del evento. Con base en lo anterior, probaron la hipótesis sobre la eficacia de Cerebrolysin en la fase aguda del infarto cerebral a pesar de que la rehabilitación iniciara hasta 7 días posterior al evento cerebrovascular. Se provocó un infarto en el área caudal de la extremidad anterior y se inició la aplicación de inyecciones diarias de Cerebrolysin o solución salina a las 24 horas del evento isquémico. Como se observa en la figura 6, se documentó una diferencia significativa entre los grupos de Cerebrolysin y solución salina hacia el día 8 que se mantuvo el resto del experimento. Se enfatiza que la eficacia de Cerebrolysin se demostró incluso en los roedores que no recibieron rehabilitación temprana (Fig. 6).<sup>31</sup>

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.

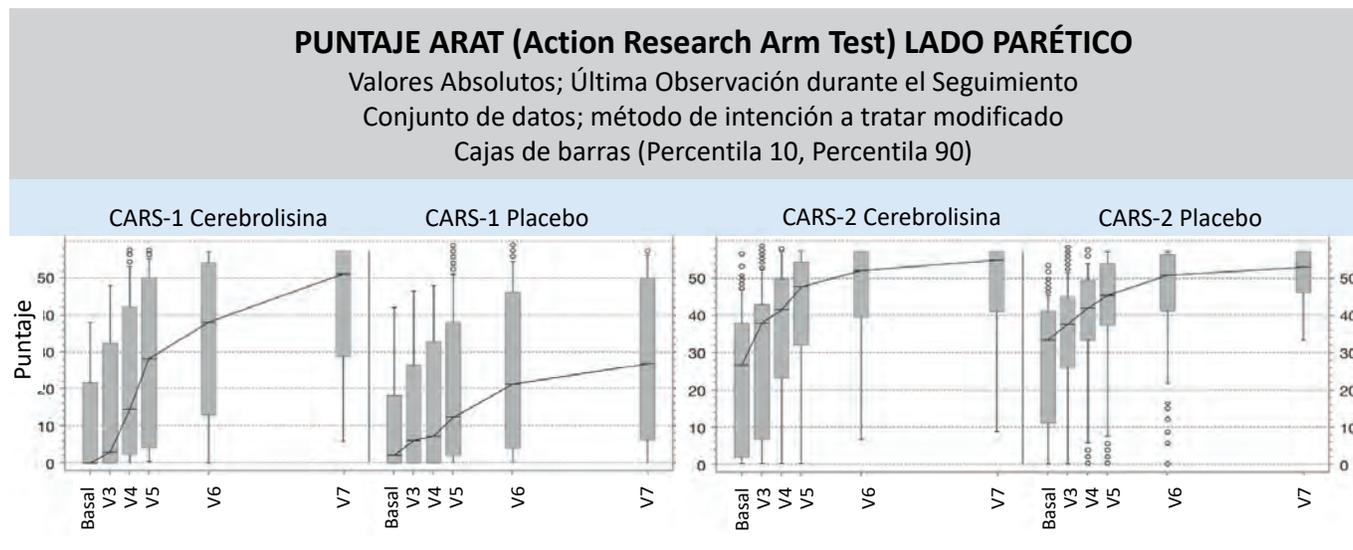


Figura 5. Estudios CARS-1 y CARS 2. Puntajes en la escala ARAT, utilizada para evaluar la función motora de la extremidad superior, en el curso del tiempo de las visitas de evaluación en pacientes que recibieron tratamiento con Cerebrolysin (30 mg/día por 21 días) o placebo en los ensayos clínicos controlados CARS (por sus siglas en inglés: *Cerebrolysin and Recovery After Stroke*). Se muestran a la izquierda los resultados del estudio CARS-1 y a la derecha los del estudio CARS-2. Modificado de Guekht. *J Neurol Sci.* 2015;357: e103.

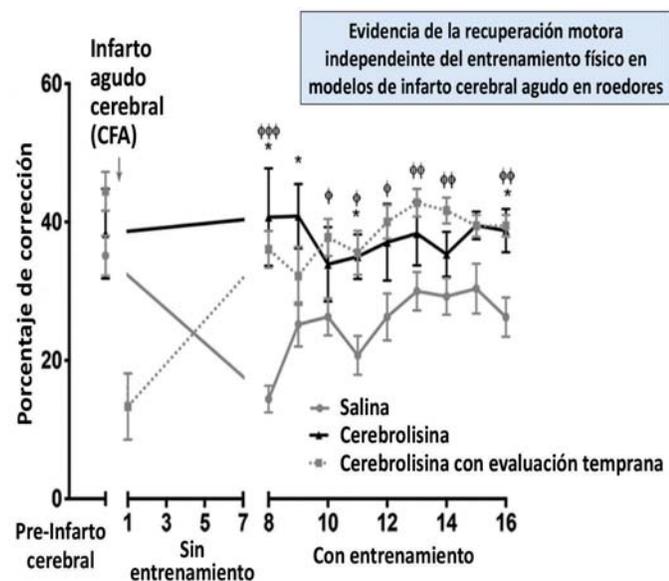
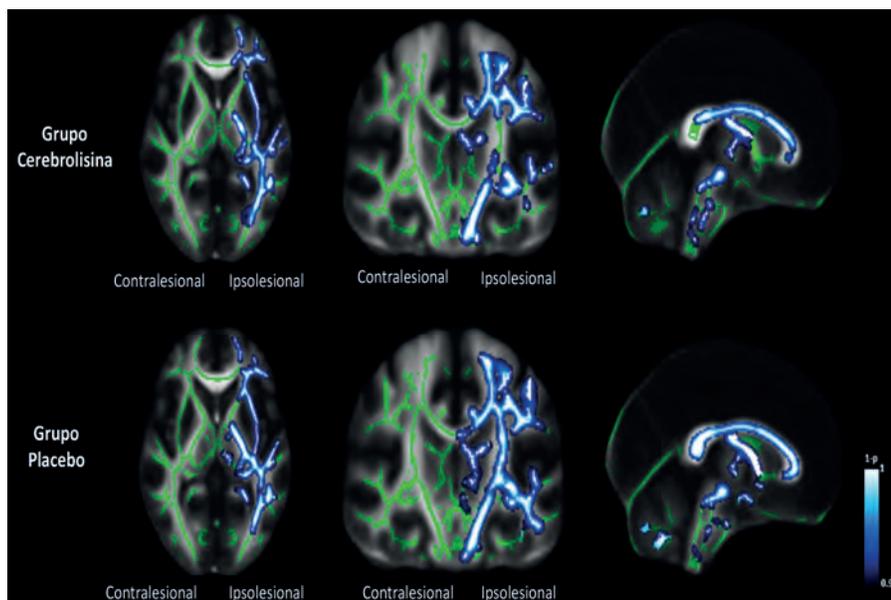


Figura 6. Efecto de Cerebrolysin sobre la tarea de prehensión en ratones sometidos a infarto cerebral del área caudal de extremidad anterior (CFA = caudal forelimb area). La administración de Cerebrolysin comenzando en el día 1 después del evento cerebrovascular llevó a recuperación de la función de prehensión independiente de la rehabilitación. En el análisis de ANOVA para el éxito en la prehensión para los ratones que iniciaron Cerebrolysin y entrenamiento físico el día 8 demostró que, comparado con la solución salina, el efecto era significativo a favor de Cerebrolysin y se mantuvo durante el resto del experimento: \*  $P < .05$ ;  $\phi P < .05$ ;  $\phi\phi P < .01$ ;  $\phi\phi\phi P < .001$ .

Recientemente, la eficacia de Cerebrolysin también se ha documentado mediante estudios de neuroimagen que evalúan la neuroplasticidad a través de resonancia magnética cerebral usando secuencias de tensor de la difusión y funcionales que incluyen redes de conectividad cerebral en estado de reposo.<sup>32,33</sup> En ensayos fase IV se evaluó la recuperación motora, adicional a la rehabilitación, durante la fase subaguda en pacientes con infarto cerebral con afectación motora moderada a severa, que recibieron Cerebrolysin versus placebo dentro de los primeros 7 días del inicio del evento cerebrovascular y durante 21 días. En total 110 pacientes con afectación motora grave medida por una prueba de FMA (*Fugl-Meyer Assessment*) con puntaje menor de 50, se aleatorizaron para recibir Cerebrolysin ( $n=59$ ) o placebo ( $n=51$ ) en un ensayo doble ciego, con evaluación basal, al término del tratamiento y a los 90 días.<sup>33</sup> Aunque el patrón de recuperación motora clínicamente fue similar durante los 21 días del curso del tratamiento, a partir de ese momento la recuperación motora fue significativamente mayor con Cerebrolysin en el lapso entre el término del tratamiento a los 21 días hasta los tres meses después del evento cerebrovascular en comparación con el grupo placebo. Esta mejoría se observó particularmente en las extremidades superiores y se correlacionó con una preservación más pronunciada de la red neuronal motora en los tractos de la sustancia blanca, de acuerdo con la medición de los cambios en la fracción de anisotropía y los resultados de la técnica de estadística espacial basada en tractos que permite el análisis automatizado de la integridad microestructural mostrando mejor conservación de la integridad de la sustancia blanca con Cerebrolysin (Fig. 7). Los autores



**Figura 7.** Cambios en los valores de anisotropía fraccional desde evaluación basal (T0) al día 90 (T2) utilizando la técnica de estadística espacial basada en tractos. Los resultados se presentan en vistas axial (izquierda), coronal (en medio) y sagital (derecha). Los vóxeles verdes representan los promedios del esqueleto (estructura) de la sustancia blanca de todos los pacientes. Los vóxeles azul-blancos representan anisotropía fraccional significativamente disminuida de los tractos de materia blanca en cada grupo c. *Modificado de Chang WH, et al. J Pers Med. 2021; 11:545.*

concluyen que Cerebrolysin tuvo una influencia positiva sobre la plasticidad de la red neuronal motora con el consecuente beneficio de la recuperación motora en pacientes con infarto cerebral que presentaron deterioro grave de la función motora.<sup>33</sup>

### Inclusión de Cerebrolysin en las Guías de Rehabilitación Motora del Miembro Superior en Pacientes con Infarto Cerebral Agudo

Cerebrolysin tiene el potencial de enriquecer las estrategias terapéuticas de los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Existe considerable evidencia experimental que muestra los efectos favorables de Cerebrolysin, que a través de sus efectos similares al factor neurotrópico promueve la neuroplasticidad y la neurogénesis endógena en el cerebro isquémico. Es decir, facilita la preservación de la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral, que clínicamente se manifiesta con una recuperación de la función motora, en particular en pacientes con eventos isquémicos más graves. El impacto de Cerebrolysin es principalmente en la fase de rehabilitación, aunque el tratamiento debe iniciarse tempranamente desde los primeros días del inicio del evento cerebrovascular.

En la última década se ha incrementado de manera significativa el número de ensayos clínicos controlados en la etapa subaguda temprana del infarto cerebral, dirigidos a la rehabilitación neurológica en particular a mejorar la discapacidad motora. Sin embargo, en una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta 2020 por Stinear y cols., en 14 de

15 estudios el resultado fue neutro sin diferencias significativas entre las maniobras o fármacos experimentales y los controles.<sup>34</sup> Las intervenciones experimentales incluyeron 4 de entrenamientos especiales de fisioterapia, 5 ensayos que utilizaron intervenciones tecnológicas (i.e, realidad virtual con videojuegos, tele rehabilitación y asistencia con robot), otros 4 relacionados con neuromodulación (estimulación epidural eléctrica, eléctrica faríngea y estimulación eléctrica transcranial repetitiva), y en los 3 estudios restantes se evaluaron intervenciones farmacológicas incluyendo la terapia con anticuerpos monoclonales, el tratamiento con carbidopa-levodopa y Cerebrolysin descrita en extenso en esta revisión.<sup>34</sup> El único ensayo positivo fue precisamente el estudio CARS a base de Cerebrolysin que mostró el beneficio sobre la rehabilitación motora en las extremidades superiores. El hecho de que sólo un ensayo clínico sea positivo refleja el desafío que representan el diseño de las intervenciones en los ensayos sobre neurorehabilitación en enfermedad vascular cerebral.<sup>35</sup>

Es importante señalar que los estudios sobre Cerebrolysin en la rehabilitación motora muestran homogeneidad en la tendencia favorable de los resultados y sobre todo consistentes en pacientes con déficit motor grave. Por consiguiente, la evidencia actualmente disponible indica que la administración de Cerebrolysin (en dosis diaria intravenosa de 30 mL diluidos en 70 mL solución salina, por 21 días) representa una oportunidad para una mejor recuperación motora en pacientes con infarto cerebral. Por estos motivos Cerebrolysin se ha incorporado en las recomendaciones de tratamiento farmacológico para apoyar la rehabilitación motora después del infarto cerebral, en las guías publicadas recientemente y descritas en el **cuadro 1**.

Cantú-Brito C, Arellano-Ramírez A, Hernández-Cruz MJ, y cols.

**Cuadro 1.** Mecanismos de acción de Cerebrolysin. Rehabilitación motora farmacológica en pacientes con infarto agudo cerebral

Guía	Año	Metodología	Recomendación	Información adicional
Academia Europea de Neurología (AEN) y por las Sociedades de Neurorehabilitación de la Federación Europea	2021	Sistema GRADE	Con base en evidencia de baja a alta calidad en desenlaces primarios y secundarios críticos, se recomienda el uso de cerebrolisina en pacientes con infarto cerebral de moderado a grave (NIHSS > 8 puntos)	Requiere aprobación por 4 comités (Grupo productor guías; panel científico; comité ética; consejo científico que incluye revisores externos a AEN) y por el consejo revista European J Neurology
Guía Austriaca de Neurorehabilitación	2018	Clases de Recomendación y Niveles de Evidencia	Con base en evidencia B (Moderada), se recomienda el uso de cerebrolisina con Clase 2 (Moderada) para mejorar la rehabilitación de la extremidad superior en pacientes con infarto cerebral	
Sociedad Alemana de Rehabilitación (Guía S3)	2020	Sistema GRADE	Con base en evidencia 1b con evaluación del efecto de moderada calidad, el uso de cerebrolisina se debe recomendarr (grado B) en pacientes con infarto cerebral agudo con afección relevante del miembro superior	
Stroke Rehabilitation Clinician Handbook de Canadá	2020	Niveles de Evidencia	Con base en Nivel de Evidencia 1A se recomienda el uso de cerebrolisina para mejorar la función del miembro superior	Publicado en línea en “Revisión Basada en Evidencia de Rehabilitación de Enfermedad Cerebrovascular” (www.ebrsr.com)

Modificado de Fiani B, et al. *Neurol Sci.* 202; 42:1345–1353.

## CONCLUSIONES

El evento cerebrovascular es una de las principales causas de muertes y discapacidad a nivel mundial, las secuelas asociadas no sólo repercuten en la calidad de vida del paciente, sino también tienen impacto negativo en la sociedad y economía, motivo por el cual se ha hecho hincapié en mejorar el tratamiento, el cual siendo correcto y oportuno brinda limitación del daño neurológico, por otra parte la rehabilitación temprana y prolongada ayuda a la mejora de la recuperación funcional. No obstante, se siguen estudiando nuevos tratamientos, la combinación de la rehabilitación física con fármacos neuroreparadores es un enfoque terapéutico novedoso, construyendo el concepto de “reforzadores de la recuperación”, en relación con esto, el Cerebrolysin tiene efectos favorables en la recuperación de la función motora, al facilitar la preservación de la integridad de la red motora durante el proceso de reorganización neuronal después del infarto cerebral, teniendo un impacto positivo en la calidad de vida. Si bien es cierto que los avances con respecto a las terapias posteriores a un EVC han sido favorables, aún es posible mejorar, desarrollando nuevas investigaciones sobre tratamientos, implementar estrategias de prevención en la población, así como procurar el tratamiento durante el proceso agudo y mantener un seguimiento multidisciplinario.

## REFERENCIAS

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol.* 2019;18(7). doi:10.1016/S1474-4422(19)30068-7.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke.* 2022;17(1). doi:10.1177/17474930211065917.
- Cruz-Góngora VD la, Chiquete E, Gómez-Dantés H, Cahuana-Hurtado L, Cantú-Brito C. Trends in the burden of stroke in Mexico: A national and subnational analysis of the global burden of disease 1990–2019. *The Lancet Regional Health - Americas.* 2022;10. doi:10.1016/j.lana.2022.100204.
- Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019;18(5). doi:10.1016/S1474-4422(19)30030-4.
- Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10. doi:10.2147/NDT.S75304.

8. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;395(10227). doi:10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
9. Russo C, Veronelli L, Casati C, et al. Explicit motor sequence learning after stroke: a neuropsychological study. *Exp Brain Res*. 2021;239(7). doi:10.1007/s00221-021-06141-5.
10. Whitehead S, Baalbergen E. Post-stroke rehabilitation. *South African Medical Journal*. 2019;109(2). doi:10.7196/SAMJ.2019.v109i2.00011.
11. van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. *Ann Neurol*. 2020;87(3). doi:10.1002/ana.25679.
12. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer Assessment of Motor Recovery after Stroke: A Critical Review of Its Measurement Properties. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002;16(3). doi:10.1177/154596802401105171.
13. Bliźniewska-Kowalska K, Łukasik M, Gałeczki P. Cerebrolysin – mechanism of action and application in psychiatry and neurology. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*. 2019;35(1). doi:10.33450/fpn.2019.03.002.
14. Fiani B, Covarrubias C, Wong A, et al. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: review of the literature and outcomes. *Neurological Sciences*. 2021;42(4):1345-1353. doi:10.1007/s10072-021-05089-2.
15. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates Cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013;44(7). doi:10.1161/STROKEAHA.111.000831
16. Hong Z, Moessler H, Bornstein N, Brainin M, Heiss WD. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of cerebrolysin in patients with Acute ischaemic Stroke in Asia - CASTA. *International Journal of Stroke*. 2009;4(5). doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00340.x.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12). doi:10.1161/STR.0000000000000211.
18. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8). doi:10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
19. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: A randomised controlled trial. *J Neural Transm*. 2005;112(3). doi:10.1007/s00702-004-0248-2.
20. Moessler H. Efficacy and Safety of Cerebrolysin Treatment in Early Recovery after Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Clinical Trial. Vol 10.
21. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CHV. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(7). doi:10.1002/14651858.CD007026.pub6.
22. Muresanu DF, Strliciu S, Stan A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs*. 2019;33(9). doi:10.1007/s40263-019-00663-x.
23. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial. *J Med Life*. 2017;10(3).
24. Zhang C, Chopp M, Cui Y, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*. 2010;88(15). doi:10.1002/jnr.22495
25. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8). doi:10.1080/14737175.2018.1500459.
26. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47(1). doi:10.1161/STROKEAHA.115.009416.
27. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International Journal of Rehabilitation Research*. 1981;4(4). doi:10.1097/00004356-198112000-00001.
28. Goodglass, H., & Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders* (2nd edition). In: Boston Diagnostic Aphasia Examination Booklet. ; 1983.
29. Guekht A, Heiss D, Gusev E, Vester J, Doppler E, Muresanu D. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J Neurol Sci*. 2015;357. doi:10.1016/j.jns.2015.08.336.
30. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurological Sciences*. 2017;38(10). doi:10.1007/s10072-017-3037-z.
31. DeBoer SR, Hubbard R, Mersha M, Pinilla Monsalve G, Winter S, Zeiler SR. Enhanced Spontaneous Motor Recovery After Stroke in Mice Treated With Cerebrolysin. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(6). doi:10.1177/15459683211000734.
32. Chang WH, Park C hyun, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12883-016-0553-z.
33. Chang WH, Lee J, Shin Y Il, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits. *J Pers Med*. 2021;11(6). doi:10.3390/jpm11060545.
34. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020;19(4). doi:10.1016/S1474-4422(19)30415-6.
35. Erratum: Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association (*Stroke* (2016) 47 (e98-e169) DOI: 10.1161/STR.0000000000000098). *Stroke*. 2017;48(12). doi:10.1161/STR.0000000000000156.



## Artículos de investigación y originales



# Delta cloro como predictor de mortalidad en estado de choque

## *Delta chlorine as a predictor of mortality in shock*

**Franklin Ríos-Jaimes, \* Neftalí Anaíd Vara-Salgado, \*\* Enrique Villarreal-Ríos\*\*\***

**Citar como:** Ríos-Jaimes F, Vara-Salgado NA, Villarreal-Ríos E. Delta cloro como predictor de mortalidad en estado de choque. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):22-26.

### RESUMEN

**Introducción.** El choque es una entidad que amerita tratamiento agresivo, los cristaloides son una opción, no obstante, pueden generar efectos adversos como la hipercloremia que se ha relacionado con mayor mortalidad.

**Objetivo.** Determinar el  $\Delta\text{Cl}^-$  como predictor de mortalidad en pacientes con choque tratados con reanimación hídrica en el servicio de urgencias.

**Material y métodos.** Cohorte retrospectiva en expedientes de pacientes con choque tratados con cristaloides en urgencias. Grupo expuesto,  $\Delta\text{Cl}^-$  de 4 o más mEq/L a las 24 h, y grupo no expuesto,  $\Delta\text{Cl}^-$  menor a 4 mEq/L a las 24 h. El  $\Delta\text{Cl}^-$  se determinó con la diferencia de  $\text{Cl}^-$  sérico al ingreso, y a las 24 h. El motivo de egreso se identificó como defunción o mejoría. El análisis incluyó prueba de mann-whitney,  $\chi^2$ , riesgo relativo e intervalo de confianza para riesgo relativo.

**Resultados.** En choque séptico en el grupo de  $\Delta\text{Cl}^-$  de 4 o más mEq/L a las 24 h la mortalidad fue 57.7% y en el grupo  $\Delta\text{Cl}^-$  menor a 4 mEq/L a las 24 h la mortalidad fue 13.0%, ( $\chi^2=10.46$ ,  $p=0.001$ ). Por cada 4.24 pacientes con  $\Delta\text{Cl}^-$  de 4 o más mEq/L que mueren, existe un paciente con  $\Delta\text{Cl}^-$  menor a 4 mEq/L que también muere, (RR=4.24 (IC 95%; 1.46-13.33)).  $\Delta\text{Cl}^-$  no se identificó como predictor de mortalidad en choque hipovolémico no hemorrágico ( $\chi^2=0.56$ ,  $p=0.453$ ), ni en choque hipovolémico hemorrágico ( $\chi^2=0.03$ ,  $p=0.849$ ).

**Conclusión.**  $\Delta\text{Cl}^-$  es predictor de mortalidad en choque séptico, pero no en choque hipovolémico.

**Palabras clave.** Delta cloro, choque, mortalidad.

### ABSTRACT

**Introduction.** Shock is an entity that requires aggressive treatment, crystalloids are an option, however, they can cause adverse effects such as hyperchloremia, which has been associated with increased mortality.

**Objective.** To determine  $\Delta\text{Cl}^-$  as a predictor of mortality in patients with shock treated with fluid resuscitation in the emergency department.

**Material and methods.** Retrospective cohort in records of patients with shock treated with crystalloids in the emergency room. Exposed group,  $\Delta\text{Cl}^-$  of 4 or more mEq/L at 24 h, and unexposed group,  $\Delta\text{Cl}^-$  less than 4 mEq/L at 24 h.  $\Delta\text{Cl}^-$  was determined with the difference in serum  $\text{Cl}^-$  at admission and at 24 h. The reason for discharge was identified as death or improvement. The analysis included the Mann-Whitney test,  $\chi^2$ , relative risk and confidence interval for relative risk.

**Results.** In septic shock, in the group with  $\Delta\text{Cl}^-$  of 4 or more mEq/L at 24 h, mortality was 57.7% and in the group with  $\Delta\text{Cl}^-$  less than 4 mEq/L at 24 h, mortality was 13.0%, ( $\chi^2=10.46$ ,  $p=0.001$ ). For every 4.24 patients with  $\Delta\text{Cl}^-$  of 4 or more mEq/L who die, there is one patient with  $\Delta\text{Cl}^-$  less than 4 mEq/L who also dies (RR=4.24 (95% CI; 1.46-13.33)).  $\Delta\text{Cl}^-$  was not identified as a predictor of mortality in nonhemorrhagic hypovolemic shock ( $\chi^2=0.56$ ,  $p=0.453$ ), nor in hemorrhagic hypovolemic shock ( $\chi^2=0.03$ ,  $p=0.849$ ).

**Conclusion.**  $\Delta\text{Cl}^-$  is a predictor of mortality in septic shock, but not in hypovolemic shock.

**Key words.** Delta chlorine, shock, mortality.

## INTRODUCCIÓN

El cloro es el anión más abundante en el espacio extracelular, constituye aproximadamente un tercio de la tonicidad y tiene funciones muy importantes en el organismo, entre ellas el

equilibrio ácido base, actividad muscular, inmunomodulación y ósmosis;<sup>1</sup> también forma parte de las soluciones cristaloides que están compuestas por agua, electrolitos y/o azúcar.<sup>2</sup>

En la actualidad, el empleo de estas soluciones se ha incorporado en los protocolos de reanimación del paciente

\* Servicio de Urgencias, Hospital General Regional N° 1, Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* Servicio de Urgencias, Hospital General de Zona N° 1, Aguascalientes, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\* Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

grave, y el choque no es la excepción, en torno a éste, el pilar terapéutico inicial es el soporte a la circulación con administración de cristaloides para restablecer el volumen intravascular. La cantidad y velocidad de infusión está determinada por el criterio clínico del médico de urgencias en función al tipo de choque, y los resultados parecen consolidar este tipo de tratamiento.<sup>3-6</sup>

Sin embargo, como toda intervención terapéutica, no es inocua y tiene efectos adversos desde leves hasta fatales, entonces, la predicción de ocurrencia es una actividad inherente a la práctica clínica, en particular en el estado de choque, los predictores de mortalidad incluyen el índice de choque, la diferencia veno-arterial de dióxido de carbono, el lactato, entre otras.<sup>7-10</sup>

El delta cloro ( $\Delta\text{Cl}$ -), denominado así a la diferencia entre el cloro sérico de ingreso y el cloro sérico medido a las 24 horas, también se ha señalado como predictor de mortalidad en pacientes reanimados con cristaloides, en estado de choque se ha documentado que valores de  $\Delta\text{Cl}$ - iguales o mayores a 4 mEq/L se asocia con mayor probabilidad de morir.<sup>11</sup>

En este contexto el objetivo del artículo fue determinar el  $\Delta\text{Cl}$ - como predictor de mortalidad en pacientes con choque tratados con reanimación hídrica en el servicio de urgencias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva en expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de choque atendidos en el servicio de urgencias con reanimación hídrica, la atención se proporcionó en un hospital público en la Ciudad de Querétaro, México de enero del 2019 a diciembre del 2019.

Se identificaron tres tipos de choque: séptico, hipovolémico no hemorrágico (HNN) e hipovolémico hemorrágico (HH), cada tipo de choque se analizó de manera independiente.

A las 24 horas de ingreso al servicio de urgencias se midió el  $\Delta\text{Cl}$ - y para cada tipo de choque se formaron dos grupos de comparación, expedientes de pacientes con  $\Delta\text{Cl}$ - de 4 o más mEq/L, y expedientes con  $\Delta\text{Cl}$ - menor a 4 mEq/L.

Se incluyeron expedientes de pacientes con edad entre 18 a 80, que contaran con información de laboratorio para calcular el  $\Delta\text{Cl}$ - (cloro sérico de ingreso y cloro sérico a las 24 horas de ingreso); se excluyeron expedientes clínicos con diagnóstico distinto al estado de choque; y se eliminaron aquellos con datos incompletos.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para dos grupos, con nivel de confianza de 95% para una zona de rechazo de la hipótesis nula ( $Z_{\alpha}=1.64$ ), poder de la prueba de 80% ( $Z_{\beta}=0.84$ ), asumiendo que, en choque séptico, en el grupo con  $\Delta\text{Cl}$ - de 4 o más mEq/L

la mortalidad al egreso hospitalario fue 60% ( $P_0=0.60$ ) y en el grupo con  $\Delta\text{Cl}$ - menor de 4 mEq/L la mortalidad fue 10% ( $P_1=0.10$ ). El tamaño calculado correspondió a 9 historias clínicas por grupo ( $n=9$ ), no obstante, se trabajó con 26 en el grupo con  $\Delta\text{Cl}$ - de 4 o más mEq/L y 23 en el grupo de  $\Delta\text{Cl}$ - menor de 4 mEq/L.

No se utilizó técnica muestral porque se trabajó con todo el universo existente, empleando como marco muestral el listado de expedientes clínicos con diagnóstico de choque.

Se estudiaron las variables edad, género, días de estancia hospitalaria, presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica), cloro al ingreso, cloro a las 24 horas y tipo de choque. El  $\Delta\text{Cl}$ - se determinó con la diferencia entre el cloro sérico de ingreso y el cloro sérico a las 24 horas, el resultado se integró en dos grupos, el grupo con  $\Delta\text{Cl}$ - igual o mayor a 4 o más mEq/L y el grupo con  $\Delta\text{Cl}$ - menor a 4 mEq/L. El motivo de egreso hospitalario se identificó como defunción o mejoría.

El análisis estadístico incluyó porcentajes, promedios, desviación estándar, prueba de mann-whitney, prueba de chi cuadrada, riesgo relativo e intervalo de confianza para riesgo relativo.

El protocolo se registró ante el Comité de Ética e Investigación de la institución, después de ser aprobado, se revisó que los expedientes cumplieran con los criterios de inclusión y se creó la base de datos.

## RESULTADOS

En los tres tipos de choque al comparar edad, días de estancia hospitalaria, cloro al ingreso, sexo y presencia de comorbilidades, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos  $\Delta\text{Cl}$ - 4 o más mEq/L y  $\Delta\text{Cl}$ - menor a 4 mEq/L. En choque séptico, se identificó diferencia en los valores de cloro a las 24 horas, en el grupo  $\Delta\text{Cl}$ - 4 o más mEq/L el cloro a las 24 horas fue  $112.92\pm 6.99$  mEq/L y en el grupo  $\Delta\text{Cl}$ - menor a 4 mEq/L el cloro a las 24 horas fue  $106.39\pm 8.87$  mEq/L ( $p=0.005$ ). En este mismo tipo de choque en el primer grupo los días de estancia hospitalaria fueron 7.00 y en el segundo grupo fueron 7.08 días ( $p=0.968$ ). En el **cuadro 1** se presenta la información para el choque hipovolémico no hemorrágico y para el choque hipovolémico hemorrágico.

La prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica estadísticamente es igual en el grupo de  $\Delta\text{Cl}$ - 4 o más mEq/L y en el grupo  $\Delta\text{Cl}$ - menor a 4 mEq/L en los tres tipos de choque.

En choque séptico, en el grupo  $\Delta\text{Cl}$ - 4 o más mEq/L la prevalencia de diabetes mellitus es 50.0% y en el grupo  $\Delta\text{Cl}$ - menor a 4 mEq/L la prevalencia de diabetes mellitus es 65.2% ( $p=0.283$ ). En el **cuadro 2** se presenta la información por tipo de choque para cada enfermedad crónica.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes, en general, por grupos de comparación y por tipo de choque

Característica	ΔCl-			Mann Whitney Chi²	p
	General	4 o más mEq/L	Menos de 4 mEq/L		
<b>Choque Séptico</b>					
Edad (años)	65.96±17.12	65.58±17.10	66.39±17.52	0.14	0.888
Estancia hospitalaria (días)	7.04±3.27	7.00±3.00	7.08±3.61	0.04	0.968
Cloro al ingreso (mEq/L)	103.22±8.66	101.50±7.69	105.17±9.43	1.61	0.106
Cloro a las 24 horas (mEq/L)	109.85±8.50	112.92±6.99	106.39±8.87	2.83	0.005
Sexo (masculino)	55.1%	50.0%	60.9%	0.58	0.445
Comorbilidad (sí)	22.4%	23.1%	21.7%	0.01	0.911
<b>Choque Hipovolémico No Hemorrágico</b>					
Edad (años)	59.24±15.31	56.50±20.99	61.67±8.33	0.38	0.70
Estancia hospitalaria (días)	5.70±3.11	6.50±3.29	5.00±2.95	1.07	0.285
Cloro al ingreso (mEq/L)	100.58±8.40	96.25±7.83	104.44±7.21	1.79	0.073
Cloro a las 24 horas (mEq/L)	105.58±6.13	108.87±6.01	102.66±4.82	1.55	0.120
Sexo (masculino)	58.8%	37.5%	77.8%	2.83	0.09
Comorbilidad (Si)	35.3%	37.5%	33.3%	0.03	0.858
<b>Choque Hipovolémico Hemorrágico</b>					
Edad (años)	60.75±12.78	57.86±13.54	63.00±12.48	0.38	0.70
Estancia hospitalaria (días)	7.21±4.28	7.85±4.81	6.55±4.03	1.07	0.285
Cloro al ingreso (mEq/L)	103.87±7.91	100.00±8.81	106.88±5.98	1.79	0.073
Cloro a las 24 horas (mEq/L)	108.06±6.52	109.28±6.96	107.11±6.41	1.55	0.120
Sexo (masculino)	62.5%	71.4%	55.6%	0.42	0.515
Comorbilidad (sí)	31.3%	28.6%	33.3%	0.04	0.838

Edad, estancia hospitalaria, cloro al ingreso y cloro a las 24 horas se expresan en promedios y desviación estándar. Se analizan con prueba de Mann-Whitney sexo y comorbilidades se expresan en porcentajes y se analizan con prueba de Chi²

Choqueséptico 4 o más mEq/L (n=26), menos de 4 mEq/L (n=23)

Choquehipovolémico no hemorrágico 4 o más mEq/L (n=9), menos de 4 mEq/L (n=8)

Choquehipovolémico hemorrágico 4 o más mEq/L (n=6), menos de 4 mEq/L (n=8)

El ΔCl- 4 o más mEq/L se identifica como factor de riesgo para defunción en choque séptico (p=0.001), por cada 4.24 pacientes con ΔCl- de 4 o más mEq/L que mueren existe un paciente con ΔCl- menor a 4 mEq/L que también muere. En choque hipovolémico no hemorrágico (p=0.453) y choque hipovolémico hemorrágico no existe asociación (p=0.849). En el **cuadro 3** se presenta la información.

### Discusión

El estado de choque es resultado de la falla en la microcirculación que condiciona desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, condición que genera alteración bioquímica a nivel celular que debe ser tratada oportuna y enérgicamente.<sup>12</sup> Los detonantes incluyen entre otros la disfunción microvascular, la disminución del volumen sanguíneo, la disminución de las resistencias vasculares periféricas, la obstrucción al flujo sanguíneo y la incapacidad

del corazón, en consecuencia el pilar de tratamiento en la reanimación son las soluciones cristaloides.<sup>12-15</sup>

En ese contexto la predicción del desenlace es una actividad cotidiana de la práctica clínica en la que se busca identificar la probabilidad de ocurrencia del desenlace, pero más allá de ello, identificar la probabilidad se convierte en un dato de alerta para que el clínico intensifique las acciones que le permitan revertir o disminuir la probabilidad de ocurrencia del evento, en el caso del choque, la defunción.<sup>16</sup>

Los datos aquí presentados identifican al ΔCl- como predictor de desenlace fatal en choque séptico, postulado también descrito por otros autores.<sup>11,17-19</sup>

Al respecto, se conoce el efecto de la hipercloremia en la disfunción orgánica, específicamente en riñón, favoreciendo acidosis metabólica y disminución de la perfusión a nivel cortical, secundaria a vasoconstricción de la arteriola aferente que condiciona o exacerba la lesión renal y aumenta per se la morbimortalidad.<sup>20-21</sup>

**Cuadro 2.** Prevalencia de comorbilidades en pacientes con  $\Delta\text{Cl}^-$  4 o más mEq/L y en el grupo  $\Delta\text{Cl}^-$  menor a 4 mEq/L atendidos en urgencias con reanimación hídrica por choque

Presencia	$\Delta\text{Cl}^-$		Chi <sup>2</sup>	p	$\Delta\text{Cl}^-$		Chi <sup>2</sup>	p	$\Delta\text{Cl}^-$		Chi <sup>2</sup>	p
	4 o más mEq/L	Menos de 4 mEq/L			4 o más mEq/L	Menos de 4 mEq/L			4 o más mEq/L	Menos de 4 mEq/L		
<b>Choque Séptico</b>												
	Diabetes Mellitus				Hipertensión Arterial Sistémica				Enfermedad Renal Crónica			
Sí	50.0	65.2	1.15	0.283	53.8	73.9	2.11	0.146	7.7	4.3	0.23	0.626
No	50.0	34.8			46.2	26.1			92.3	95.7		
<b>Choque Hipovolémico No Hemorrágico</b>												
	Diabetes Mellitus				Hipertensión Arterial Sistémica				Enfermedad Renal Crónica			
Sí	62.5	55.6	0.08	0.77	50.0	55.6	0.05	0.819	12.5	22.2	0.27	0.600
No	50.0	34.8			46.2	26.1			87.5	77.8		
<b>Choque Hipovolémico Hemorrágico</b>												
	Diabetes Mellitus				Hipertensión Arterial Sistémica				Enfermedad Renal Crónica			
Sí	28.6	22.2	0.08	0.771	42.9	55.6	0.25	0.614	14.3	0.0	1.37	0.242
No	71.4	77.8			57.1	44.4			85.7	100.0		

Choque séptico 4 o más mEq/L (n=26), menos de 4 mEq/L (n=23)

Choque hipovolémico no hemorrágico 4 o más mEq/L (n=9), menos de 4 mEq/L (n=8)

Choque hipovolémico hemorrágico 4 o más mEq/L (n=6), menos de 4 mEq/L (n=8).

**Cuadro 3.** Prevalencia de defunción en pacientes con  $\Delta\text{Cl}^-$  de 4 o más mEq/L y en el grupo con  $\Delta\text{Cl}^-$  menor a 4 mEq/L atendidos en urgencias con reanimación hídrica por choque

Defunción	$\Delta\text{Cl}^-$		Chi <sup>2</sup>	p	RR	IC 95%	
	4 o más mEq/L	Menos de 4 mEq/L				Inferior	Superior
<b>Choque Séptico</b>							
Sí	57.7	13.0	10.46	0.001	4.24	1.46	13.33
No	42.3	87.0					
<b>Choque Hipovolémico No Hemorrágico</b>							
Sí	25.0	11.1	0.56	0.453	2.25	0.24	20.4
No	75.0	88.9					
<b>Choque Hipovolémico Hemorrágico</b>							
Sí	14.3	11.1	0.03	0.849	1.28	0.09	17.24
No	85.7	88.9					

Choque séptico 4 o más mEq/L (n=26), menos de 4 mEq/L (n=23)

Choque hipovolémico no hemorrágico 4 o más mEq/L (n=9), menos de 4 mEq/L (n=8)

Choque hipovolémico hemorrágico 4 o más mEq/L (n=6), menos de 4 mEq/L (n=8).

Si bien  $\Delta\text{Cl}^-$  es predictor de mortalidad en choque séptico, estadísticamente no se demostró esta misma condición para choque hipovolémico no hemorrágico, ni para choque hipovolémico hemorrágico. Probablemente en el choque hipovolémico no hemorrágico el tamaño de

muestra pequeño sea la explicación, porque la diferencia porcentual de mortalidad es de 14 puntos, sin embargo, no se puede concluir; para ello se requiere otra investigación. En relación con el choque hipovolémico hemorrágico es difícil atreverse a señalar que con un tamaño de muestra

mayor se pueda identificar el  $\Delta$ Cl- como predictor de mortalidad, en este caso la diferencia de mortalidad en los grupos es de 3 puntos porcentuales.

## CONCLUSIÓN

El  $\Delta$ Cl- es predictor de mortalidad en choque séptico, en choque hipovolémico no hemorrágico y en choque hipovolémico hemorrágico no se demostró.

## REFERENCIAS

1. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 12th ed. Barcelona, España; 2011.
2. Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, et al. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Medicina Intensiva*, 2015; 39(5):303–15.
3. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Choque. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2018; 9.
4. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid Saline Infusion Produces Hyperchloremic Acidosis in Patients Undergoing Gynecologic Surgery. *Anesthesiology*, 1999;90(5):1265–70.
5. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manillo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Critical Care Medicine*, 2015;43(9):1938–44.
6. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA*, 2012;308(15):1566.
7. Charry JD, Bermeo JM, Montoya Kevin F, Calle-Toro JS, Núñez LR, Poveda G. Índice de choque como factor predictor de mortalidad en el paciente con trauma penetrante de tórax. *Rev Colomb Cir*, 2015; 30(1):24-28. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2011-75822015000100004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822015000100004&lng=en).
8. Lavadenz Cuentas LA, Pérez Chacón ME, Corrales Vargas V, Winder-Aguilar HR. Diferencia veno-arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en pacientes en estado de choque, en Terapia Intensiva del Hospital Viedma, junio 2013-enero 2014. *Rev Cient Cienc Méd*, 2014; 17(2):14-18. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332014000200004&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000200004&lng=es).
9. Jasso-Contreras G, González-Velázquez F, Bello-Aguilar L, et al. Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic choque. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(3):316-321.
10. Ocelotl Pérez R, Valle Ramírez J, De Jesús Balcazar D, Cortés Munguía JA, Herrera Morales BE, Mendoza Rodríguez M. Delta de CO2 como factor de riesgo de muerte en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*, 2016;30(1):30-42
11. Martínez M, Sánchez J, Peniche K, Martínez E, Gutiérrez Á, Calyeca M. Delta de cloro ( $\Delta$ Cl-) sérico como pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 2019;33:66–72.
12. Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory choque and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 2014;40(12):1795–815.
13. Vincent J-L, de Backer D. Circulatory Choque. *New England Journal of Medicine*, 2013;369(18):1726–34.
14. Landry D, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory choque. *The New England Journal of Medicine*, 2001;345(8):588–95.
15. Cannon JW. Hemorrhagic Choque. *New England Journal of Medicine*, 2018;378(4):370–9.
16. Miranda G. La atención de urgencias: ¿Una cadena de vida? *Archivos de Medicina de Urgencias de México*, 2012;4(3):93–5.
17. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis\*. *Critical Care Medicine*, 2007;35(10):2390–4.
18. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney International*, 2014;86(6):1096–105.
19. Song K, Yang T, Gao W. Association of hyperchloremia with all-cause mortality in patients admitted to the surgical intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiology*, 2022;22(1):14.
20. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA*, 2012;308(15):1566.
21. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers. *Annals of Surgery*, 2012;256(1):18–24.

# RESUCITADORES

Flexicare ofrece una gama completa de bolsas de reanimación de silicona reutilizables en tres tamaños: para adultos, niños y neonatos. Todos los productos se suministran con máscara, bolsa reservorio y tubo de oxígeno Star Lumen, listos para emplearse.



## REUSABLES



*Calidad. Confiabilidad. Practicidad.*



[hola@kezelmedica.com](mailto:hola@kezelmedica.com)  
@Kezelmedica  
(55) 5119-5447

 **Kezelmedica**  
CALIDAD TOTAL

# Compresión activa

- El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el embolismo pulmonar (EP), es una afección potencialmente mortal que puede suponer una carga económica significativa para el área de terapia intensiva
- El sistema de compresión activa es la forma segura, cómoda y flexible de administrar el tratamiento de prevención del TEV
- Que el paciente sienta la comodidad de las prendas de prevención del TEV sirve para mejorar el tiempo de uso, lo que está relacionado con la reducción de las tasas de eventos de TEV.



# EWS

- La capacidad de monitorizar de forma continua los pacientes activos en hospitalización de forma fiable, y ahorrar tiempo a los médicos con la documentación de medidas fisiológicas importantes en registros médicos electrónicos, permite al personal médico dedicar más tiempo a la atención de los pacientes.
- El Early Warning Score (EWS) lo inicia el médico y se calcula automáticamente
- Los marcadores contribuyentes EWS se calculan mediante los valores medidos y la entrada de datos del médico y, a continuación, se combinan en un EWS acumulado
- Contar con oximetría de pulso con tecnología avanzada como parte de una estrategia de administración de alarmas completa reduce los eventos de rescate en un 65 % y las transferencias a la unidad de cuidados intensivos en un 48 %





## Artículos de investigación y originales



# Experiencia en el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pacientes obstétricas en los servicios de Terapia Intensiva y Observación Respiratoria del Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN La Raza

*Experience in the clinical picture, diagnosis and treatment of COVID-19 in obstetric patients in the Intensive Care and Respiratory Observation services of the Hospital Gynecology and Obstetrics N° 3 CMN La Raza*

**Francisco Alonso Díaz-Aguilar,\* Zulma Luvia Martínez-Campos,\*\* Francisco Javier Cruz-Martínez,\*\*\*  
Silvia Acened Arredondo-Andrade,\*\*\* Fabián Guadalupe Chablé-Chan,<sup>§</sup> Talina Ramírez Caro<sup>§§</sup>**

**Citar como:** Díaz-Aguilar FA, Martínez-Campos ZL, Cruz-Martínez FJ, Arredondo-Andrade SA, Chablé-Chan FG, Ramírez Caro T. Experiencia en el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pacientes obstétricas en los servicios de Terapia Intensiva y Observación Respiratoria del Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 CMN La Raza. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):29-36.

## RESUMEN

Durante la pandemia por el virus SARS-CoV-2, las embarazadas son un grupo vulnerable a complicaciones durante toda la gestación, parto y el puerperio. Existen aspectos de la gestación que deben tenerse en cuenta con el diagnóstico y manejo del COVID-19.

**Objetivo.** Describir la experiencia en el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pacientes obstétricas, en los servicios de Terapia intensiva y observación respiratoria del hospital de Gineco Obstetricia N° 3 CMN La Raza

**Material y métodos.** Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico, donde se revisaron los expedientes de las pacientes admitidas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y servicio de observación respiratoria.

**Resultados.** Las complicaciones que se reportaron fueron el 12.7% con preeclampsia con criterios de severidad, el 10.9% cursaron con oligohidramnios, el 7.3%, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), neumonía el 1.8%, neumotórax el 1.8%, pacientes con sepsis 1.8% y edema pulmonar agudo el 3.6%

**Conclusión.** La evaluación clínica, la anamnesis y adecuada interpretación de las pruebas auxiliares de diagnóstico, deben de ser factores a considerar por el profesional de la salud para llegar a un adecuado diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en población especial obstétrica.

**Palabras clave.** Embarazo, Covid-19, pacientes obstétricas.

## ABSTRACT

During the SARS-CoV-2 virus pandemic, pregnant women are a group vulnerable to complications throughout pregnancy, childbirth and the puerperium. There are aspects of pregnancy that must be taken into account with the diagnosis and management of COVID-19.

**Objective.** To describe the experience in the clinical picture, diagnosis and treatment of COVID-19 in obstetric patients, in the Intensive Care and respiratory observation services of the Hospital de Gineco Obstetricia N° 3 CMN La Raza.

**Material and methods.** Observational, cross-sectional, retrospective, descriptive and analytical study, where the records of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) and respiratory observation service were reviewed

**Results.** The complications that were reported were 12.7% with preeclampsia with severity criteria, 10.9% with oligohydramnios, acute respiratory distress syndrome (ARDS) 7.3%, pneumonia 1.8%, pneumothorax 1.8%, patients with sepsis 1.8% and acute pulmonary edema 3.6%.

**Conclusion.** The clinical evaluation, the anamnesis and adequate interpretation of the auxiliary diagnostic tests must be factors to be considered by the health professional to arrive at an adequate diagnosis and treatment of this disease in the special obstetric population.

**Key words.** Pregnancy, Covid-19, obstetric patients.

\* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos adultos Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia N° 3 Centro Médico Nacional (CMN) "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México.

\*\* Médico Residente de 4to año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia, CMN "La Raza".

\*\*\* Médico Adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, CMN "La Raza".

§ Médico Adscrito del Servicio de Urgencias Adultos, Hospital General CMN "La Raza".

§§ Médico adscrito de ginecología y obstetricia CMNR.

## INTRODUCCIÓN

Ante la falta de conocimiento sobre los desdoblamientos del SARS-CoV-2 en la gestación, se observó inicialmente que el número de embarazadas infectadas era menor que el de la población en general, pero cuando se infectaron eran más vulnerables a las manifestaciones más agresivas de la enfermedad.<sup>1</sup>

Por otro lado, se conoce que las mujeres embarazadas experimentan cambios inmunológicos y fisiológicos que pueden hacerlas más susceptibles a las infecciones respiratorias virales, incluida por COVID-19.<sup>2</sup>

- **Efectos y cuadro clínico del COVID-19 en la mujer embarazada:** en infecciones virales respiratorias diferentes al COVID-19 se ha encontrado que las mujeres embarazadas tienen mayor mortalidad. La tasa de letalidad de la infección por SARS-CoV entre mujeres embarazadas es hasta el 25 %.<sup>3</sup>

Los síntomas más comunes informados por mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19 fueron fiebre (36%) y tos (36%); la linfopenia (33%) y el recuento elevado de glóbulos blancos (28%) fueron los hallazgos de laboratorio más comunes. La mayoría de casos sintomáticos durante la gestación presentaban una infección leve (85%).<sup>4</sup>

- **Forma de presentación y severidad en la embarazada:** la infección por COVID-19 se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y grave.<sup>5</sup>

**Infección leve:** se define como aquella con síntomas en las vías respiratorias altas (tos, odinofagia y rinorrea) asociada o no a síntomas inespecíficos, como fiebre o dolor muscular, con una puntuación de 0 en la escala: Confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y 65 años (CURB-65).

**Infección moderada:** caso con neumonía leve confirmada mediante radiografía de tórax y sin signos de gravedad, SatO<sub>2</sub> basal > 90%, sin necesidad de vasopresores ni de asistencia ventilatoria, y con puntuación CURB-65 ≤ 1

**Infección grave.** incluye los siguientes cuadros clínicos:

- **Neumonía grave.** Presencia de uno o más de estos criterios: fallo ≥ 1 órgano, SaO<sub>2</sub> basal < 90%, FR ≥ 30, necesidad de vasopresores.
- **Distrés respiratorio.** Presencia de hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos (disnea, tiraje intercostal, uso de musculatura respiratoria accesoria, infiltrados bilaterales en radiografía de tórax) junto a la evidencia de déficit de oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300).
- **Sepsis.** Disfunción orgánica clasificable mediante la escala *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), considerándose grave > 2 puntos.<sup>6</sup>

- **Riesgos maternos y complicaciones obstétricas.** En las mujeres gestantes el SARS-CoV-2 puede causar complicaciones como abortos, restricción del crecimiento fetal y parto prematuro, lo que incrementa el riesgo de sufrimiento fetal y muerte materna.<sup>7</sup> Manejo de la enfermedad leve: El manejo de estos casos es meramente sintomático, por ejemplo, con el uso de antipiréticos para control de fiebre.<sup>8</sup> Manejo de la enfermedad severa: Se debe recibir oxígeno terapia cuando están con dificultad respiratoria, hipoxemia o shock. La meta de saturación de oxígeno para la paciente embarazada estable ronda entre 92 a 95%. Una vez que la madre esté estable, se debe evaluar el bienestar fetal.<sup>9</sup>
- **Manejo de la enfermedad crítica.** Si la paciente con COVID-19 y dificultad respiratoria no presenta mejoría con la terapia de oxígeno estándar, se debe sospechar falla respiratoria hipoxémica severa y proceder a un soporte ventilatorio avanzado. Este manejo avanzado incluye la ventilación mecánica, los dispositivos no invasivos, y los sistemas de oxígeno de alto flujo. En la mujer embarazada, es importante considerar la ventilación mecánica temprana si hay evidencia de falla respiratoria progresiva ya que en el embarazo, la ventilación no invasiva puede conllevar un riesgo de aspiración.<sup>10</sup>
- **Soporte respiratorio.** El oxígeno suplementario debe ser titulado para lograr una saturación de oxígeno del 94%-98%.<sup>11</sup>

El posicionamiento prono durante el embarazo requiere consideraciones especiales. Se aplican indicaciones y contraindicaciones de rutina, con precaución adicional para las pacientes dentro de los 2 días posteriores a la operación cesárea debido a las preocupaciones por complicaciones incisionales y dolor en el período postoperatorio inmediato. Además, el posicionamiento prono para las pacientes a las 34 semanas de gestación o más puede ser técnicamente más difícil debido al útero grávido a edades gestacionales avanzadas, y los riesgos y beneficios del parto antes de la posición prona deben considerarse fuertemente.<sup>12</sup>

La atención clínica de las mujeres embarazadas con COVID-19 se basa en la gravedad de la enfermedad; 85% de las pacientes embarazadas con COVID-19 presentan sintomatología leve que no justifica estancia intrahospitalaria en ausencia de problemas obstétricos (por ejemplo parto prematuro) y pueden recibir tratamiento médico ambulatorio. Las políticas fundamentales de tratamiento de COVID-19 en el embarazo son las siguientes: Detección inmediata para SARS-CoV-2, inhalación de oxígeno, reducción

de infusión de líquidos, observación intrauterina fetal auxiliar oportuna, ventilación si se produce insuficiencia respiratoria eligiendo el modo apropiado de entrega y colaboración multidisciplinaria.<sup>13</sup>

Los datos directos sobre el riesgo tromboembólico en COVID-19 sugieren ser mayores. Diversas sociedades internacionales sugieren administrar trombo profilaxis farmacológica en todas las mujeres embarazadas o en puerperio hospitalizadas con diagnóstico de COVID-19. La heparina no fraccionada se usa generalmente en mujeres embarazadas que podrían estar próximas al parto porque se revierte más fácilmente que la heparina de bajo peso molecular. La heparina de bajo peso molecular es una opción razonable en mujeres con poca probabilidad de finalizar el embarazo en varios días y en el puerperio.<sup>14</sup>

La administración de corticosteroides en pacientes con COVID-19 se desalentaba debido a las preocupaciones sobre el posible retraso de la eliminación viral sin embargo se incluye la administración de dexametasona en pacientes con COVID-19 que requieren suplementación con oxígeno o soporte ventilatorio.<sup>15</sup>

La asociación de lopinavir/ritonavir no está contraindicada en el embarazo, a excepción de la solución oral de Kaletra, que está prohibida en el embarazo y en niños < de 14 años. Darunavir/ritonavir debe evaluarse caso por caso, y no se recomienda el uso de darunavir/cobicistat porque hay evidencia de que el embarazo podría reducir las acciones farmacológicas del darunavir activo.<sup>16</sup>

El plasma convaleciente se ha utilizado con éxito en algunas mujeres embarazadas, incluso asociado a remdesivir.<sup>17</sup>

La infección por SARS-CoV-2 no es indicación para cesárea, la vía de parto se decide por indicaciones obstétricas usuales y la condición general de la paciente, pero estrictamente no debe ser influenciada por la presencia de la enfermedad.<sup>18</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior al dictamen de autorización por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud 3504 con número de folio: F-2022-3504-025 ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y registro institucional R-2022-3504-025, se analizaron los expedientes en donde se encontraron los diagnósticos de covid-19 en pacientes obstétricas en los servicios de terapia intensiva y observación respiratoria del hospital de gineco obstetricia N° 3 CMN "La Raza", en el período marzo del 2020 a septiembre del 2021.

Los investigadores buscaron en la bitácora en la que se registran a las pacientes que ingresan a la UCI y observación respiratoria se seleccionaron a aquellas con diagnóstico de COVID-19 en pacientes obstétricas. Posteriormente, se realizó un listado de estas mismas y se buscó la información relacionada con su patología en el expediente clínico de cada uno de los casos.

Para la investigación se elaboró una hoja de recolección de datos por paciente, en la que se recogió la información necesaria de acuerdo con los objetivos planteados: edad, comorbilidad, edad gestacional, signos y síntomas, laboratorios de ingreso y de egreso, tratamientos empleados, complicaciones obstétricas y no obstétricas, resolución del embarazo y mortalidad.

**Criterios de inclusión:** pacientes atendidas en los servicios de terapia intensiva y observación respiratoria que dieron positivo para SARS-CoV-2

**Criterios de exclusión:** pacientes infectadas con COVID-19 que no se encuentren en el archivo del hospital o que no permitan recaudar toda la información necesaria.

**Criterios de eliminación:** pacientes con resolución del embarazo en otra unidad hospitalaria.

**Estadístico:** se usó el programa estadístico SPSS- 20 y se realizó una estadística descriptiva y analítica de las variables cuantitativas, se calcularon medidas de tendencia central (media, moda y mediana) y de dispersión (desviación estándar, valores mínimos y máximos); para las cualitativas, frecuencias simples y proporciones. Para comparar las medias entre grupos, t de *Student* o *U de Mann Whitney*.

## RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo de marzo del 2020 a septiembre del 2021 en la UMAE - HGO N° 3 CMN "La Raza" del IMSS. Durante este periodo se incluyeron 55 pacientes, las cuales ingresaron a la UCI y observación respiratoria con diagnóstico de COVID 19 en pacientes obstétricas.

La edad promedio de las pacientes con infección por COVID-19 fue de 32.2 años, con una desviación estandar de  $\pm 6.1$  años, presentándose n=26 (47.4%) pacientes en el rango de edad de 21 a 30 años, n=23 (4.8%) pacientes de 31 a 40 años, y n=6 (10.9%) pacientes mayores de 40 años.

La edad gestacional promedio observada fue de 33.6 semanas, observándose que n=3 (5.4%) fueron pacientes púerperas, n=3 (5.4%) tenían 13 a 25 semanas, n=7 (12.7%) tenían de 26 a 30 semanas, n=12 (21.8) de 31 a 35 semanas y n=30 (54.5%) tenían de 36-40 semanas de gestación.

Dentro de las comorbilidades que se presentaron con mayor importancia fueron Diabetes tipo 2 e hipotiroidismo (**Fig. 1**).

Díaz-Aguilar FA, Martínez-Campos ZL, Cruz-Martínez FJ, y cols.

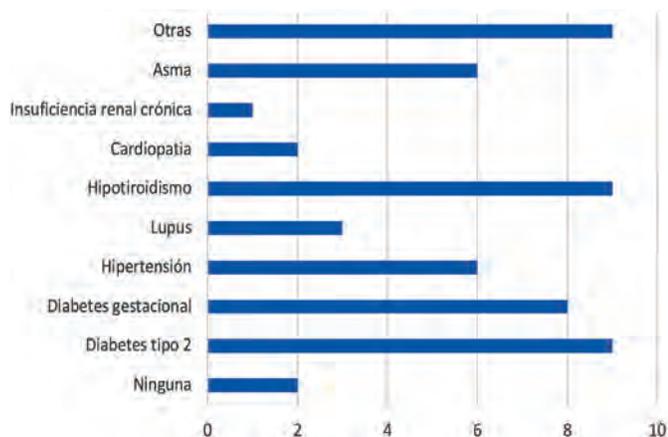


Figura 1. Comorbilidades más importantes en pacientes obstétricas con COVID 19.

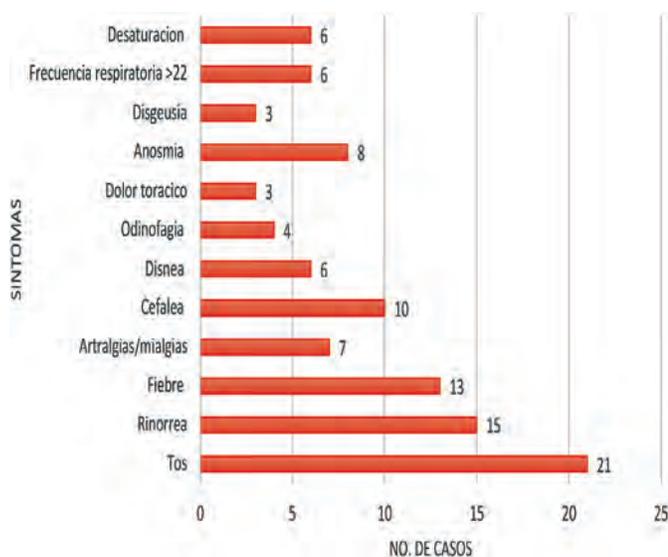


Figura 2. Signos y síntomas más importantes en pacientes obstétricas con COVID 19.

En cuanto al peso se registro que n=1 (1.8%) tenían peso bajo, n=4 (7.2%) se encontraban en su peso normal, n=18 (32.7%) estaban en sobrepeso, n=18 (32.7%) cursaban con obesidad grado I, n=12 (21.8%) tenían obesidad grado II y n=2 (3.6%) padecían obesidad grado III.

Dentro de los síntomas mas importantes encontrados fueron la tos, rinorrea y fiebre (Fig. 2).

Las pacientes obstétricas que se manejaron con oxígeno suplementario por puntas nasales, se observó que n=17 (30.9%) fueron meritorio de utilizarlo contra n=38 (69.1%) que no utilizaron.

De las pacientes que se otorgó oxígeno suplementario por medio de mascarilla facial se documentó que n=5 (9.1%) si utilizaron y el n=50 (90.9%) no utilizaron.

Se registro que de todas las pacientes obstétricas que se les dio manejo con ventilación mecánica, de las cuales n=3 (5.4%) se otorgo manejo con ventilación mecánica, contra n=52 (94.6%) que requirieron.

En cuanto al manejo descrito de pronación, se documentó que n=3 (5.5%) si se colocaron en pronación, contra n=52 (94.5%) que no se utilizó este manejo médico.

El tratamiento que se utilizó a base de esteroides se observó que n=40 (72.7%) no se emplearon, n=1 (1.8%) que se otorgó manejo con prednisona, n=12 (21.8%) se uso tratamiento con dexametasona y n=2 (3.6%) se administró metilprednisolona.

En cuanto la dosis utilizada por mg/día de cada esteroide, se dio manejo con metilprednisolona 100 mg/día, dexametasona se utilizaron dosis de 6 mg, 8 mg, 10 mg y 40 mg/día y por último se registró el uso de prednisona de 10 mg/día.

Los días de tratamiento que se registraron con esteroides se distribuyen de la siguiente manera: En n=42 no se utilizaron esteroides, en n=1 solo se usaron un día, en n=2 se emplearon por 2 días, en n=3 por tres días, n=1 por 5 días, en n=3 por 7 días, en n=2 por 10 días y en n=1 se extendió el tratamiento hasta por 12 días.

En el tratamiento que se otorgó con antivirales, se registró que en n=54 no se utilizaron antivirales, y solo en n=1 se usó triple terapia con oseltamivir 75 mg, ritonavir 50 mg y lopinavir 200 mg por 14 días.

En el tratamiento descrito de los casos que se utilizaron terapia con antibióticos se observó lo siguiente: en n=3 se utilizó manejo con azitromicina 500 mg, n=3 claritromicina 500 mg, n=3 con levofloxacino 750 mg, n=1 meropenem 1 gr y en n=7, también se usaron otros antibióticos en los que se registraron vancomicina, metronidazol y cefotaxima.

Las combinaciones observadas con tratamiento a base de antibióticos fueron registradas de la siguiente manera: Cefotaxima/metronidazol/ciprofloxacino por 5 días, claritromicina/levofloxacino/cefotaxima por 14 días, azitromicina/claritromicina/ levofloxacino por 10 días y azitromicina/meropenem/ vancomicina por 10 días.

En general los días empleados con terapia a base de antibióticos se observaron de la siguiente manera: en n=46 no se utilizaron antibióticos en n=1 se utilizó por 2 días, en n=1 se usó por 4 días, en n=2 por 5 días, en n=1 por 8 días, en n=3 por 10 días y por último en n=1 se extendió por 14 días.

En cuanto al uso de enoxaparina documentados en los casos registrados, se distribuyen de la siguiente manera: En n=26 (47.3%) no se utilizó manejo con enoxaparina, en n=15 (27.3%) se usaron 40 mg/día, en n=8 (14.5%) se manejaron con dosis de 60 mg/día y en n=6 (10.9%) se otorgaron dosis de 60 mg/día que fue en relación al peso actual de las pacientes y función renal.

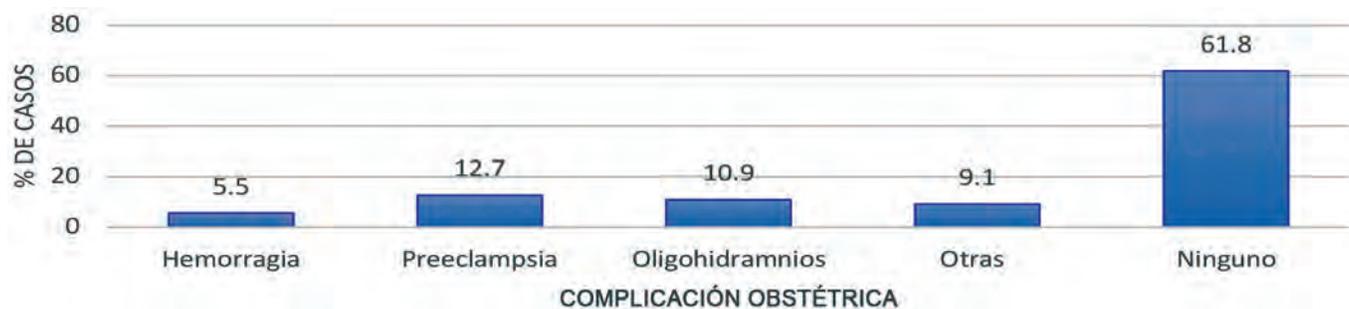


Figura 3. Complicaciones obstétricas más importantes en pacientes obstétricas con COVID 19.

En cuanto a los días de tratamiento utilizados con terapia a base de Enoxaparina se distribuyeron de la siguiente forma: Un día de tratamiento con n=3 con 40 mg, n=1 con 60 mg y n=1 se manejó con 80 mg/día, en los que se utilizaron dos días de tratamiento se observó n=7 con 40 mg/día, n=1 con 60 mg/día y n=1 con 80 mg/día, 3 días de tratamiento con n=1 de 60 mg/día, y n=2 con 80 mg/día, en el grupo que se otorgó 4 días de tratamiento con n=1 de 40 mg/día y n=1 con 80 mg/día, en los de 5 días de tratamiento con enoxaparina se observó un uso de 40 mg/día en n=1 y en 60 mg/día en n=1. En los que se manejó con 6 días de tratamiento con dosis de 60 mg/día en n=1, en los de 8 días de tratamiento solo se observaron n=1 con 40 mg/día y n=1 con 60 mg/día, en el grupo que se dio manejo por 10 días con enoxaparina de 40 mg/día en n=1 y sólo 60 mg/día en n=1, solo n=1 de 80 mg/día por 12 días y por último se registraron tratamientos por 14 y 28 días con n=1 de 60 mg/día.

Los casos registrados en los que se usó manejo sintomático a base paracetamol, se distribuyeron de la siguiente manera: n=2 (3.6%) no se utilizó paracetamol, en n= 4 (7.3%) se manejaron con paracetamol de 500 mg/dosis y en n=49 (89.1%) se utilizó paracetamol de 1000 mg/dosis.

En las pacientes obstétricas tratadas con ácido acetilsalicílico (ASA) de 150 mg se observó que n=3 (5.5%) se manejaron con ASA 150 mg, mientras que en n=52 (94.5%) no se utilizó este medicamento.

Entre los otros tratamientos descritos durante el estudio se observó manejo con cloroquina en n=1(1.8%), contra n=54 (98.2%) que no se utilizó esta terapia.

Se observó también el uso de otros tratamientos médicos empleados, de los cuales se describen n=3 (5.5%) que se utilizaron los siguientes: ambroxol 30 mg, teofilina 10 mg y salbutamol/budesonida, contra n=52 (94.5%) donde no se emplearon.

En cuanto a la vía de interrupción de las pacientes se observó que el 3.6% se resolvieron obstétricamente por parto, el 83.6% por vía cesárea y el 12.7% no se realizó interrupción del embarazo ya que sólo se documentó que fueron hospitalizaciones transitorias.

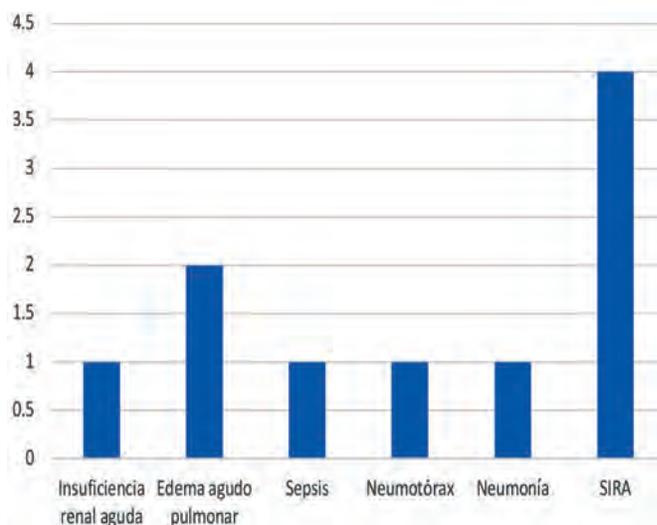


Figura 4. Complicaciones no obstétricas más importantes en pacientes con COVID 19.

La mayoría de las pacientes no presentaron ninguna complicación obstétrica y siendo la más frecuente observada la preeclampsia con criterios de severidad (**Fig. 3**).

De las complicaciones no obstétricas que se reportaron con más frecuencia fueron: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y edema pulmonar agudo (**Fig. 4**).

Los días de hospitalización de las pacientes obstétricas que se registraron fueron n=50 que se hospitalizaron de 1-7 días, n=3 estuvieron 8-14 días, y n=2 se encontraron más de 22 días.

La distribución de la hospitalización de las pacientes fue de la siguiente manera: el 9.1% en el servicio de UCIA y el 90.9% se atendieron en el área de observación respiratoria.

El motivo de resolución de la enfermedad se documentó que n=54 se dieron de alta de las diferentes áreas hospitalizadas y solo n=1 fue motivo de traslado a Hospital General de Zona.

Díaz-Aguilar FA, Martínez-Campos ZL, Cruz-Martínez FJ, y cols.

La defunción por COVID-19 en las pacientes obstétricas atendidas se documentó en solo n=2 (3.6%).

Se revisaron también de los expedientes clínicos los análisis de laboratorio de ingreso y egreso hospitalario de manera cuantitativa.

La mediana de hemoglobina (Hb) de ingreso fue de 12.5 (RIQ 11.5) g/dL, con un rango mínimo de 9.5 g/dL y máximo de 16 g/dL, la mediana de Hb de egreso fue de 11.9 (RIQ 10.6) g/dL se observó con un mínimo de egreso de Hb de 7.8 g/dl y máximo de 15 mg/dL.

La mediana del hematocrito (Hto) de ingreso fue de 38.16% (RIQ 35.6) con un rango mínimo de 29.5 y rango máximo de 49.1, contra el hematocrito de egreso con mediana de 35.1 (RIQ 32.1), con rango mínimo de 23.7 y máximo de 41.7.

La mediana de plaquetas de ingreso se documentó en 219,000 (RIQ 183,000) K/uL, con un rango mínimo de 66,000 K/uL, y rango máximo de 387,000 K/uL, contra una mediana de plaquetas de egreso de 200,000 (RIQ 176,000) K/uL, con rango mínimo de 49,000 K/uL y máximo de 490,000 K/uL.

La mediana de leucocitos de ingreso fue reportada de 7.7 (RIQ 5.7) K/uL, con un rango mínimo de 2.6 K/uL y rango máximo de 10.2 K/uL, frente a una mediana de leucocitos de egreso que se reportó en 7.9 (RIQ

5.3) K/uL, con un rango mínimo de 3 K/uL y un rango máximo de 11 K/uL.

La mediana de urea de ingreso se registró en 14.9 (RIQ 10.7) mg/dL, con un rango mínimo registrado de 8.56 mg/dL y rango máximo de 59.92 mg/dL, frente a mediana de urea de egreso reportada de 17.12 (RIQ 12.84) mg/dL, con un rango mínimo de 8.56 mg/dL y rango máximo de 34.24 mg/dL.

La mediana de creatinina de ingreso fue de 0.61 (RIQ 0.67) mg/dL, con cifra mínima reportada de 0.3 mg/dL y máximo de 1.78 mg/dL, frente a mediana de creatinina de egreso de 0.61 (RIQ 0.55) mg/dL, con una cifra mínima de 0.40 mg/dl y máxima en 0.85 mg/dL.

La mediana de sodio (Na) de ingreso fue de 137 (RIQ 136) mmol/L, con rango mínimo de 132 mmol/L y un máximo de 149 mmol/L, contra una mediana de Na de egreso reportada de 138 (RIQ 136) mmol/L, con rango mínimo de 124 mmol/L y máximo de 145 mmol/L. También otras variables cuantitativas se describen en el **cuadro 1**.

Una variable importante para el fin de este estudio fue el índice de masa corporal como factor de riesgo por lo cual se usa para dividir dos grupos con el resto de variables cuantitativas, con significancia estadística para la glucosa de egreso y el bicarbonato de egreso describiéndose en el **cuadro 2**.

**Cuadro 1.** Características basales de las pacientes con COVID 19. (N=55)

Variable	Mediana	Percentil 25 ó RIQ 25	Valor Min-Max
Edad	32.27	28	21- 43
Edad gestacional	32	30	20- 41
Peso	75	67	47-124
Talla	1.55	1.52	1.47- 1.72
IMC	30	27.63	18.59-46.10
Glucosa de ingreso	79	71	56-155
Glucosa de egreso	84	76	57-134
pH de ingreso	7.38	7.34	7.24-7.49
pH de egreso	7.40	7.38	7.33-7.46
pO <sub>2</sub> de ingreso	69	61	49-145
pO <sub>2</sub> de egreso	83	70	61-98
pCO <sub>2</sub> de ingreso	32	28.9	15-37
pCO <sub>2</sub> de egreso	29.4	25	18-42
HCO <sub>3</sub> de ingreso	20.37	18.6	9.5-28
HCO <sub>3</sub> de egreso	21.3	19	18-29

N: muestra total M: mediana. PE: percentil 25 o RIQ: rango intercuartil 25. pH: algoritmo negativo de hidrogeniones; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono, HCO<sub>3</sub>: bicarbonato.

**Cuadro 2.** Analisis bivariado de las pacientes con COVID 19. (N=55)

Variables	IMC<30 n=28 M (PE=25%)	IMC>30 n=27 M (PE=25%)	P
Edad	31 (29)	34 (27)	0.833
Edad gestacional	37 (31.3)	36 (32.5)	0.64
Talla	1.55 (1.51)	1.55 (1.53)	0.768
Glucosa de ingreso	78.5 (71.5)	79 (71)	0.762
Glucosa de egreso	79 (68)	86 (79)	0.023
pH de ingreso	7.37 (7.34)	7.38 (7.34)	0.86
pH de egreso	7.40 (7.38)	7.40 (7.38)	0.47
PaO <sub>2</sub> de ingreso	73 (68)	63 (58)	0.068
PaO <sub>2</sub> de egreso	89 (74)	76 (68)	0.19
PaCO <sub>2</sub> de ingreso	33 (29.50)	30 (24)	0.27
PaCO <sub>2</sub> de egreso	30.5 (27.8)	28 (23)	0.37
HCO <sub>3</sub> de ingreso	20.75 (18.70)	20 (18)	0.50
HCO <sub>3</sub> de egreso	23.20 (20.25)	19 (18)	0.001

N: muestra total n: muestra de grupos. M: mediana. PE: percentil 25 o RIQ: rango intercuartil 25. pH: algoritmo negativo de hidrogeniones; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno, PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono, HCO<sub>3</sub>: bicarbonato.

## DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que las mujeres se embarazan a edades mayores de 35 años y no representa un factor importante para tener complicaciones, un poco más del 50% de nuestras pacientes llegaron a un embarazo de término no evidenciando que el COVID 19 sea una constante en la interrupción del embarazo de manera temprana.

En el 96% de nuestras pacientes presentaron alguna comorbilidad, siendo la diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo los de mayor prevalencia ya que es un hospital que atiende embarazos de alto riesgo, contra el 3.6% que no presentaron ninguna. En cuanto al IMC las pacientes estudiadas presentaban sobrepeso y algún grado de obesidad en el 90.8% frente a un 7.2% que se encontraban con IMC normal y el 1.8% en peso bajo no siendo esta variable determinante en el desenlace de la enfermedad. La diabetes mellitus, la obesidad, asma y anemia son problemas de salud pública a nivel mundial y causa un aumento de la morbimortalidad en la población afectada con el desarrollo de complicaciones.

En la población de estudio, el comportamiento de las pacientes obstétricas con respecto al cuadro clínico se reportó con mayor prevalencia los síntomas de tos, rinorrea y fiebre, de menor presentación síntomas de disgeusia, dolor torácico y odinofagia no difiriendo de otras poblaciones. En una tercera parte de nuestras pacientes solo ocuparon oxígeno suplementario con puntas nasales o mascarilla facial, en dos terceras partes no fue así lo que demuestra que la mayoría de nuestras pacientes fue un cuadro clínico leve. Sólo en el 5.4% se uso ventilación mecánica y pronación que fueron nuestras pacientes con sintomatología grave y de las cuales 2 fallecieron.

En un cuarto de nuestras pacientes se uso esteroide en diferentes dosis y tipo de los mismos, también hubo variaciones en los días de uso en las pacientes que se empleó el medicamento.

Sólo en una paciente se aplicó triple esquema antiviral por 14 días, también se usaron varios esquemas de antibióticos en nueve pacientes para diferentes espectros antimicrobianos y en diferente número de días.

En un poco mas de la mitad de nuestras pacientes se empleó tromboprofilaxis que se calculó según el peso y la función renal. Así también en el 95% de nuestras pacientes se administró paracetamol como analgesico y antipirético, en las restantes se usó el ácido acetil salicílico.

En cuanto a las complicaciones obstétricas reportadas, se observó que hasta el 12.7% presentaron preeclampsia con criterios de severidad, el 10.9% oligohidramnios y el 9.1% se reportaron con otras complicaciones en las cuales destacan trombocitopenia gestacional, desprendimiento de placenta normo inserta y óbito, con resolución por vía

Cesárea en el 83.6%, entre estas se reportaron hasta el 5.5% con hemorragia obstétrica y en el 3.6% se resolvió el embarazo por parto, no siendo una indicación absoluta el estar enferma de COVID 19.

En base con la presentación clínica, donde se reporta hasta el 32.7% disnea, taquipnea mayor a 22 respiraciones por minuto y desaturación de oxígeno menor a 90%, los cuales requirieron de oxígeno suplementario siendo administrado por puntas nasales en el 30.9%, el 9.1% con mascarilla facial y sólo el 5.4% con ventilación mecánica.

Mencionando las complicaciones no obstétricas reportadas durante la evolución de la enfermedad, se registró síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) en el 7.3% y edema agudo pulmonar en un 3.6%.

En cuanto al tratamiento empleado con enoxaparina donde solo se utilizó en el 52.7%, las dosis administradas fueron en relación al peso actual de las pacientes y función renal siendo una importante indicación ya que por si mismo el embarazo es un estado procoagulante y protrombótico.

El uso de esteroide que se reportó en la población estudiada fué en el 27.2% (prednisona, dexametasona y Metilprednisolona), en algunos casos extendiendo el tratamiento por 12 días, los cuales se ha documentado su uso en pacientes no embarazadas gravemente enfermas que reciben oxígeno suplementario o soporte ventilatorio con resultados favorables.

## CONCLUSIÓN

Según los resultados encontrados no existe evidencia que el embarazo sea un factor de riesgo de complicación hacia esta enfermedad, el diagnóstico en esta población es similar a otras, el cuadro clínico presentado por este grupo de pacientes fue muy similar al de poblaciones no obstétricas. Una parte de nuestras pacientes tenía una edad mayor de 35 años que en general siguen siendo pacientes jóvenes no contribuyendo esta característica al aumento de complicaciones, siendo estas ultimas las esperadas para este tipo de infección.

El tratamiento médico y de apoyo de la respiración fue similar a otro tipo de poblaciones. Es de especial cuidado de comentar la posición prona ya que se debe de tener indicaciones precisas y realizarse con precaución con este grupo de pacientes.

La mayoría de los casos se resolvió por vía cesárea por presentar comorbilidades maternas asociadas, ante una gestante con COVID-19 confirmado y clínicamente estable no hay indicación de adelantar el parto o realizar una cesárea, excepto al coexistir condiciones críticas que pongan en riesgo la vida de la madre. El parto vaginal no está contraindicado incluso en la infección activa, ya que no se ha demostrado la transmisión vertical de la enfermedad.

La evaluación clínica, la anamnesis y adecuada interpretación de las pruebas auxiliares de diagnóstico, deben de ser factores a considerar por el profesional de la salud para llegar a un adecuado diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en población especial obstétrica.

## REFERENCIAS

1. Mascarenhas VHA, Caroci-Becker A, Venâncio KCMP, Baraldi NG, Durkin AC, Riesco MLG. COVID-19 and the production of knowledge regarding recommendations during pregnancy: a scoping review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2020;28:e3348.
2. Marañón T, Mastrapa K, Poulut T, Vaillant L. COVID-19 y embarazo: Una aproximación en tiempos de pandemia. *MEDISAN* 2020; 24(4): 707-727.
3. Sanín-Blair JE, Velasquez- Muñoz N, Mesa-Ramírez VM, et al. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en embarazo, parto y lactancia. *Rev CES Med.* 2020;34(no. spe):86-94.
4. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 370:m3320.
5. Valdés-Bango M, Meler E, Cobo T, et al. Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante en el embarazo. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2020; 47(3):118-127.
6. Valdés-Bango M, Meler E, Cobo T, et al. Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante en el embarazo. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2020; 47(3):118-127.
7. López-Rodríguez G, Galván M, Galván VO. Comorbilidades asociadas a mortalidad materna por COVID-19 en México. *Gac. Méd. Méx* 2021; 157(6): 618-622.
8. Díaz-Aguilar FA, Cornejo SP, Márquez EM, Ríos GSE, Aceves MJ. Experiencia en el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de COVID-19. *Med Crit.* 2021;35(5):243-249.
9. Herrera PJ, Monterio FJ, Campos FS. COVID-19 y Embarazo: revisión de la bibliografía actual. *Rev.méd.sinerg.* 2020;5(9):e492.
10. Gonzalez-De la Torre H, Rodríguez-Rodríguez R, Martín-Martínez A. Recomendaciones y manejo práctico de la gestante con COVID-19: scoping review. *Enferm Clin* 2021;31:S100-S106.
11. Nana M, Hodson K, Lucas N, Camporota L, Knight M, Nelson-Piercy C. Diagnosis and management of covid-19 in pregnancy. *BMJ.* 2022; 377:e069739.
12. Tolcher, M.C., McKinney, J. R., Eppes, C. S., et al. Prone Positioning for Pregnant Women With Hypoxemia Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Obstetric Gynecol.* 2020;136(2):259-261
13. Guo F, Yang X. A Comprehensive Review of the Management of Pregnant Women with COVID-19: Useful Information for Obstetricians. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 3363–3378.
14. Daru J, White K, Hunt BJ. COVID-19, thrombosis and pregnancy. *Thrombosis Update.* 2021;(5):100077.
15. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):823-826.
16. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC.* 2021; 28(1): 40–56.
17. Castro P, Matos AP, Werner G, Lopes F, Tonni G, Araujo E. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020; 42(07): 420-426.
18. Córdoba-Vives S, Fonseca-Peñaranda G, Revisión: COVID-19 y Embarazo. *Rev Med Cos Cen* 2020; 86 (629): 22-29.



## Artículo de revisión



## Fisiopatología de la preeclampsia placentaria

*Pathophysiology of placental preeclampsia*

Francisco Javier Cruz-Martínez\*

Citar como: Cruz-Martínez FJ. Fisiopatología de la preeclampsia placentaria. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):37-44.

## RESUMEN

La preeclampsia es una patología interesante desde el punto de vista fisiopatológico. En este artículo expondré los mecanismos que participan en el desarrollo de la preeclampsia placentaria, que es la primera etapa de varias que rigen la preeclampsia de aparición temprana. En el artículo se describe la participación de los múltiples mecanismos que interactúan para ocasionar el proceso de mala placentación. Describiré la participación de los componentes inmunológicos y no inmunológicos, entre ellos macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, asesinas naturales, antígenos leucocitarios humanos, Linfocitos T (CD4, TH-17 y reguladores), equilibrio TH1/TH2, disfunción endotelial por enfermedades crónicas degenerativas, que participan en la remodelación anómala de las arterias uterinas que desemboca en una hipoperfusión uteroplacentaria que lleva a fenómenos complejos de apoptosis, necrosis y aponecrosis, que sirven de sustrato para que se dé la secreción de las micropartículas que serán las desencadenantes de las manifestaciones clínicas en la madre.

## ABSTRACT

*Preeclampsia in general terms is a very interesting pathology from a pathophysiological point of view. In this article I will describe the pathophysiological mechanisms that participate in the development of placental preeclampsia, which is the first stage of several that lead to early-onset preeclampsia. I mention the participation of the multiple mechanisms that interact to cause the process of poor placentation. The participation of immunological and non-immunological components will be described, including macrophages, neutrophils, dendritic cells, natural killers, human leukocyte antigens, T lymphocytes (CD4, TH-17 and regulators), TH1/TH2 balance, endothelial dysfunction due to chronic-degenerative diseases, which participate in the altered remodeling of the uterine arteries that leads to uteroplacental hypoperfusion result in complex phenomena of apoptosis, necrosis and aponecrosis, which serve as a substrate for the secretion of microparticles that will be the triggers of the clinical manifestations in the mother.*

## INTRODUCCIÓN

En obstetricia, no existe patología más apasionante desde un punto de vista fisiopatológico que iguale a la preeclampsia. A pesar de los avances a pasos agigantados que ha dado la ciencia médica, sigue sin tener una explicación total.<sup>1,2</sup>

Actualmente se describen dos tipos de preeclampsia: de aparición temprana y tardía, dependiendo si se presenta antes o después de la semana 34 de gestación. En la variante de aparición temprana, la más importante de ambas porque es la que más correlaciona con disfunción orgánica en la madre, es donde se presenta el fenómeno de la preeclampsia placentaria.

Existe una serie de factores de riesgo que vuelve a las pacientes más propensas a desarrollar preeclampsia (**Cuadro 1**); más adelante, explicaré los posibles mecanismos para esta relación.

Antes de continuar describiendo el proceso fisiopatológico de la enfermedad, es conveniente observar el proceso de placentación normal:

Alrededor del séptimo día posterior a la fecundación, una vez que el embrión ha viajado a lo largo de la trompa de Falopio, llega a la cavidad virtual del útero. Su componente trofoblástico se pone en contacto con la decidua basal, capa más superficial del endometrio, y comienza un proceso muy interesante de varias semanas, que consiste en la implantación, invasión y formación de las vellosidades coriales en sus tres diferentes etapas. Estas vellosidades se coordinarán con la circulación uterina que desarrollará una serie de cambios anatómicos en las arterias espirales, que deben aumentar en diámetro y capacitancia, para finalmente formar un intrincado sistema circulatorio local, llamado circulación uteroplacentaria, que es esencial para llevar a cabo la nutrición del feto.<sup>3</sup>

\* Unidad de Cuidados Intensivos adultos Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia N. 3 Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano Del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México.

**Cuadro 1.** Factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia

• Preeclampsia en embarazos previos
• Edad materna por debajo de 18 años o por arriba de 35 años
• Exposición corta a los componentes estructurales del semen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo de tiempo corto desde el primer coito hasta la fecundación</li> <li>• Métodos de planificación familiar de tipo barrera</li> <li>• Inseminación artificial (esperma y ovocito).</li> </ul>
• Cambio de pareja
• Historia Familiar
• Enfermedades autoinmunes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Anticuerpos anti receptor tipo 1 de angiotensina II</li> <li>• Anticuerpos antifosfolípidos.</li> </ul>
• Hipertensión arterial sistémica
• Diabetes mellitus previa o gestacional
• Obesidad IMC >30
• Síndrome metabólico
• Enfermedad renal previa
• Embarazo múltiple
• Trombofilia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación de factor V de Leiden</li> <li>• Mutación de protrombina G20210A</li> </ul>

El propósito de este artículo es describir todos los mecanismos fisiopatológicos que participan en los trastornos de placentación anómala inherentes a la preeclampsia placentaria que interactúan para que se presente disfunción de la circulación.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA PLACENTARIA

Dentro de los factores de riesgo descritos, la enfermedad se presenta principalmente en pacientes primigestas, con exposición corta a los componentes estructurales del semen, como en un intervalo corto desde el primer coito hasta la fecundación, el uso de métodos de planificación familiar de tipo barrera y en inseminación artificial tanto de esperma como de ovocito. El cambio de pareja aumenta la predisposición de la enfermedad en una intensidad similar a las primigestas y existe una predisposición familiar descrita.<sup>4-10</sup> Estos factores de riesgo mencionados nos llevan a pensar en uno de los sistemas más complejos del organismo: el sistema inmunológico.

El producto de la fecundación es una mezcla de los componentes genéticos de la madre y del padre, estrictamente distinto al de la madre. Un aloinjerto capaz,

por medio de antígenos y moléculas de histocompatibilidad de los componentes estructurales del trofoblasto, de estimular el sistema inmunológico de la madre y propiciar su rechazo.<sup>4</sup> Primero, por medio del sistema inmunológico innato (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y asesinas naturales o NK, de sus siglas en inglés: Natural Killer) que reconoce patrones moleculares específicos y componentes ajenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Después, por el sistema inmunológico adquirido, por estimulación de los linfocitos T, realizado por la presentación de antígenos por macrófagos y células dendríticas que tuvieron contacto primario con los antígenos del aloinjerto. Esta estimulación de los linfocitos T conlleva una interacción entre el complejo mayor de histocompatibilidad de las células presentadoras del antígeno y los receptores de linfocitos T. La interacción desencadena modificaciones en los propios linfocitos, respuestas inmunes secundarias y memoria inmunológica.

Es un hecho que, si el sistema inmunológico de la madre rechaza al producto de la fecundación, se da un aborto espontáneo, pero si solo es rechazado parcialmente, se puede iniciar un proceso de mala placentación que culmina en la presencia de preeclampsia placentaria.<sup>4,11,12</sup>

Se ha propuesto que el sistema inmunológico de la madre a nivel uterino tiene la capacidad de modificarse para generar una tolerancia inmunológica hacia los antígenos del producto, se han implicado una serie de mecanismos que pudieran estar inmiscuidos en este proceso.<sup>13,14</sup>

Las células del trofoblasto tienen expresión limitada de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad o MHC (de sus siglas en inglés: Major Histocompatibility Complex), en cambio el sincitiotrofoblasto carece completamente de la expresión de estas.<sup>15</sup>

El citotrofoblasto, que en etapas tempranas de la implantación e invasión tiene contacto directo con la decidua basal de la madre, tiene dentro de los componentes estructurales de su membrana celular moléculas del MHC conocidas como antígeno leucocitario humano (de sus siglas en inglés: Human Leucocitary Antigen, HLA). Estos antígenos pueden desencadenar respuestas inmunológicas de rechazo de las células NK, cuando se les reconoce como extraños. El citotrofoblasto cuenta con moléculas del HLA que son no polimórficas, como el HLA-E, HLA-F y HLA-G, estas moléculas al ser las mismas para toda la especie humana, no desencadenan respuesta de las células NK de la decidua. Sin embargo, otra molécula del MHC que es polimórfica y distinta para cada ser humano, el HLA-C, con más de 100 alelos, también forma parte de los componentes estructurales del citotrofoblasto, esta molécula sí puede ser capaz de estimular a las células NK, por medio de sus receptores KIR (de sus siglas en inglés: *Killer Inmunoglobulin-like Receptor*).<sup>4</sup>

Existen más de 17 genes para los receptores KIR. Estas moléculas tienen una muy alta variabilidad genética, pero a grandes rasgos, estos receptores pueden, según su haplotipo clasificarse en dos grandes grupos: A y B. Se ha descrito en la literatura que las células NK producen quimiocinas y citoquinas angiogénicas que promueven la invasión del trofoblasto, esto como efecto secundario a la interacción de las moléculas de HLA-C del citotrofoblasto y los receptores KIR de las células NK. Si el receptor KIR, por medio de su fenotipo es de tipo B (tipo estimulante) llevaría a cabo la estimulación de secreción de las sustancias pro-invasión, pero si genéticamente es de tipo A (tipo no estimulante), esta secreción no se llevaría a cabo y terminaría en un rechazo del aloinjerto.<sup>4,15,16</sup>

Por medio de un dimorfismo de un aminoácido, el HLA-C se puede clasificar en HLA-C1 y HLA-C2, ésta segunda molécula es la que de mejor manera interactúa con los receptores KIR estimulantes o pro-invasión. Por lo tanto, la combinación genética de HLA-C2/C2 con KIR B/B, será la combinación que mejor promueva la implantación e invasión del trofoblasto. En cambio, la combinación de HLA-C1/C1 con KIR A/A, sería la que más predispone a la aparición de rechazo, mala placentación y preeclampsia placentaria. Estos datos facilitan la búsqueda según información genética, sobre cuáles pacientes tienen una mayor predisposición a desarrollar preeclampsia, lo que de manera parcial explica la predisposición familiar que algunas pacientes tienen para el desarrollo de la enfermedad.<sup>4,17</sup>

De alguna forma, el primer embarazo confiere cierta protección para la enfermedad, mediante memoria inmunológica. Parece que hay una participación de los linfocitos T reguladores de la decidua basal, estos reconocen el HLA-C paterno que forma parte de los componentes estructurales del semen. Se observa que las células NK pueden mantener la memoria y montar el equivalente de una respuesta inmunitaria secundaria. Los macrófagos y las células dendríticas igualmente pueden generar una forma de memoria por modificación epigenética de genes TLR (de sus siglas en inglés: *Toll-Like Receptors*) específicos.<sup>4,18-20</sup> Esta protección no dura mucho tiempo y conforme el periodo intergenésico aumenta, también aumenta nuevamente el riesgo de desarrollar preeclampsia en el embarazo posterior. Por otro lado, el cambio de pareja aumenta el riesgo de preeclampsia a un nivel similar a la primera gestación, altamente sugestivo de una memoria específica.<sup>4,7-10</sup>

En investigación experimental se ha estudiado la molécula conocida como IDO (indolamina dioxigenasa o 2, 3-dioxigenasa), que es un importante regulador inmunológico, es una enzima envuelta en el catabolismo del aminoácido triptófano, esta enzima es estimulada por citoquinas como interferón gama. En el contexto del sistema inmunológico es una sustancia capaz de estimular la diferenciación de linfocitos T a linfocitos T reguladores,<sup>21</sup> que

en su ausencia se reprogramarían para convertirse en linfocitos con fenotipo TH-17, con mayor actividad pro-inflamatoria.<sup>22</sup> En experimentos con ratas se ha observado que la administración de un inhibidor de esta sustancia alrededor del día 4.5 post concepción, produce el rechazo del aloinjerto con aborto espontáneo.<sup>23</sup> Pero, si es administrado a los 6.5 días post concepción se desarrolla un cuadro clínico con hipertensión sistólica, que asemeja al cuadro clínico de la preeclampsia, la proteinuria descrita en estos animales es inconsistente, seguramente porque los animales fueron sacrificados prematuramente al día 16.5 post concepción.<sup>24</sup> El estudio nos afirma que el sistema inmunológico está inmiscuido en la tolerancia hacia la implantación del aloinjerto, y orienta a que el equilibrio entre los linfocitos T reguladores y TH17 tienen un papel de suma importancia para que el proceso se lleve a cabo.

Para que los linfocitos T reguladores, células NK, macrófagos y células dendríticas confieran el reconocimiento del HLA-C paterno y permitan tolerar el aloinjerto, es importante mantener un ambiente predominantemente anti-inflamatorio en la decidua basal. Los linfocitos T CD4 son clave para mantener este ambiente regulando la respuesta inmunológica. Estas células producen citoquinas: Los linfocitos T-CD4 tipo Th1, producen interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12), interleucina-15 (IL-15), interleucina-18 (IL-18), interferón gama (IFN-g) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) que promueven respuestas fuertes mediadas por células, que favorecen un ambiente proinflamatorio. Por el contrario, los linfocitos T-CD4 tipo Th2, secretan interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13) y factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que regulan la respuesta humoral y favorecen un ambiente antiinflamatorio.<sup>25</sup>

Los principales sitios de producción de citocinas tipo Th2 provienen de tejidos no linfoides, incluidos los tejidos placentarios y deciduales, en particular del trofoblasto. Durante el embarazo normal, el equilibrio de la actividad Th1 / Th2 se desplaza fuertemente hacia la actividad Th2. El conocido "Fenómeno Th2" que desempeña un papel protector potencial en la relación feto-materna.<sup>26</sup> Hormonas como la progesterona y los estrógenos funcionan como reguladores inmunológicos y promueven que se mantenga este equilibrio.<sup>25</sup> Los procesos inflamatorios de infección, tanto bacterianos, como virales que alteran el equilibrio de las citocinas Th1 y Th2 provocan un cambio hacia un predominio de Th1.<sup>27</sup> Una interpretación simple refiere que en un entorno Th1 se tiende a suprimir la generación de linfocitos T reguladores que hacen que la tolerancia inmunológica ganada se pierda.<sup>28</sup>

Algunas patologías autoinmunes policlonales como lupus eritematosos sistémico, o la presencia individual de

auto anticuerpos como los anticuerpos antifosfolípidos y los anticuerpos anti receptor tipo I de angiotensina II, aumentan el riesgo de preeclampsia.<sup>29,30</sup> Se ha demostrado que la administración de estos anticuerpos puede dar un cuadro similar a la preeclampsia en animales de experimentación.<sup>31</sup> Los factores de autoinmunidad pueden o no estar presentes para el desarrollo de la enfermedad. Estos autoanticuerpos también se han encontrado en pacientes con embarazo normal.<sup>32</sup> Por lo tanto, estos factores son solo una parte de los mecanismos descritos para el desarrollo de la enfermedad, y por si solos no explican totalmente su aparición.

Aún queda en el ámbito inmunológico mucho material de investigación, para tratar de explicar en su totalidad los mecanismos implicados en el trastorno de implantación, invasión y formación de vellosidades coriales útiles, y de cómo estos mecanismos se encuentran inmiscuidos en la explicación fisiopatológica de la preeclampsia placentaria.

Otra situación muy interesante es que las pacientes con manifestaciones de enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, falla renal y síndrome metabólico tienen una mayor predisposición para el desarrollo de la enfermedad.

Además del proceso de implantación, invasión, formación y crecimiento de las vellosidades coriales; en la contraparte materna, también se tiene que llevar a cabo un proceso de remodelación de las arterias uterinas, que tienen que cambiar su anatomía para mantener un acople adecuado de la circulación uteroplacentaria, que permitirá en el tercer trimestre mantener un flujo sanguíneo placentario que alcanza hasta 700 mL/min, necesario para poder solventar las necesidades metabólicas de la placenta y el producto. Las pacientes que padecen enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, falla renal y síndrome metabólico, desafortunadamente se encuentran ya con afección vascular, específicamente por un proceso de disfunción endotelial crónica, secundaria a mecanismos como glucosilación no enzimática,<sup>33</sup> lesión de los vasos por fricción de los componentes sanguíneos hacia sus paredes, hipertrofia de la musculatura lisa vascular, aterosclerosis, etc.<sup>34</sup> Estos factores hacen que las arterias espirales, a pesar de tener los estímulos específicos inherentes al proceso de placentación, pierdan la capacidad para poder realizar los cambios morfológicos adecuados para el acople de la circulación uteroplacentaria, dando por resultado, una remodelación incompleta, y por ende, una mala placentación.<sup>35</sup>

Existe evidencia de que no el feto, sino la placenta es el mayor determinante en el desarrollo de la preeclampsia clínica en la madre, sustentando esto en que la mayoría de las pacientes presenta resolución de signos y síntomas en las primeras 48 horas posteriores al retiro del tejido placentario. Por otro lado, se puede desarrollar pree-

clampsia postparto en presencia de restos placentarios. Igualmente se ha observado desarrollo de la patología en embarazos molares que carecen de feto. Además, la única forma de evitar que una enferma que padece preeclampsia evolucione en su historia natural de la enfermedad hacia la disfunción orgánica múltiple y la muerte, es el retiro del tejido placentario, por medio de la resolución del embarazo.<sup>36</sup>

Una vez que los eventos fisiopatológicos hacen que la circulación útero-placentaria se afecte, como resultado de un proceso de placentación anómala, sea por el componente trofoblástico o por la mala remodelación de las arterias uterinas o ambos, se obtiene un bajo flujo sanguíneo y una alta resistencia vascular, situación completamente diferente a lo que sucede en las mujeres con un embarazo normal, donde se mantiene una circulación uteroplacentaria con un alto flujo y baja resistencia.<sup>37</sup> Las pacientes con preeclampsia placentaria, por ende, manifiestan estrés mecánico en las paredes vasculares y una hipoperfusión e hipoxia placentaria y hacia el producto.<sup>38</sup>

Defectos genéticos y adquiridos de procoagulación como la del factor V (G1691A; factor V Leiden), la protrombina (G20210A), hiperhomocisteinemia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, pueden también interferir con la diferenciación del trofoblasto y producir una placentación inadecuada. Además, producen trombosis de los vasos placentarios, con una mayor reducción de la perfusión. Estos factores pueden actuar como un cofactor en la patogénesis de la preeclampsia placentaria y/o acelerar su curso y gravedad.<sup>39</sup>

El factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF (de sus siglas en inglés: *Vascular Endothelial Growth Factor*) es una sustancia fisiológica inmiscuida en la angiogénesis y linfangiogénesis. Los genes del factor de crecimiento vascular endotelial, son una familia que incluye la síntesis de diferentes glicoproteínas (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D), incluido el factor de crecimiento placentario o PlGF (de sus siglas en inglés: *Placental Growth Factor*).<sup>40,41</sup> Existen 3 diferentes receptores de tipo tirosina cinasa para esta sustancia, descritos como VEGFR-1 o también conocido como Flt-1 (de sus siglas en inglés: *fms-like tyrosine kinase*) que se une a VEGF-A y PlGF, VEGFR-2 o Flk-1/KDR (de sus siglas en inglés: *kinase domain region KDR human homologue or Flk-1 murin homologue*) que se une a VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, y el VEGFR-3 (Flt-4), que se une al VEGF-C y VEGF-D, que tienen función tanto en angiogénesis (Flt-1 y Flk-1/KDR) como en linfangiogénesis (Flk-1/KDR y Flt-4).<sup>40-44</sup> La síntesis tanto de VEGF, como de sus receptores se ve estimulada principalmente por hipoxia tisular, por medio de sustancias como el factor inducible por hipoxia 1 alfa o HIF 1 alfa (por sus siglas en inglés: *hipoxia-inducible factor 1 alfa*), entre otras.

Por respuesta a la placentación alterada con hipoxia secundaria en la circulación uteroplacentaria, el endotelio inicia un aumento en la síntesis de HIF 1 alfa, esta molécula inicia un aumento compensador en la síntesis del receptor VEGFR-1 (Flt-1), específicamente buscando la neoformación de vasos sanguíneos, para compensar la hipoxia.<sup>45-48</sup> Se ha demostrado en cultivos de células del trofoblasto de pacientes con preeclampsia, que el mRNA para Flt-1 se encuentra aumentado. También se ha demostrado cómo el estímulo hipóxico produce un aumento significativo en la síntesis de Flt-1 en cultivos de placentas del primer trimestre.<sup>46-48</sup> En la literatura internacional se describe que algunas pacientes tienen trastornos genéticos que sintetizan una forma de este receptor que no es funcional, sintetizado en su forma soluble (sFlt-1). Otros receptores de factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento y transformación beta, también conocido como endoglina (Eng), también son estimulados en su síntesis por la hipoxia y el estrés mecánico. Además de la hipoxia y factores genéticos, otros factores como la expresión deficiente de hemoxigenasa, estrés oxidativo, inflamación, señalización de células asesinas naturales (NK) alteradas, deficiencia de catecol-O-metil transferasa, la vía del complemento, anticuerpos agonistas de la angiotensina II tipo I y el VEGF endometrial, son vías alternativas para el aumento de síntesis de sFLT-1 y Eng. Sin embargo, no se sabe qué tan relevantes son estas vías en la enfermedad humana. Estos mecanismos compensadores tienen la finalidad de preservar con vida los tejidos afectados por hipoperfusión e hipoxia.<sup>49</sup>

En todas las células que se ven afectadas por hipoxia, y en la que los mecanismos compensadores no logran mantener un nivel mínimo necesario de oxígeno, se produce de manera inherente al proceso de déficit en la síntesis de ATP, una pérdida de la capacidad para el funcionamiento de la bomba sodio-potasio-ATPasa en la membrana celular, que produce un desequilibrio iónico y, por medio de receptores dependientes de voltaje, se permite una entrada de calcio a la célula. Esta entrada de calcio produce, por un lado, una estimulación en la síntesis de reactantes de oxígeno como el peróxido ( $O_2$ ), peroxinitrito (ONOO-) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ),<sup>50,51</sup> y por otro lado (según la intensidad de la isquemia y fenómenos de reperfusión), que se desencadenen los mecanismos de destrucción celular: la necrosis, la apoptosis y la aponecrosis.

En el caso de la apoptosis, es un tipo de destrucción celular que se desencadena por isquemia-reperfusión, donde la entrada excesiva de calcio al espacio intracelular e intramitocondrial, además de la síntesis de reactantes de oxígeno, produce en la mitocondria una estimulación secundaria a la redistribución del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis o AIF (de sus siglas en inglés: *Apoptosis-Inducing Factor*), de proteasas conocidas como

caspasas, que llevan a una posterior pérdida de volumen celular con condensación de la cromatina y fragmentación de DNA.<sup>52</sup> Este proceso normal de recambio celular en el tejido del sincitiotrofoblasto que recubre las paredes de los vasos de la circulación útero-placentaria.<sup>53</sup> Es un proceso que lleva a la muerte celular, pero mantiene la membrana, para evitar la excreción de sustancias intracelulares. Los desechos de este proceso (cuerpos apoptóticos) se liberan a la circulación materna envueltos en su membrana protectora, impidiendo así el contacto directo con tejido materno y evitando una respuesta inmunológica exagerada.<sup>54</sup> Éste material apoptótico es posteriormente procesado por células fagocíticas como los macrófagos alveolares.<sup>55</sup> Para que éste proceso ocurra exitosamente, se requiere de un período necesario para que las distintas etapas se acoplen adecuadamente, lo que en general toma 3 a 4 semanas.<sup>56</sup>

La necrosis celular es un proceso relacionado a isquemia severa sin reperfusión, que hace que los reactantes de oxígeno produzcan oxidación directa de los componentes intracelulares como proteínas, lípidos y DNA, también se da una estimulación directa del poro de paso de la permeabilidad transmembrana o PTP (por sus siglas en inglés: *Permeability Transition Pore*) con posterior edema citoplasmático y mitocondrial, y disolución de la membrana celular.

En la preeclampsia placentaria, secundario a los procesos de isquemia severa por la mala placentación, hay un incremento en el número de células que sufren apoptosis, por lo que, la maquinaria para el proceso de degradación celular se encuentra sobre exigida. De esta manera, no se permite un tiempo suficiente para que la cascada apoptótica se complete, esto conduce a que partes necróticas de estas células se desprendan y así liberan componentes intracelulares parcialmente degradados, sin una cubierta de membrana.<sup>57,58</sup> El desprendimiento necrótico de fragmentos intracelulares del sincitiotrofoblasto incompletamente degradados, se conoce como aponecrosis, y se refiere a la disrupción de un proceso programado dependiente de energía (apoptosis) en favor de un proceso caótico independiente de energía (necrosis).<sup>59-62</sup>

Desde hace ya varios años, era evidente para los investigadores que micropartículas del sincitiotrofoblasto procedentes de células del tejido placentario, producían un proceso inflamatorio estéril, por estimulación secundaria de células del sistema inmunológico en las mujeres embarazadas sanas. Este proceso inflamatorio, sin duda se ve ampliamente incrementado en pacientes portadoras de preeclampsia.<sup>63-65</sup> En investigación experimental se demostró que estas micropartículas son capaces de modificar la funcionalidad de células del sistema inmunológico, como parte de mecanismos complejos que llevan a la estimulación del factor nuclear KB o NF-KB (de sus siglas en inglés: *Nuclear Factor KB*), que produce un posterior aumento en la síntesis de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el

factor de necrosis tumoral alfa o TNF alfa (de sus siglas en inglés: *Tumoral Necrosis Factor*).<sup>66</sup> Fue de igual manera evidente que el producir experimentalmente un estímulo hipóxico (que trataba de emular la hipoxia secundaria a la mala placentación, característica de la preeclampsia placentaria) al tejido placentario, se lograba con una diferencia estadísticamente significativa, aumentar el potencial de ésta síntesis.<sup>67</sup>

Seguramente de manera inherente a la estimulación del factor NF-KB, además de IL-6 y TNF alfa, otras sustancias como IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, IL-12, linfotóxica, interferón-β, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de macrófagos-granulocitos, molécula de adhesión intracelular 1, molécula de adhesión celular vascular 1 o VCAM-1 (por sus siglas en inglés: *Vascular Cell Adhesion Molecule*), selectina E, también se ven alteradas a la alza en su síntesis, tanto a nivel placentario como materno.<sup>68</sup>

Seguimos sin conocer en su totalidad cuáles son las micropartículas procedentes del sincitiotrofoblasto capaces de producir inflamación estéril. Sin embargo, actualmente sabemos que como parte de los componentes estructurales de los organelos celulares del sincitiotrofoblasto tenemos a las moléculas conocidas como alarminas, incluidas están el ácido úrico, fragmentos de DNA fetal, la molécula nuclear conocida como HMGB1 (por sus siglas en inglés: *High Mobility Group Box 1*), la IL-1, proteínas de choque térmico, moléculas de ATP, reactantes de oxígeno, histonas, DNA mitocondrial. Estas moléculas en su conjunto son conocidas como patrones moleculares asociados a daño o DAMPs (de sus siglas en inglés: *Damage-Associated Molecular Patterns*). El sistema inmunológico innato (células dendríticas, macrófagos y neutrófilos), por medio de receptores de reconocimiento de patrones o PRRs (de sus siglas en inglés: *Pattern Recognition Receptors*), entre ellos incluidos los TLRs (de sus siglas en inglés *Toll-like receptors*), NLRs e inflamomas citoplásmicos (de sus siglas en inglés: *NOD-Like Receptors*), RIG-I intracelular (de sus siglas en inglés: *Retinoic Acid-Inducible Gene-1*), receptores de lectina transmembrana tipo-C, y los receptores AIM2-like (de sus siglas en inglés: *Absent In Melanoma 2*), reconocen éstas sustancias, y producen una amplificación de la respuesta inmunológica materna, por mediación de factores como el NF-KB.<sup>69,70</sup>

## CONCLUSIONES

La preeclampsia placentaria es una patología compleja desde el punto de vista fisiopatológico. La participación de componentes inmunológicos y no inmunológicos que interactúan entre sí y llevan a las pacientes a presentar trastornos de mala placentación que desembocan en los

procesos de necrosis y aponecrosis, donde se lleva a cabo la lisis de la membrana de las células del sincitiotrofoblasto y una inyección directa a la circulación materna de componentes moleculares intracelulares. Los reactantes de oxígeno (O<sub>2</sub>, ONOO<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), factores antiangiogénicos (sFLT-1 y Eng), DAMPs (ácido úrico, fragmentos de DNA fetal, HMGB1, IL-1, proteínas de choque térmico, moléculas de ATP, histonas, DNA mitocondrial) y otras micropartículas del sincitiotrofoblasto, que se excretan hacia la circulación materna serán los causantes de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia materna.<sup>52,71</sup>

## REFERENCIAS

- Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S954-S962. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.024.
- Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):989-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100248.
- González-Merlo J, González E, Fabre E. *Obstetricia*. Elsevier. 2018.
- Christopher W. G. Redman, Ian L. Sargent. *Immunology of Pre-Eclampsia*. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010; 63: 534-543.
- Robillard PY, Hulsey TC. Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996; 347: 619.
- Kho EM, McCowan LM, North RA, et al. On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 66-73.
- Zhang J, Patel G: Partner change and perinatal outcomes. a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(1): 46-57.
- Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of Preeclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001; 12: 624-629.
- Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol* 1999; 45: 81-88.
- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346: 33-38.
- Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 342-352.
- Wilczynski JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and preeclampsia the same basic mechanism? *Hum Immunol* 2006; 67: 492-511.
- Billington WD. The immunological problem of pregnancy. 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol* 2003; 60: 1-11.
- Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76: 30-39.
- Rajagopalan S, Long EO. Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *J Exp Med* 2005; 201: 1025-1029.
- Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al. Combinations of

- maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957–965.
17. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008; 23: 972–976.
  18. Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ, et al. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 148–157.
  19. Sun JC, Lanier LL. Natural killer cells remember: an evolutionary bridge between innate and adaptive immunity? *Eur J Immunol* 2009; 39: 2059–2064.
  20. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature* 2007; 447: 972–978.
  21. Mellor AL, Munn DH. Creating immune privilege. active local suppression that benefits friends, but protects foes. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 74–80.
  22. Baban B, Chandler PR, Sharma MD, et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells. *J Immunol* 2009; 183: 2475–2483.
  23. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281: 1191–1193.
  24. Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, et al. Mouse model for allogeneic immune reaction against fetus recapitulates human pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 1–6.
  25. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss III JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 16: 206–215.
  26. Chaouat G. Regulation of T-cell activities at the fetoplacental interface—by placenta? *Am J Reprod Immunol*. 1999;42:199-204.
  27. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R: Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J* 2008; 12:223–242.
  28. Caretto D, Katzman SD, Villarino AV, Gallo E, Abbas AK: Cutting edge: the Th1 response inhibits the generation of peripheral regulatory T cells. *J Immunol* 2010; 184:30–34.
  29. Abrahams VM. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res* 2009; 124: 521–525.
  30. Dechend R, Muller DN, Wallukat G, Homuth V, Krause M, Dudenhausen J, et al. Activating autoantibodies against the AT1 receptor in preeclampsia. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 61–65.
  31. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14: 855–862.
  32. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension* 2009; 53: 393–398.
  33. Méndez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V. Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications. *Mol Cell Biochem* 2010; 341: 33–41.
  34. Lahera V, Cediel E, de las Heras N, et al. Alteraciones del endotelio en la hipertensión 2003; 23(4): 3-12.
  35. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177–191.
  36. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin* 2010; 37: 239–253.
  37. Ambreen A, Harrison A, Harrison M. Preeclampsia: Systemic Endothelial Damage Leading to Increased Activation of The Blood Coagulation Cascade. *Journal of Biotech Research* 2012; 4: 26-43
  38. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cells*. 2022 Feb 6;11(3):568. doi: 10.3390/cells11030568.
  39. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):377-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00913.x.
  40. Gebara N, Correia Y, Wang K, Bussolati B. Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2021 May; 22(10): 5402. doi: 10.3390/ijms22105402.
  41. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581–611.
  42. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A (164/165) and PIGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13(5): 169–175.
  43. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312(5): 549–560.
  44. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(3): 227–241.
  45. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 649–658.
  46. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fmslike tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145(11): 4838–4845.
  47. Shore VH, Wang TH, Wang CL, et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997; 18(8): 657–665.
  48. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 260–266.
  49. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Mar;24(2):131-8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000105.
  50. Gupta S, Agarwal A, Sharma R. The rol of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807-816.
  51. Rajmakers M, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia. rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004; 44: 374-380.
  52. Lizarbe MI. El suicidio y la muerte celular. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (Esp)* 2007; 101: 1-33.
  53. Huppertz B, Herrler A. Regulation of proliferation and apoptosis during development of the preimplantation embryo and the placenta. *Birth Def Res (part C)* 2005;75:249-61.

54. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
55. Lunetta P, Penttilä A. Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med* 1996; 108: 210-4.
56. Huppertz B, Kadyrov M, Kigdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 29-39.
57. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(6): 632-640.
58. Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy---its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999; 20: 531-539.
59. Formigli L, Papucci L, Tani A, et al. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncretic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 2000; 182: 41-49.
60. Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: C982-C988.
61. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free feto-placental DNA. *Am J Pathol* 2006; 169: 400-404.
62. Straszewski S, Abrahams V, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocrine Rev* 2005; 26: 877-897.
63. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 943-949.
64. Germain SJ, Sacks GP, Soorana SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178: 5949-5956.
65. Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56: 345-355.
66. Vaughan JE, Walsh SW. Activation of NF- $\kappa$ B in Placentas of Women with Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31(2): 243-251.
67. Seung SM, Romero R, Lee YJ, Park IS, Park CW, Bo Yoon BH. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 207: 337.e1-8.
68. Echeverri NP, Mockus IS. Factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B): Signaling and su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer. *Rev. Fac. Med* 2008; 56 (2): 135.
69. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. 2016 Dec;152(6):R277-R292. DOI: 10.1530/REP-16-0453.
70. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem*. 2014 Dec 19;289(51):35237-45. doi: 10.1074/jbc.R114.619304.
71. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2015 Feb;21(2):88-97. doi: 10.1016/j.semper.2014.11.009.



## Caso clínico



# Hemoptisis amenazante asociada a infección por metapneumovirus en paciente inmunocompetente: a propósito de un caso

*Threatening hemoptysis associated with metapneumovirus infection in an immunocompetent patient: a case report*

Juan Manuel Arredondo-Armenta,<sup>\*§</sup> Iván Jiménez-Flores,<sup>\*</sup> Karen Gabriel López-Salinas,<sup>\*\*</sup> Luis Alberto García-Fierro,<sup>\*\*</sup> Alma Itzel Rivascacho-Hernández,<sup>\*\*</sup> Pedro Yeverino-Suárez<sup>\*\*\*</sup>

**Citar como:** Arredondo-Armenta JM, Jiménez-Flores I, López-Salinas KG, Luis Alberto García-Fierro LA, Rivascacho-Hernández AI, Yeverino-Suárez P. Hemoptisis amenazante asociada a infección por metapneumovirus en paciente inmunocompetente: a propósito de un caso. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):45-49.

## RESUMEN

La definición de hemoptisis masiva varía ampliamente en la literatura, con valores que oscilan entre un volumen de sangre expectorada de 100 a 600 mL, sin embargo, la cantidad de hemoptisis es difícil de cuantificar, por lo tanto, es preferible usar el término de hemoptisis potencialmente mortal o amenazante. La infección por metapneumovirus humano afecta principalmente a grupos de mayor riesgo, como son los menores de cinco años de edad, los ancianos e inmunodeprimidos, donde puede presentarse de forma más grave. En este manuscrito reportamos el caso de paciente inmunocompetente que ingresó al servicio de urgencias y presentó deterioro rápido y progresivo secundario a hemoptisis amenazante asociada a neumonía por metapneumovirus.

**Palabras clave.** Hemoptisis, neumonía, metapneumovirus.

## ABSTRACT

The definition of hemoptysis varies greatly in the literature, with values ranging from a volume of expectorated blood of 100 to 600 mL, however, the amount of hemoptysis is difficult to quantify, therefore, it is preferable to use the term life-threatening hemoptysis. Human metapneumovirus infection mainly affects higher risk groups, such as children under five years of age, the elderly and immunosuppressed, where it can occur in a more serious form. In our manuscript we report the case of an immunocompetent patient who was admitted to the emergency department, presenting rapid and progressive deterioration secondary to life-threatening hemoptysis associated with metapneumovirus pneumonia.

**Key words.** hemoptysis, pneumonia, metapneumovirus.

## INTRODUCCIÓN

La hemoptisis masiva se define apropiadamente como hemoptisis potencialmente mortal que causa obstrucción de las vías respiratorias, insuficiencia respiratoria y/o hipotensión.<sup>1</sup> Los pacientes con hemoptisis masiva presentan un desafío diagnóstico y terapéutico inmediato. Históricamente, había pocas opciones terapéuticas disponibles, se asociaba a una mortalidad mayor al 75% con tratamiento conservador solo; por lo tanto, la cirugía adquirió un papel destacado en el manejo.<sup>2,3</sup>

Durante los últimos 50 años, los avances en imagenología, tecnología de fibra óptica y radiología intervencionista

han mejorado los resultados de los pacientes y han reducido la mortalidad. Mientras que el tratamiento histórico era conservador con énfasis en la cirugía emergente, la embolización de la arteria bronquial, ha surgido como un medio mínimamente invasivo eficaz para controlar la hemoptisis masiva. La literatura revela una mejora en la mortalidad en un 13% al 17.8%.<sup>3-4</sup>

## DEFINICIÓN

La definición de hemoptisis masiva varía ampliamente en la literatura, con valores que oscilan entre un volu-

\* Adscrito al Servicio de Urgencias, Hospital Médica Sur, CDMX.

\*\* Residente de Urgencias Médicas, Hospital Médica Sur, CDMX.

\*\*\* Jefe de Urgencias, Hospital Médica Sur, CDMX.

§ Adscrito al Servicio de Atención Inmediata, Instituto Nacional de Cancerología, CDMX.

men de sangre expectorada de 100 a 600 mL, sin embargo la cantidad de hemoptisis es difícil de cuantificar ya que parte de la sangre puede quedar retenida en el árbol traqueobronquial, por lo tanto es preferible usar el término de hemoptisis potencialmente mortal o amenazante, cualquier grado de hemoptisis que cause consecuencias clínicas como insuficiencia respiratoria por obstrucción de las vías respiratorias o hipotensión se considera potencialmente mortal. Esta definición se basa en la consecuencia clínica: hemoptisis que produce aspiración de sangre al pulmón contralateral, obstrucción de las vías respiratorias, hipoxemia que requiere ventilación mecánica, transfusión y muerte. Una limitación de esta definición es que excluye a una población con reserva respiratoria óptima que puede expectorar eficientemente grandes volúmenes de sangre y permanecer clínicamente estable durante las etapas iniciales de la hemoptisis potencialmente mortal. Estos casos deben manejarse con igual eficiencia, suponiendo que se producirá inestabilidad clínica si no se acelera el manejo.<sup>3,5</sup>

### Origen vascular de la hemoptisis

La sangre llega al pulmón procedente de 2 sistemas: las arterias pulmonares y las arterias bronquiales. A pesar de su menor contribución al flujo sanguíneo pulmonar, las arterias bronquiales son el origen de la mayoría de las hemoptisis, aunque también pueden proceder de arterias sistémicas no bronquiales. La causa más frecuente es la ulceración de la pared del vaso causada por un proceso destructivo del parénquima pulmonar (neoplasia pulmonar, neumonía bacteriana necrosante, etc.), desafortunadamente, no siempre es factible la diferenciación de la red vascular que origina la hemorragia.<sup>5,6</sup>

### Etiología de la hemoptisis

La enfermedad causante de la hemoptisis puede afectar a la vía aérea, al parénquima pulmonar o a los propios vasos pulmonares. Las etiologías más comunes de hemoptisis son: el carcinoma broncogénico (20%-28%), la bronquitis crónica (18%-29%) y las bronquiectasias (10%-20%). Las enfermedades cardiovasculares (infarto pulmonar, estenosis mitral) son responsables del 5%. Menos del 5% de los sangrados subglóticos se corresponderán con un grupo heterogéneo de patologías: cuerpo extraño tráqueobronquial, diátesis hemorrágica, tratamiento anticoagulante, traumatismo torácico, vasculitis tipo Wegener, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture. En torno al 3% de los pacientes con hemoptisis padecerán tuberculosis pulmonar.<sup>6,7</sup>

## DIAGNÓSTICO

En primer lugar, es importante confirmar que se trate realmente de una hemoptisis. Hay que asegurarse de que la sangre no proceda de otras regiones como la cavidad oral, la faringe, la laringe o el tracto digestivo (hematemesis). Para llegar al diagnóstico correcto es primordial realizar una buena anamnesis y exploración física del paciente. Hay que examinar la cavidad oral (descartar gingivorragia) y las fosas nasales (epistaxis) para descartar un sangrado de la vía aérea superior; si el diagnóstico no queda claro es recomendable realizar una exploración otorrinolaringológica. La hemoptisis se relaciona con la tos y el aspecto es el de un esputo espumoso de un color rojo brillante, en el análisis de éste destaca la presencia de hemosiderófagos y un pH alcalino, puede ser necesario realizar estudios de extensión como endoscopia o broncoscopia para hacer el diagnóstico.<sup>7,8</sup>

Distinguir el sitio del sangrado es vital en la hemoptisis potencialmente mortal, ya que la decisión de lateralizar el lado sangrante en una posición pendiente, es uno de los primeros pasos más importantes en la estabilización. Para determinar el lado del sangrado, se sabe que la radiografía de tórax tiene una sensibilidad limitada.<sup>3</sup> La tomografía computarizada es superior a la radiografía de tórax en su capacidad para identificar tanto el origen anatómico como la causa subyacente de la hemorragia.<sup>3,9,10</sup>

Con la combinación de tomografía computarizada y broncoscopia se pueden llegar al diagnóstico de la etiología de la hemorragia en el 83.9% de los casos. La elección de broncoscopia versus tomografía computarizada depende de la disponibilidad del equipo, la práctica institucional y la población de pacientes. Aunque la broncoscopia es invaluable para el diagnóstico y la estabilización, no está disponible en todas las instituciones y no debe retrasar la atención de un paciente clínicamente estable para su transferencia a una tomografía computarizada para una localización eficiente de la hemorragia y una transición rápida a terapias definitivas como la embolización de la arteria bronquial.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

En la hemoptisis amenazante el manejo debe ser hospitalario, con observación estrecha en Unidades de Cuidados Intensivos. Es fundamental establecer un diagnóstico rápido y preciso de la causa y el lugar del sangrado de forma simultánea, para facilitar su control. El tratamiento va dirigido a asegurar la permeabilidad de la vía aérea y la oxigenación, localizar y detener el

sangrado, lograr la estabilidad hemodinámica e identificar y tratar la causa de la hemoptisis.<sup>3,5</sup>

Es muy importante el aislamiento de las vías respiratorias sangrantes. Existen varias estrategias para aislar la hemorragia, si se conoce el lado del sangrado, se debe de mantener reposo en decúbito lateral del lado afectado con la intención de proteger la vía aérea y evitar la aspiración de sangre en el pulmón no afectado, control de la tos mediante antitusígenos, antimicrobiano en caso de hemoptisis asociadas a infección respiratoria, agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (con una recomendación débil), en caso de insuficiencia respiratoria se debe de proteger la vía aérea por medio de intubación endotraqueal y puede ser preciso el bloqueo del pulmón del origen del sangrado para así preservar la ventilación del pulmón sano.<sup>5</sup>

La broncoscopia terapéutica está indicada para combatir una situación de riesgo, generalmente en el contexto de una hemoptisis amenazante. La broncoscopia flexible es el procedimiento inicial de elección en pacientes con hemoptisis amenazante e inestabilidad hemodinámica donde el control de la hemorragia es vital. La broncoscopia flexible se puede realizar en el lugar más idóneo para la atención del paciente. Sin embargo, el broncoscopio rígido complementado con el broncoscopio flexible es el procedimiento más completo y seguro en la hemoptisis amenazante (recomendación fuerte), ya que permite ventilar al paciente de forma adecuada, asegurar la permeabilidad de la vía aérea mediante la aspiración de los restos hemáticos con sondas de gran calibre, realizar hemostasia directa sobre áreas sangrantes, presionando con la pared externa del extremo distal del broncoscopio rígido o mediante la aplicación de vasoconstrictores o terapias coagulantes endobronquiales y trabajar con el broncoscopio flexible para acceder al árbol bronquial distal.<sup>5</sup>

Mediante la broncoscopia, una vez identificado el origen del sangrado, y si la importancia del episodio no requiere el bloqueo de todo un árbol bronquial, se pueden aplicar medidas locales como son el bloqueo bronquial con el broncoscopio flexible y aspiración mantenida para colapsar y cohibir la hemorragia, bloqueo bronquial selectivo utilizando el broncoscopio de guía sin ocupar el canal de trabajo, instilación de fármacos hemostáticos como adrenalina y ácido tranexámico.<sup>5</sup>

La embolización endovascular es el tratamiento más seguro y eficaz para detener el sangrado en la mayoría de los casos de hemoptisis masiva o recurrente, muchas veces es definitivo y en otras sirve para estabilizar al paciente antes de la cirugía.<sup>5</sup>

El tratamiento quirúrgico en la hemoptisis amenazante está reservado para aquellas situaciones en las que la causa de la misma sea acreedora de tratamiento quirúrgico

y haya una localización concreta y fiable del origen de la hemorragia con un grado de recomendación fuerte.<sup>5</sup>

## INFECCIÓN POR METAPNEUMOVIRUS HUMANO (MPVh)

Las infecciones por virus respiratorios están entre las principales causas de enfermedad en humanos. Los niños y los ancianos, los pacientes cardiopatas, neumopatas o inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de complicaciones por estos agentes. El metapneumovirus humano (MPVh) es un virus respiratorio descubierto en el año 2001, por Van den Hoogen, en Holanda. El género *Metapneumovirus* pertenece a la familia *Paramixoviridae* y la subfamilia *Pneumovirinae*, a la que también pertenece el virus sincicial respiratorio (VSR).<sup>11</sup>

Existen dos linajes genéticos diferentes y, dentro de ellos, dos subtipos de cada uno. El MPVh es un virus ARN, de cadena simple y polaridad negativa. Afecta exclusivamente a humanos y de ahí su denominación como *Metapneumovirus* humano. Las manifestaciones clínicas generadas por este virus son de espectro amplio, con alteraciones a nivel de vía respiratoria alta y baja, produciendo cuadros desde leves a graves, en algunos casos requiriendo manejo hospitalario. Los grupos de mayor riesgo de infección por MPVh son los menores de cinco años de edad, los ancianos y los inmunodeprimidos, donde puede presentarse de forma más grave. El espectro clínico va desde cuadros de infección respiratoria superior, bronquiolitis, síndrome bronquial obstructivo y neumonía.<sup>11</sup>

## CASO REPORTADO

Se recibió en urgencias a femenina de 60 años, que al interrogatorio dirigido no refirió antecedentes personales patológicos de importancia. Inició su padecimiento actual una semana previa a su ingreso con síntomas de infección de vía aérea superior (malestar general, tos productiva, rinoresaca, coriza). En la exploración física de tórax, mostró movimientos ventilatorios disminuidos, campos pulmonares con estertores crepitantes infraescapulares, con síndrome de consolidación pulmonar. Durante su estancia en urgencias se realizó tomografía simple de tórax donde se evidenció, neumonía de focos múltiples, con consolidación de lóbulos inferior y medio derechos infiltrados en lóbulo inferior izquierdo y lingula, presencia de derrame pleural paraneumónico derecho (**Fig. 1**). En paraclínicos obtenidos al ingreso se documentó acidosis metabólica de anión GAP elevado e hiperlactatemia, hipokalemia leve, lesión renal aguda KDIGO III y PCR *bio-fire* respiratorio con resultado de metapneumovirus detectado (**Fig. 2**).

Arredondo-Armenta JM, Jiménez-Flores I, López-Salinas KG, y cols.

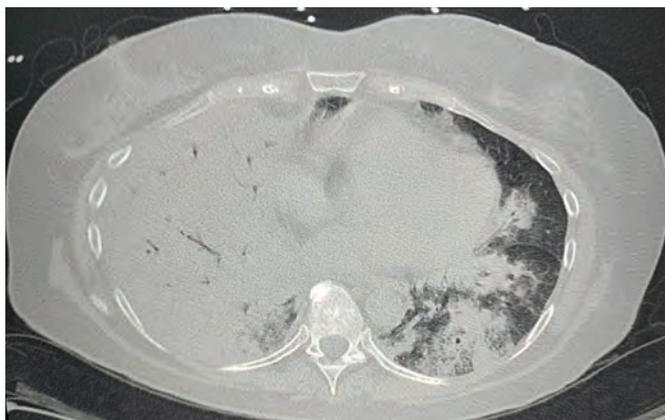


Figura 1. Tomografía de tórax, donde se observa neumonía de focos múltiples.

PRUEBA	RESULTADO	UNIDAD	INTERVALO DE REFERENCIA	INDICADOR
Especimen:	Exudado Nasofaríngeo			
<b>VIRUS</b>				
Adenovirus	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Coronavirus HKU1	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Coronavirus NL63	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Coronavirus 229E	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Coronavirus OC43	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Metapneumovirus humano	<b>DETECTADO</b>		NO DETECTADO	⚠
Rinovirus/enterovirus humano	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Influenza A	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Influenza A H1	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Influenza A H1N1 (2009)	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Influenza A H3	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Influenza B	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓
Virus parainfluenza 1	NO DETECTADO		NO DETECTADO	✓

Figura 2. PCR bio-fire respiratorio con detección de metapneumovirus humano.



**Figura 3** Sangrado detectado a través de tubo endotraqueal.

Durante su evolución presentó taquipnea, saturación por oximetría de pulso al 83% al aire ambiente y dolor torácico opresivo sin irradiaciones, gasometría de control con reporte de insuficiencia respiratoria tipo I, se decide manejo avanzado de la vía aérea, posteriormente presentó sangrado a través de tubo endotraqueal acompañado de inestabilidad hemodinámica, por las condiciones de paciente se realizó broncoscopia flexible, con hallazgos: hemorragia de 600 mL de sangre, como parte del tratamiento se administra epinefrina + ácido tranexámico local, sin poder limitar la hemorragia, se activó protocolo de transfusión masiva y se decidió tratamiento por medio de embolización vascular (**Fig. 3**). Previo a traslado se detectó actividad eléctrica sin pulso y se inició de manera inmediata reanimación cardiovascular avanzada, sin obtener retorno a la circulación espontánea.

### CONCLUSIÓN

La infección por metapneumovirus es una enfermedad respiratoria en la cual los cuadros clínicos graves suelen presentarse en niños menores de 5 años, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. En este manuscrito describimos el cuadro clínico de un paciente inmunocompetente que ingresó al servicio de urgencias con diagnóstico de neumonía por MPVh, durante su estancia desarrolló insuficiencia respiratoria ameritando manejo avanzado de la vía aérea. El paciente evolucionó a choque hipovolémico secundario a hemoptisis amenazante, la cual no pudo ser limitada por medio de broncoscopia flexible.

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### REFERENCIAS

1. Beau Prey, Andrew Francis, James Williams, et al. Evaluation and Treatment of Massive Hemoptysis. *Surg Clin North Am.* 2022 Jun;102(3):465-481.
2. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, et al. Massive hemoptysis. *Arch Intern Med.* 1968;121(6):495-498.
3. Kevin Davidson and Samira Shojaee. Managing Massive Hemoptysis. *Chest.* 2020 Jan;157(1):77-88.
4. Tom LM, Palevsky HI, Holsclaw DS, et al. Recurrent bleeding, survival, and longitudinal pulmonary function following bronchial artery embolization for hemoptysis in a U.S. adult population. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(12):1806-1813.e1801.
5. Rosa Cordovilla, Elena Bollo de Miguel, Ana Nuñez Ares, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis. *ArchBronconeumol.* 2016;52(7):368-377
6. BruzziJF,Rémy-JardinM, Delhaye D, et al. Multidetector row CT of hemoptysis. *Radiographics.* 2006; 26:3-22.
7. R. Cortés Sancho, P. Cossío San José, E. Miñambres Alija. Actitud diagnóstica y terapéutica ante el paciente que acude con hemoptisis. *Medifam vol.13 no.4 abr. 2003.*
8. Laura Rodríguez Pons, Ignasi Garcia-Olivé, Juan Ruiz Manza, et al. Hemoptisis: Actualización en diagnóstico y tratamiento. *Medicina respiratoria,* 2016, 9 (2): 31-42
9. Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(5):1217-1224.
10. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, et al. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997;112(2):440-444.
11. Raúl Romero Feregrino, Rodrigo Romero Feregrino, Ignacio Mora Magaña, et al. Diagnóstico de Metapneumovirus humano. Revisión sistemática de la literatura. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2013 Vol XXVI Núm.103



## Caso clínico



# Hemotórax masivo tardío, fisiopatología, diagnóstico y evaluación clínica; reporte de un caso

*Late massive hemothorax, pathophysiology, diagnosis and clinical evaluation; case report*

**Ignacio Alberto Mendez de Jesús,\* Adriana Desiree Velázquez-Rivera,\*\* David Sanabria-Cordero,\* Saúl Trejo-Rosas,\* Magdalena Avalos-García,\*\* Patricia Galindo-López,\*\***

**Citar como:** Mendez de Jesús IA, Velázquez-Rivera AD, Sanabria-Cordero D, Trejo-Rosas S, Avalos-García M, Galindo-López P. Hemotórax masivo tardío, fisiopatología, diagnóstico y evaluación clínica; reporte de un caso. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):50-54.

### RESUMEN

El hemotórax masivo tardío es una urgencia quirúrgica que puede poner en peligro la vida. Nuestro objetivo es presentar el caso clínico de un paciente masculino de 31 años de edad que ingresa al servicio de urgencias por presentar un trauma cerrado de tórax, el cual manifestó a las 14 horas de evolución inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia y disnea. Al tomar la radiografía de tórax con evidencia de un hemotórax izquierdo el cual se corroboró por ultrasonido y tomografía, por lo anterior se coloca sonda endopleural reportando un gasto inicial de 1,500 mL, pasando a quirófano donde reportan un sangrado total de 4,500 mL secundario a lesión del ligamento triangular del pulmonar izquierdo con solución de continuidad de la pleura parietal de aproximadamente 5 cm de longitud. En este reporte de caso analizaremos la fisiopatología, evaluación inicial, diagnóstico y tratamiento en los pacientes con hemotórax masivo tardío.

### ABSTRACT

Late massive hemothorax is a potentially life-threatening surgical emergency. Our objective is to present the clinical case of a 31-year-old male patient who entered the emergency department with blunt chest trauma, which manifested 14 hours after the onset of hemodynamic instability with hypotension, tachycardia and dyspnea. When taking the chest x-ray with evidence of a left hemothorax which was corroborated by ultrasound and tomography, therefore, an endopleural tube was placed, reporting an initial expenditure of 1,500 mL, moving to the operating room where they reported a total bleeding of 4,500 mL secondary to injury of the triangular ligament of the left pulmonary with a solution of continuity of the parietal pleura of approximately 5 cm in length. In this case report we will analyze the pathophysiology, initial evaluation, diagnosis and treatment in patients with late massive hemothorax.

## INTRODUCCIÓN

Los traumatismos son un problema de salud pública, ocupando el quinto lugar de causa de muerte a nivel nacional de acuerdo a cifras reportadas por el INEGI en el 2022.<sup>1</sup> Datos de centros especializados en atención de pacientes con trauma, informan que 1 de cada 4 muertes ocurren por lesiones de la caja torácica, de los cuales 70% son ocasionados por accidentes de vehículo con motor. Un 60% de los casos reportados con politrauma presentan lesiones en el tórax.<sup>1</sup>

Se ha informado previamente la existencia de un incremento gradual en la asociación entre el número de arcos costales fracturados con el desarrollo de hemotórax, 6% sin fracturas costales, 24% con 1-2 fracturas y 81% con más de 2 fracturas.<sup>2</sup>

Hemotórax es una acumulación de sangre en el espacio entre la pleura visceral y parietal (espacio pleural) debe ser de al menos el 50% del hematocrito sérico. Hemotórax masivo es una acumulación súbita de  $\geq 1500$  mL de sangre en la cavidad pleural o un gasto por la sonda endopleural  $\geq 200$  mL/hora de sangre en 2-4 horas una vez instalada la pleurotomía.<sup>3</sup>

Generalmente, el hemotórax masivo es causado por una lesión de las arterias intercostales, una laceración del pulmón, lesión de los grandes vasos o una rotura diafragmática, y se observa comúnmente desde unas pocas horas hasta 11 días después de la lesión. El hemotórax tardío puede ser causado por una lesión en el diafragma o por sangrado óseo por una costilla fracturada y se observa después de un cierto período. El tratamiento conservado o quirúrgico, dependerá de la evaluación correcta de los síntomas del paciente, así como el abordaje diagnóstico.<sup>4</sup>

\* Unidad de Cuidados Intensivos. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

\*\* Unidad de Urgencias. Hospital General ISSSTE TACUBA. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México.

**Correspondencia:** Dr. Ignacio Alberto Mendez de Jesús

**Correo electrónico:** ignacio.mendez300@hotmail.com

<https://dx.doi.org/10.35366/115763>

## REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 31 años de edad, sin crónico degenerativos, alergias a medicamentos negados. Ingresa al servicio de urgencias procedente de su domicilio el día 26/11/2023 a las 9:00 horas por presentar trauma de tórax al recibir impacto costal izquierdo contra un barandal al subir unas escaleras. A su ingreso solo refiere dolor costal izquierdo, se toman signos vitales los cuales se reporta dentro de parámetros normales, se realiza una radiografía de tórax sin reportar alteraciones estructurales, por lo anterior se le indican analgésicos y egreso a su domicilio. Posteriormente a las 23:00 horas presenta más dolor costal izquierdo se agrega disnea y alteración del estado de alerta, por lo anterior acude nuevamente a urgencias. Se reporta en el área de choque con hipotensión, taquicardia con los siguientes signos vitales TA: 60/40 mmHg, FC:120 lpm, FR:35, saturación por oximetría de pulso: 86%. Se administró oxígeno por cánulas nasales y se tomó gasometría arterial, reportando hipoxemia pH:7.34, PaO<sub>2</sub>: 50 mmHg, CO<sub>2</sub>: 45 SaO<sub>2</sub>:85%, a la exploración física no se auscultan ruidos respiratorios en hemitórax izquierdo, se realiza una nueva radiografía de tórax donde se reporta hemotórax izquierdo (**Fig. 1**). Se realiza ultrasonido FAST (*focused assessment with sonography for trauma*) donde se encuentra signo de plancton (imágenes puntiformes, hiperecogénicas móviles) en el hemitórax izquierdo (**Fig. 2**). Por el esfuerzo respiratorio, inestabilidad hemodinámica y la hipoxemia se decide manejo avanzado de la vía aérea sin complicaciones, se coloca catéter venoso central para iniciar vasopresores de tipo norepinefrina. Al estar con mejor estabilidad hemodinámica y respiratoria pasa a tomografía donde se observa hemotórax posterior izquierdo (**Fig. 3**).



Figura 1. Radiografía de tórax postero anterior.

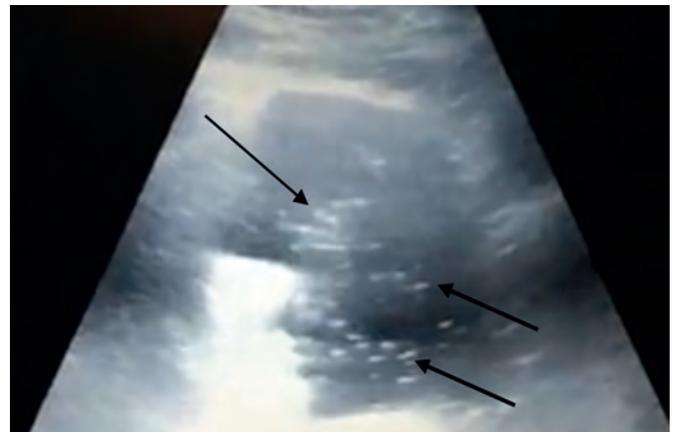


Figura 1. Ultrasonido pulmonar con signo de plancton (imágenes puntiformes, hiperecogénicas móviles) en el hemitórax izquierdo.

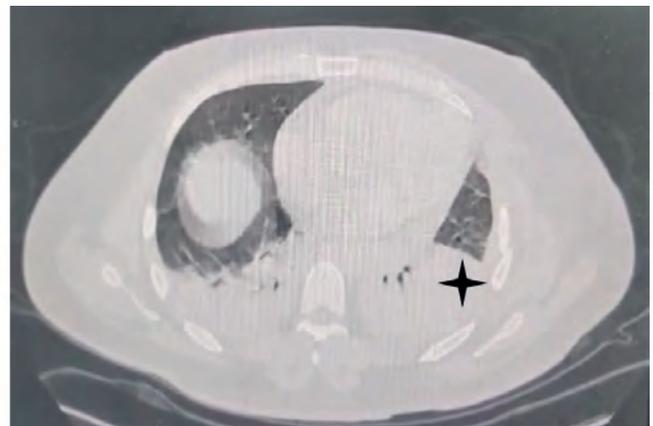
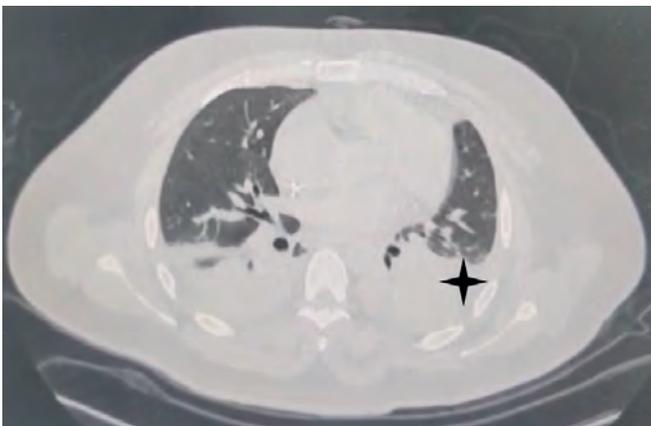


Figura 3. Tomografía de tórax en corte transversal, donde se observa hemotórax posterior izquierdo.

Mendez de Jesus IA, Velázquez-Rivera AD, Sanabria-Cordero D, y cols.

Por lo anterior se coloca sonda endopleural reportando un gasto inicial de 1,500 mL, se inicia protocolo de transfusión sanguínea a una relación 1:1:1 y pasa a quirófano donde reportan un sangrado total de 4,500 mL secundario a lesión del ligamento triangular pulmonar izquierdo con solución de continuidad de la pleura parietal de aproximadamente 5 cm de longitud. En el posquirúrgico inmediato pasa a unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se continua la reanimación con hemoderivados ya que se reporta una hemoglobina de 5.6, plaquetas de 60,000 hematocrito del 20%, TTP: 50 INR: 1.5.

Durante su estancia en la UCI se logra estabilizar al paciente con mejoría clínica a nivel respiratorio y hemodinámico, logrando progresar la ventilación mecánica a las 48 horas sin complicaciones aparentes. Se egresa al servicio de cirugía general para continuar con su tratamiento.

### Fisiopatología

El hemotórax se puede originar por lesiones de diafragma, mediastino, de la pared torácica y abdomen. Cada

hemitórax puede contener el 40% del volumen sanguíneo circulante de un paciente. Los estudios han demostrado que las lesiones de los vasos intercostales por ejemplo arterias mamarias internas y vasos pulmonares provocan una hemorragia importante que requiere un tratamiento invasivo. La respuesta fisiológica temprana de un hemotórax tiene componentes hemodinámicos y respiratorios.<sup>5</sup> La gravedad de la respuesta fisiopatológica depende de la localización de la lesión, la reserva funcional del paciente, el volumen sanguíneo acumulado en el hemitórax.

Por las pérdidas sanguíneas contenidas en el hemitórax se presentará una disminución de la precarga provocando inestabilidad hemodinámica por decremento del gasto cardiaco, manifestándose con hipotensión, hiperlactatemia e hipoperfusión tisular, evolucionando a un estado hipodinámico. Manifestándose con disminución de la saturación venosa central de oxígeno (SVO<sub>2</sub>) < 60%, incremento del % de extracción de oxígeno (%EO<sub>2</sub>) > 25%-30% y una diferencia arterio-venosa de oxígeno mayor de 5. Para tratar de compensar esta inestabilidad hemodinámica las resistencias vasculares sistémica y pulmonares se incrementarán por efecto de la liberación de catecolaminas.<sup>6</sup>

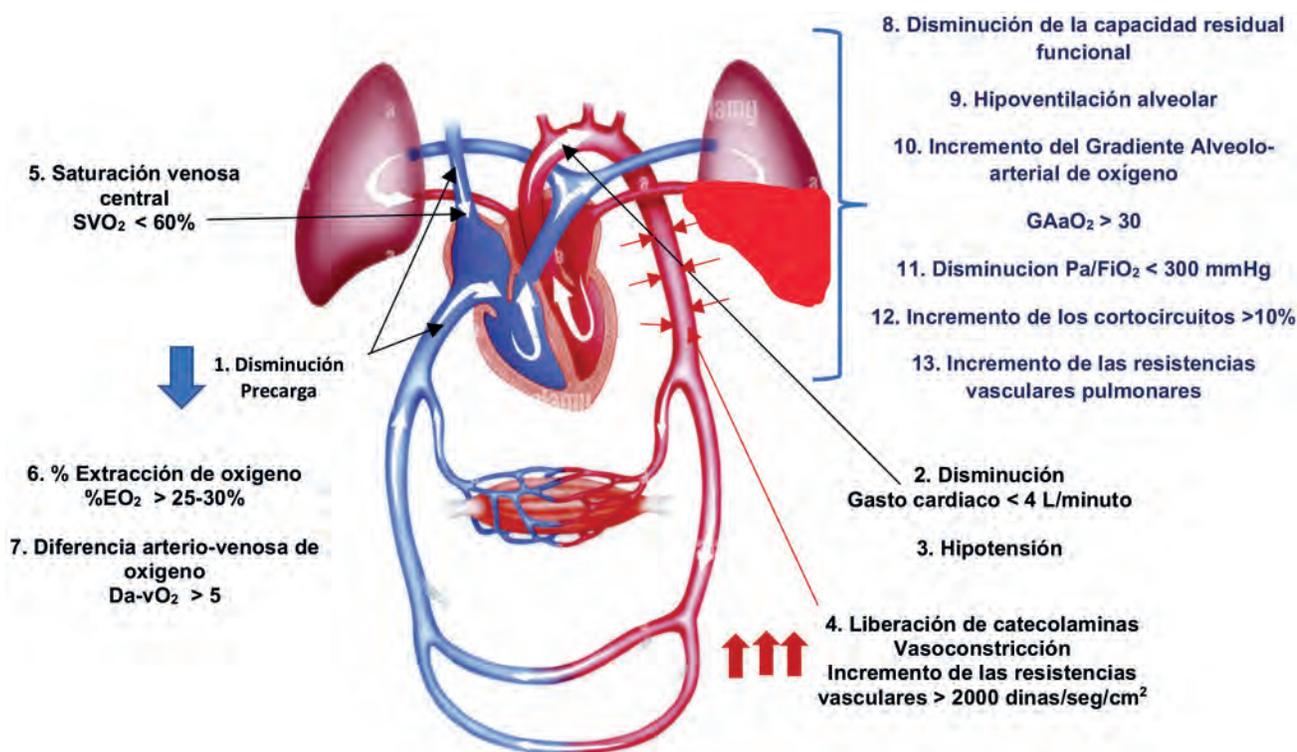


Figura 4. Cambios hemodinámicos y respiratorios en el hemotórax.

A nivel respiratorio, la sangre en el espacio pleural afectará la capacidad residual funcional generando una hipoventilación alveolar, desajustando la ventilación perfusión y los cortocircuitos. Un hemotórax masivo puede provocar un aumento de la presión hidrostática que ejerce presión en la vena cava y el parénquima pulmonar provocando más decremento de la precarga y aumento de las resistencias vasculares pulmonares,<sup>7</sup> como se ilustra en la **figura 4**.

## EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Una historia clínica y exploración física adecuada ayudarán a determinar que paciente tiene un riesgo bajo o alto de sufrir una lesión intratorácica. Los componentes importantes de la historia clínica incluyen dolor torácico, disnea, mecanismo de la lesión (cinemática del trauma), uso de drogas, alcohol, comorbilidades, antecedentes quirúrgicos previos y terapia de anticoagulantes. Los hallazgos clínicos del hemotórax son amplios y puede sobreponerse a los del neumotórax; estos incluyen dificultad respiratoria, taquipnea, disminución o ausencia de ruidos respiratorios, matidez a la percusión, asimetría de la pared torácica, desviación de la tráquea, hipoxia, hipotensión y uso de músculos accesorios. Los siguientes hallazgos físicos se pueden considerar de alto riesgo en un paciente con hemotórax.<sup>8</sup> (**Cuadros 1 a 2**).

**Cuadro 1.** Hallazgos físicos que se pueden considerar de alto riesgo en un hemotórax

1. Ingurgitación yugular	Taponamiento pericárdico, neumotórax
2. Movimientos paradójico de la pared torácica	Tórax inestable
3. Enfisema subcutáneo	Laceración del parénquima pulmonar
4. Abdomen de escafoides	Lesión diafragmática
5. Movimientos abdominales excesivos con la respiración	Lesión de la pared torácica.

**Cuadro 2.** Diferencia entre neumotórax hipertensivo y hemotórax masivo

Lesión	Ruidos respiratorios	Percusión	SIGNOS FÍSICOS		
			Posición traqueal	Venas del cuello	Movimiento torácico
Neumotórax hipertensivo	Disminuidos o ausentes	Hiperresonancia	Desviación contralateral	Distendida	Expandido inmóvil
Hemotórax masivo	Disminuidos	Matidez	Línea media	Colapsadas	Móvil

## Tratamiento

Posteriormente a una evaluación física completa el colegio Americano de Cirujanos estableció el protocolo *American Traumatic Life Support* (ATLS) que implementa un enfoque de evaluación estandarizado y metodológico para cada paciente traumatizado.

El hemotórax masivo inicialmente es tratado en forma simultánea con la restitución del volumen sanguíneo y la descompresión de la cavidad torácica. Coloque vías endovenosas de grueso calibre, infunda cristaloides e inicie transfusión de sangre no cruzada o de tipo específico en cuanto sea posible. Cuando sea apropiado, la sangre que sale a través del tubo torácico puede ser recolectada en un dispositivo adecuado para autotransfusión. Se coloca un tubo torácico simple (28-32 French), por lo general en el quinto espacio intercostal, apenas anterior a la línea axilar media, y se continúa con una rápida restitución del volumen mientras se termina la descompresión de la cavidad torácica. La evacuación inmediata de 1500 ml de sangre suele indicar la necesidad de una toracotomía de urgencia. La decisión se basa en la pérdida continua de sangre (200 ml/hora por 2 a 4 horas), así como en el estado fisiológico del paciente y si el tórax es completamente drenado de sangre.<sup>9</sup>

Según la literatura, las indicaciones de intervención quirúrgica (toracotomía anterior urgente) incluyen:

1. 1500 mL de drenaje de sangre en 24 horas a través del tubo torácico o al momento de la instalación del mismo.
2. 200 mL/hora durante 2 a 4 horas consecutivas después de la inserción del tubo torácico.
3. Lesión de gran vaso o de la pared torácica.
4. Taponamiento pericárdico.

La toracotomía permite una evaluación rápida de las lesiones intratorácicas y la hemostasia.

El drenaje del hemotórax en caso de coagulopatía debe realizarse con cuidado teniendo en cuenta la enfermedad subyacente. Se debe realizar la corrección de la función de coagulación antes de la intervención quirúrgica si lo permite el estado clínico del paciente.<sup>9</sup>

## DISCUSIÓN

Se describió un paciente con un traumatismo cerrado de tórax, que evoluciono en 14 horas a hemotórax masivo tardío secundario a lesión del ligamento triangular pulmonar izquierdo. El hemotórax se puede clasificar en dos, temprano de inicio agudo al ingresar al aérea de urgencias o tardío que se puede presentar en horas o días en paciente con trauma de tórax cerrado. Según la literatura, la prevalencia de hemotórax tardío representa del 4.2% al 12.2% de todos los hemotórax traumáticos, y el hemotórax masivo tardío que requiere cirugía es raro. En el estudio de Sun Wook Chang y cols., del 2018,<sup>4</sup> reportaron 5 (0.4%) de 1278 pacientes que sufrieron fractura costal fueron sometidos a cirugía debido a un hemotórax retrasado y potencialmente mortal después de un traumatismo torácico cerrado.

El tratamiento del hemotórax tardío requiere principalmente control del sangrado y evacuar el hematoma de la cavidad torácica. Se tiene que considerar una toracotomía con tubo para drenar la sangre del espacio pleural, y considerar la cirugía de toracotomía abierta para pacientes con hemorragia mayor de 1500 mL al momento de la instalación de la sonda o un gasto de mas de 200 mL durante 2 a 4 horas continuas. Se tiene que realizar una reanimación con hemoderivados con una relación 1:1:1 (paquete eritrocitario, plasma y plaquetas) mejorar el estado hemodinámico del paciente para tener un mejor pronóstico.

Se puede considerar de alto riesgo o probabilidad de un hemotórax masivo tardío en pacientes que tiene una costilla fracturada con bordes irregulares. Incluso si la costilla fracturada no esta desplazada, un borde afilado puede dañar las estructuras del diafragma. Por lo anterior, se tiene que informar al paciente la necesidad de una observación más estrecha al momento de ingresar a urgencias. Realizar estudios de imagen seriados como radiografía de tórax, ultrasonido pulmonar y tomografía de tórax de tener du-

das diagnósticas. El monitoreo hemodinámico del paciente es fundamental asociado con la exploración física, si un paciente tiene un pródromo del dolor torácico, pleurítico, disnea y diaforesis, se debe considerar un probable hemotórax retardado.

## REFERENCIAS

1. Cortes-Telles A, Morales-Villanueva C, Figueroa-Hurtado E. Hemotórax: etiología, diagnóstico, tratamiento y complicaciones. *REVISTA BIOMÉDICA*. 2016; 27(3). doi:https://doi.org/10.32776/revbiomed.v27i3.540
2. González LR, Riquelme UA, Toloza AC, Reyes MR, Seguel SE, Stockins LA, et al. Hemotórax masivo por traumatismo torácico en pacientes tratados quirúrgicamente. *Rev. cir.* [Internet]. 2020 Oct [citado 2024 Abr 13]; 72( 5 ): 434-440. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2452-45492020000500434&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492020000500434&lng=es). <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-454920200005655>
3. Chan Hee Park, Kyeong Eui Kim, Min Cheol Chae, Jeong Woo Lee, Hemotórax masivo retrasado después de un traumatismo torácico cerrado que requirió toracotomía mediante VATS: informe de un caso, *Journal of Surgical Case Reports*. 2022, número 1, enero de 2022, rjab537, <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab537>
4. Chang SW, Ryu KM, Ryu JW. Delayed massive hemothorax requiring surgery after blunt thoracic trauma over a 5-year period: complicating rib fracture with sharp edge associated with diaphragm injury. *Clinical and experimental emergency medicine*. 2018; 5(1), 60–65. <https://doi.org/10.15441/ceem.16.190>
5. Morley EJ, Johnson S, Leibner E, Shahid J. Evaluación y tratamiento del traumatismo cerrado de tórax y pulmón (Trauma CME) en el departamento de urgencias. *Práctica médica emergente*. 2016 junio; 18 (6):1-20.
6. Chou YP, Lin HL, Wu TC. Cirugía toracoscópica videoasistida para hemotórax retenido en traumatismo torácico cerrado. *Opinión actual Pulm Med*. 2015 julio; 21 (4): 393-8.
7. Ota K, Fumimoto S, Iida R, Kataoka T, Ota K, Taniguchi K, Hanaoka N, Takasu A. Massive hemothorax due to two bleeding sources with minor injury mechanism: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 octubre 07; 12(1):291
8. Igai H, Kamiyoshihara M, Yoshikawa R, Ohsawa F, Yazawa T. Delayed massive hemothorax due to a diaphragmatic laceration caused by lower rib fractures. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 67:811–3.
9. ATLS - Advanced trauma life support, 10<sup>o</sup> edition. Chicago, Ill.: American College of Surgeons, Committee on Trauma, 2018.



## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES 2024

Archivos de **Medicina de Urgencias de México** (Arch. Med. Urogen. Mex) es una publicación periódica mexicana, con arbitraje por pares, que pretende ser el vehículo de difusión principal en México y Latinoamérica en el área de medicina de urgencias. Es el órgano oficial de investigación y divulgación del **Asociación de Medicina de Urgencias y Desastres de México, A.C. (AMUDEM)**.

El objetivo de la revista es elevar el nivel académico, científico y técnico del personal dedicado a la atención en urgencias e investigadores en ciencias de la salud de las instituciones educativas y sanitarias de nuestro país y Latinoamérica. Lo anterior para mantener actualización continua y contribuir a disponer la mejor evidencia con respecto a prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico relacionados a la urgencia médica.

Los artículos publicados tratan aspectos prácticos, problemáticas y cuestiones teóricas de la especialidad relacionada con la urgencia médica. Así mismo, la revista incluirá análisis y opiniones de expertos de reconocido prestigio nacional e internacional sobre todo lo relacionado a nuestra especialidad.

**Público objetivo:** académicos, investigadores, profesionales y estudiantes en el campo de la urgencia y ciencias de la salud que estén interesados en los aspectos teóricos y prácticos de nuestra especialidad.

**Misión:** publicación de artículos científicos (investigación original, revisión y casos clínicos) que cumplan con altos estándares señalados por la comunidad científica internacional con referencia a la urgencia clínica y hospitalaria, prevención, tratamiento y pronóstico de enfermedad en urgencia médica.

**Visión:** ser referente internacional de publicaciones en la especialidad del urgenciólogo de los países hispanoparlantes, con altos estándares de calidad y rigor metodológico.

### CATEGORÍAS DE MANUSCRITOS

**Arch. Med. Urogen. Mex.** publica artículos en las siguientes categorías:

**Artículos de investigación y originales:** son informes escritos que describen resultados originales de una investigación que cubren temas relacionados con la urgencia en medicina, relacionadas con cardiología, toxicología, neumología, pediatría, ginecoobstetricia, cirugía, medicina interna y afines realizados en animales, pacientes o individuos adultos y pediátricos.

**Artículos de revisión:** son artículos científicos que sin ser originales recopilan la información más relevante sobre un tema en específico de la especialidad del urgenciólogo. Estos artículos deberán ser abordados por un amplio cuerpo de literatura científica, permitiendo proporcionar un

resumen crítico de la evidencia y las aplicaciones actuales. En algunos casos, los artículos de revisión también pueden ser sobre un tema emergente que cuente con literatura limitada con la finalidad de demostrar la necesidad de más investigación.

**Casos clínicos:** reporte detallado de un caso clínico donde se ilustre el beneficio de la intervención brindada a un paciente.

### INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Los manuscritos de investigaciones originales deben ser organizados de la siguiente manera: página del título (español e inglés), resumen estructurado, introducción, métodos, resultados, discusión, agradecimientos, referencias, tablas, leyendas y figuras. Todas las páginas deben estar numeradas consecutivamente, empezando por la del título como página uno. Los manuscritos originales deben contener entre 3.000 y 4.500 palabras, sin incluir referencias. El número de tablas e ilustraciones van de 2 a 6 y deben limitarse a los más pertinentes para el estudio sin duplicar los hallazgos en el texto. El editor se reserva el derecho de publicar las tablas excesivamente grandes. El incumplimiento de las restricciones de longitud puede resultar en un retraso en los procesos de publicación. Aspectos que debe contener el artículo original:

**1. Resúmenes:** (200 palabras como máximo) en español e inglés, ambos deberán estar estructurados como sigue: introducción; objetivo; material y métodos; resultados y discusión con conclusión y al menos cinco palabras clave.

**2. Introducción:** indique claramente el propósito de la investigación. Resumir los fundamentos y antecedentes del estudio, sólo citar referencias pertinentes. La "introducción" debe limitarse a 1.5 páginas del manuscrito mecanografiado.

**3. Métodos:** describir los métodos en detalle (disponer del suficiente detalle tanto como para que el estudio pueda ser reproducible). Informe del procedimiento realizado con referencias si es necesario. Utilizar apartados según sea necesario para mayor claridad. Se citan a continuación algunos puntos específicos a considerar

**El uso de los nombres comerciales:** los nombres comerciales deben ser evitados en la definición de productos siempre que sea posible. Si el nombramiento de un nombre



comercial del producto no se puede evitar, también se deben mencionar los nombres comerciales de otros productos similares, y deben estar acompañados por el símbolo superíndice <sup>TM</sup> o ®, seguidos de paréntesis, por el nombre del propietario. Si se utiliza un nombre comercial del producto, es imprescindible que el producto se describa con suficiente detalle para que los lectores puedan comprender la naturaleza del producto, no es necesario en medicamentos, pero sí en aparatos de soporte, gabinete etc.

La mención de suministros, equipos y piezas de equipos cuando estos son novedosos, se deberán escribir entre paréntesis, el nombre del fabricante o proveedor, y hacer mención de la ciudad, estado / provincia y país (ejemplo: Morepharma, México, D.F.).

**Estadísticas:** describir los métodos estadísticos con detalle suficiente para que el lector comprenda la relación de los datos originales con los resultados reportados. Cuando sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con los indicadores apropiados, medidas de tendencia central, medidas de dispersión, medición de errores, etc. a pesar de que no hayan tenido resultados con significancia estadística. Informe el número de observaciones realizadas en el estudio. Especifique los programas de computación utilizados, incluyendo el número de versión y el nombre y el lugar de fabricación. Las descripciones generales de los métodos estadísticos se deberán incluir en la sección "Métodos". Indique si las variables se transformaron para su análisis. Indique el nivel de significancia utilizado en las pruebas, más aún si es diferente del error alfa convencional de 2 caras al 5%.

**4. Resultados:** Presentar los resultados en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. No duplicar los datos de las tablas o figuras en el texto; destaque o resuma sólo las observaciones importantes. No presentar datos a nivel individual, excepto que se tengan razones muy convincentes.

**5. Discusión:** Esta sección no debe exceder de 4 páginas escritas. Enfatizar de forma concisa los aspectos novedosos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de ellos. No repita los datos u otro material de forma detallada, si esta ya fue presentada en la "Introducción" o "Resultados". Realice una comparación de los resultados obtenidos con los reportados previamente. Vincule conclusiones con los objetivos del estudio y evite declaraciones y conclusiones que no están completamente sustentados por los resultados del estudio. Indique qué nueva información aporta el presente estudio.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

El artículo de revisión debe incluir:

**1. Resumen** (150 palabras como máximo) que indique claramente el propósito de la revisión, la metodología empleada (si aplica), los resultados (si aplica) y la conclusión breve;

**2. La introducción y propósito;**

**3. Cuerpo del artículo,** desarrollando el tema en un orden lógico usando títulos y subtítulos apropiados;

**4. Las conclusiones,** en las cuales se puede que especificar las necesidades de investigaciones originales (si aplica);

**5. Una lista completa y detallada de las referencias; y**

**6. Cuadros y / o figuras pertinentes.** El máximo número de palabras para un artículo de revisión es de 6000 palabras, sin incluir referencias, cuadros / figuras y página del título.

## CASOS CLÍNICOS

El estudio de caso(s) debe incluir una breve historia clínica y nutricia que incluya parámetros bioquímicos, mediciones antropométricas, parámetros clínicos así como un plan de intervención detallado que se centre en la discusión de las recomendaciones aplicadas.

## PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

### Formato del manuscrito

Los manuscritos deben adherirse a disposición estándar y las directrices de la extensión del texto. Los manuscritos deberán presentarse en Microsoft Word, a doble espacio utilizando fuente en tamaño 12 (preferentemente Times New Roman) y los márgenes justificados. Las páginas deben estar numeradas empezando por la del título en español e inglés. Identificar el nombre del autor para correspondencia. Se pide NO ENVIAR MANUSCRITOS en formato PDF. Los manuscritos no deben presentarse en control de cambios. Todos los valores de parámetros bioquímicos deben expresarse en unidades convencionales (Sistema métrico decimal SMD). Si es necesario, el Sistema Internacional de Unidades (unidades SI) puede ser colocado dentro de un paréntesis, inmediatamente después de las unidades de convenciones del SMD. Tablas de conversión están disponibles en JAMA 1986; 255 (17): 2329-2339 o Ann Intern Med 1987; 106 (1): 114-129.

## PÁGINA DEL TÍTULO

La página del título debe de incluir:

1. Título del manuscrito en español e inglés.
2. Los nombres y grados de cada autor.
3. El título actual y la afiliación de los autores.
4. Datos del autor para correspondencia: nombre, dirección, teléfono, números de fax y correo electrónico del autor.
5. Título corto: (45 caracteres o menos incluyendo espacios) para utilizarse en el encabezado de la página.



## AUTORÍA

Todas las personas listadas como autores deben de seguir los criterios de paternidad literaria. Cada autor debe participar lo suficiente en el trabajo para tomar responsabilidad del contenido del documento y aprobar la versión final del manuscrito. La paternidad literaria se debe basar en las diferentes contribuciones que puede tener cada uno de los autores en:

Diseño del estudio.

Generación, recolección, análisis e interpretación de los datos.

Redacción y/o revisión del manuscrito.

Aprobación de la versión final de manuscrito.

El autor que sea nombrado para recibir la correspondencia del manuscrito, sus datos deben aparecer en la página del título y debe ser el mismo que envíe el manuscrito con nuestro Director-editor

## RESUMEN

La página del resumen incluye el título del manuscrito pero no otra información de identificación. En el caso de investigación y artículo original se debe realizar un resumen estructurado utilizando los siguientes títulos.

**Introducción:** breve.

**Objetivo:** declarar de forma clara el propósito del estudio.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** **diseño:** diseño de la investigación. **Sujetos:** datos demográficos, criterios de selección y grupo control. **Intervención:** metodología y descripción del tratamiento utilizado. **Principal resultado medido:** variable utilizada para evaluar el efecto de la intervención.

**Resultados:** hallazgos principales del estudio.

**Conclusiones:** breve resumen de los resultados que son directamente apoyados por la evidencia.

El límite del resumen es de 300 palabras o menos. Al final del resumen, colocar una lista de cinco palabras claves.

## ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

Los términos complejos utilizados frecuentemente en el manuscrito deberán ser abreviados. Las abreviaciones deberán ser colocadas entre paréntesis la primera vez que se utilicen en el resumen y nuevamente la primera vez que se utilicen en el texto. No utilizar abreviaciones y acrónimos en el título.

## FORMATO DE FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Listar fuentes de financiamiento en una manera estándar para facilitar el cumplimiento de los requisitos de los financiadores. Ejemplos:

Financiamiento: Este trabajo es apoyado por el Instituto Nacional de Salud (números de convenio si apli-

ca); Fundación América Latina para la paz, México, D.F., y los Institutos Nacionales de Salud (números de convenio). Cuando un financiamiento es una donación o recursos disponibles por parte de la universidad, colegio, instituto de investigación, agregar el nombre de la institución u organización que proporcione ese financiamiento.

No es necesario incluir descripciones a detalle del programa o el tipo de donaciones o premios.

Si no se dio ningún tipo de financiamiento a la investigación agregar el enunciado: "Esta investigación no recibió ninguna donación del sectores público o comercial", o bien "sin fines de lucro".

## FIGURAS Y CUADROS (tablas)

### FIGURAS

Llamaremos figura a: ilustraciones, dibujos, gráficas y fotografías. Las ilustraciones, dibujos y gráficas deben ser realizados en computadora. Las figuras deberán ser numeradas consecutivamente de acuerdo al orden en el que aparezcan en el texto (por ejemplo, Figura 1, Figura 2, Figura 3, etc.). Las figuras deberán adjuntarse en archivos separados y no estar integradas en el archivo del manuscrito.

Para las figuras solo aceptamos en formato JPG en resolución mínima de 150 pixeles, en otro formato o menor resolución, no son aceptables, porque son de mala calidad (baja resolución). Se pide envíen las figuras de preferencia en color junto a su archivo del texto.

### CUADROS (tablas)

Incluir un título para cada cuadro. Numerar los cuadros consecutivamente en el manuscrito (Cuadro 1, Cuadro 2, Cuadro 3, etc.). Utilice símbolos estandarizados de formato superíndice (\*, †, ‡, § ...) para citar o especificar algo del cuadro. Los autores deben colocar las notas abajo de la cuadro, en orden, leyendo de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo. Deben comenzar una nueva serie de notas debajo de cada cuadro.

Si algún cuadro o figura ha sido publicada con anterioridad, se debe enviar junto con el manuscrito la copia de la CARTA DE PERMISO del propietario de los derechos de autor. Se debe dar reconocimiento a la fuente original en el cuadro o figura, anotando la referencia completa en la sección de Referencia del manuscrito. La leyenda de la figura (o notas al pie del cuadro) deben concluir con: "Reproducido con permiso", seguido por el correspondiente número de referencia. Los autores son responsables de obtener la autorización y derechos para imprimir y publicar vía electrónica dichas figuras y cuadros. Los autores son responsables de realizar el pago correspondiente en su caso para la obtención de dichos permisos.



## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS FINANCIERO Y APOYO

Reconocer el apoyo que tuvo la investigación por parte de fundaciones o industria y revelar cualquier potencial conflicto de interés financiero. Deberá ser declarada cualquier afiliación y/o relación significativa con cualquier organización o entidad que tenga un interés financiero directo o indirecto, ejemplo: empleo, consultas, subsidios, honorarios. Las especificaciones dentro de la declaración permanecerán de forma confidencial.

Los editores pueden solicitar a los autores del estudio que tengan un conflicto de interés, se agregue una declaración que diga: "Tengo acceso completo a los datos de este estudio y tomo la completa responsabilidad de la integridad de los datos así como de la exactitud en el análisis de los mismos". Si el Editor considera apropiado realizar una declaración general al respecto, ésta se agregará en el apartado de "Reconocimiento" del manuscrito. La sección de Reconocimiento debe revelar todas las fuentes de apoyo para el trabajo, tanto financieras como materiales. Si no hay conflicto de interés financiero identificado, se debe escribir seguido del nombre del autor.

## REFERENCIAS

Las referencias deben ser numeradas según el orden de aparición en el texto, mediante números en formato superíndices. Las referencias deben ser compiladas al final del manuscrito de acuerdo con el orden de citación en el texto y deben seguir el estilo y el formato de la Asociación Médica Americana (AMA por sus siglas en inglés).

Los autores que utilizan software de referencia, tales como EndNote o Reference Manager deben seleccionar estilo NLM/PubMed.

Las referencias deben escribir a doble espacio en una página separada al final del manuscrito. Al momento de citar, se deben abreviar los nombres de las revistas como se marca en PubMed. Listar hasta seis autores y/o editores, si hay más de seis autores se listaran sólo los tres primeros seguido de la leyenda "et al." En el caso de citar a las revistas, se deberá incluir el volumen seguido del número de la revista entre paréntesis. La exactitud de la información de referencia es responsabilidad del autor. Indicar si la fuente es un artículo completo, resumen o libro; en caso de artículos, señalar todas las páginas que abarca el artículo. Toda la información de referencia debe ser completa cuando se envíe el manuscrito.

### Ejemplos de referencias:

**Artículo de revista:** seis o menos autores:

Eyre S, Attman P, Haraldsson B. Positive effects of protein restriction in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2008;18(3):269-280.

**Artículo de revista:** más de seis autores:

Fernández-Reyes MJ, Sanchez R, García L, et al. Acute responses of gastrointestinal hormones to both oral and parenteral intradialytic nutrition. *Am J Nephrol.* 2010;32(3):272-278.

**Artículo de revista en procesos de impresión:**

Steiber AL, Kopple JD. Vitamin status and needs for people with stage 3-5 chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* (in press)

**Libro Completo.**

Byham-Gray LD, Burrowes JD, Chertow GM, eds. *Nutrition in Kidney Disease.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008.

**Capítulo del libro:**

Wilkins KG, Juneja V. Medical nutrition therapy for renal disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. *Krause's Food & Nutrition Therapy.* 12th ed. St. Louis, MO: Saunders; 2008:921-958.

**Suplemento de un artículo de revista:**

Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4)(suppl):S1143-S1147.

**Resumen de PubMed:**

Szklarek-Kubicka M, Fijalkowska-Morawska J, Zaremba- Drobnik D, Ucinski A, Czekalski S, Nowicki M. Effect of intradialytic intravenous administration of omega-3 fatty acids on nutritional status and inflammatory response in hemodialysis patients: a pilot study [abstract]. *J Ren Nutr.* 2009; 19(6): 487-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616450>. Consultado en Diciembre 24, 2010. PMID: 19616450.

**Editorial:**

McCarron DA, Drueke TB, Stricker EM. Science trumps politics: urinary sodium data challenge US dietary sodium guideline [editorial]. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1005-1006.

**Epub ya disponible:**

Kagoma YK, Weir A, Iansavichus AV, et al. Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review [publicado en línea cerca de imprimirse Diciembre 9 2010]. *Am J Kidney Dis.* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146269>. Consultado en Diciembre 24, 2010.

## ENVÍO DE MANUSCRITOS

El proceso de envío de los manuscritos se realiza electrónicamente, enviando el manuscrito para revisión en Microsoft Word al correo electrónico; **ignacio.mendez.300@hotmail.com**, donde le será enviado un número único de registro, para dar seguimiento. El Comité editorial le enviará por correo una carta al autor correspondiente acusando de recibido. Toda aceptación de manuscritos está sujeta a revisión editorial.



## PROCESO EDITORIAL Y DE ARBITRAJE DE PARES

Todos los manuscritos se envían a revisión. Cada manuscrito es asignado a un editor y/o coeditor que tienen experiencia en la materia, toma de decisiones tempranas sobre el manuscrito. Después de la revisión por el editor, los manuscritos cuya escritura no sea clara, la información no sea importante o de interés para la audiencia de la revista serán rechazados en esta etapa, por el contrario si el manuscrito se juzga que es adecuado y competitivo para su publicación en la revista, se pasa al proceso de arbitraje.

En el proceso de arbitraje, los manuscritos serán enviados a expertos por pares. El proceso de revisión es de "doble ciego" para que las identidades de los autores y de los árbitros no sean reveladas entre ellos. Los revisores evalúan cada artículo sobre la base del contenido, la originalidad, el rigor científico, claridad y contribución al campo de urgencias. El proceso de revisión toma alrededor de 5 semanas. Los revisores proporcionan comentarios para el editor y para los autores. Cambios en el estilo y la claridad del documento se hacen a discreción de los colaboradores. Todos los cambios sustanciales requerirán de la aprobación del autor. Después de la revisión (por lo general de

tres a cinco semanas después de la fecha del envío a los revisores), se le notificará al autor corresponsal si el manuscrito ha sido aceptado, requiere revisión o es rechazado. Los manuscritos aceptados serán editados de acuerdo al formato de estilo de la revista y regresados al autor para aprobación de la versión final.

Los autores son responsables de todas las afirmaciones realizadas en el trabajo.

## EDICIÓN

Los manuscritos son editados acorde al estilo de la revista. Si alguna sección del manuscrito en particular no es clara o requiere información adicional, el editor de textos le hará preguntas al autor. Estas preguntas o consultas al autor, van a aparecer en los márgenes de las correcciones que se envían al autor. Los cambios realizados en el estilo, gramática y redacción/legibilidad no deben ser alteradas por el autor a menos que se trate de un error científico.

## CONSULTAS DEL AUTOR

Se puede dar seguimiento al artículo presentado a través del correo electrónico: [ignacio.mendez.300@hotmail.com](mailto:ignacio.mendez.300@hotmail.com)

# Laringoscopios desechables

---

- Se ha establecido en múltiples estudios que las técnicas actuales de esterilización y limpieza para equipos reutilizables de vía aérea de anestesia son ineficaces para eliminar todos los restos de sangre
- Las prácticas de reprocesamiento actuales son ineficaces, con un 75 % - 86 % de los mangos "listos para uso" que se limpian con una toallita germicida dan positivo para la contaminación bacteriana
- Usar un laringoscopio desechable reduce las infecciones cruzadas al intubar al paciente
- La hoja de perfil ultrabajo reduce el riesgo de traumatismo dental y proporciona espacio adicional para maniobrarla
- Las hojas de un solo uso, al no ser lavadas y esterilizadas tienen una intensidad de luz constante



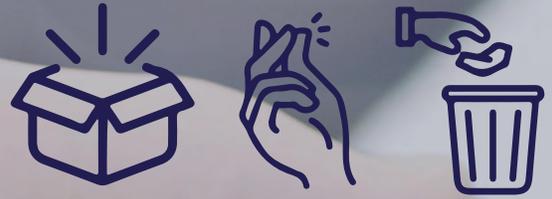
# Lesiones por presión

---

- La presión continua y la inmovilidad son las causas fundamentales del desarrollo de lesiones por presión
- La incidencia de lesiones por presión asciende al 49% en individuos adultos que requieren atención médica intensiva.
- El sistema Auralis le permite procurar cuidados personalizados manteniendo un microclima y ajustando automáticamente y de forma individual la redistribución del peso para minimizar el riesgo y las consecuencias de las lesiones por presión.



# LARINGOSCOPIO ESTERIL DE UN SOLO USO



## BritePro Omni

Disminuya los riesgos de infección en el proceso de intubación.



## ATREVETE A PROBARLO



[hola@kezelmedica.com](mailto:hola@kezelmedica.com)  
@Kezelmedica  
(55) 5119-5447

 **Kezelmedica**  
CALIDAD TOTAL



**AMUDEM**  
Asociación de Medicina de Urgencias  
y Desastres de México

