

EVIDENTIA

REVISTA DE LA ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD · UNIVERSIDAD ANÁHUAC QRO.

EN ESTE NÚMERO:

- Fisiopatología y cambios materno-fetales de la enfermedad hipertensiva del embarazo
- Comparación de las estrategias para la clasificación de severidad en pancreatitis aguda
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
- Terapia monoclonal en hipercolesterolemia familiar: el futuro de la medicina
- Relación entre el síndrome de Guillain-Barre y la vacunación contra Sars-Cov-2

AGOSTO - DICIEMBRE 2023. VOLUMEN 2. NÚMERO 16

ANÁHUAC

[CONSEJO EDITORIAL]

ANDRÉS EUGENIO ALONZO MEDRANO

Director General de la Revista

MPSS SOFÍA GABRIELA FLORES PERALES

Coordinadora Estudiantil de la Revista

DR. RICARDO LÓPEZ GONZÁLEZ

Director de la División de Ciencias de la Salud

DR. ALFREDO DE JESÚS MANZANO GARCÍA

Editor Jefe

Adscripción: Universidad Anáhuac Querétaro

Médico por la Universidad La Salle.

Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM

DR. MARCO ANTONIO SOTOMAYOR SOBRINO

Comité Editorial

Adscripción: Abbvie Pharma

Médico por la Universidad La Salle.

Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM

DR. EDUARDO GUEVARA HERNÁNDEZ

Comité Editorial

Adscripción: Universidad Anáhuac Querétaro

Ingeniero por la UAM

Maestro en Ciencias y Tecnología por la UNISON

Doctor en Ciencias por el CIAD

DR. ARTURO GONZÁLEZ ISLA

Comité Editorial

Adscripción: Karolinska Institute

Psicólogo por la UNAM

Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM

MTRO. ANDRÉS CASTAÑEDA PRADO

Comité Editorial

Adscripción: Middlesex University

Médico por la Universidad La Salle

Maestría en Ciencias Sociomédicas por la UNAM

Maestría en Economía del Comportamiento por Middlesex University

[COMITÉ RECTORAL]

MTRO. LUIS E. ALVERDE MONTEMAYOR

Rector

MTRO. JAIME DURÁN LOMELÍ

Vicerrector Académico

MTRO. PABLO GALINDO VEGA

Vicerrector de Administración y Finanzas

DR. RICARDO VIRUÉS MACÍAS

Vicerrector de Formación Integral

[COMITÉ EDITORIAL]

LIC. JUAN PABLO MURILLO SEGOVIA

Coordinador de Comunicación Institucional

LIC. MARISELA LETICIA GUERRERO HIDALGO

Líder de Diseño Gráfico

LIC. SOFÍA MARTÍNEZ ZAPATA

Diseñador Gráfico

BÁRBARA F. MALJA MUÑOZ

Diseñador Gráfico Jr.

[ÍNDICE]

ARTÍCULO DE REVISIÓN	
FISIOPATOLOGÍA Y CAMBIOS MATERNOFETALES DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO	4
<i>Pathophysiology and maternofetal changes of the hypertension disease during pregnancy</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
COMPARACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA	9
<i>Comparison of strategies for severity classification in acute pancreatitis</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE	14
<i>Immune reconstitution inflammatory syndrome</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
TERAPIA MONOCLONAL EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: EL FUTURO DE LA MEDICINA.	19
<i>Monoclonal Therapy in Familial Hypercholesterolemia. The future of medicine.</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE Y LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2	23
<i>Relationship between guillain-barre syndrome and sars-cov-2 vaccination</i>	
CONTENIDO DIVERSO	
MÁS ALLÁ DE LA VOCACIÓN: EL AGOTAMIENTO EN LOS PROFESIONALES DE LA SALUD	30
<i>Beyond Vocation: Burnout in Healthcare Professionals</i>	
CONTENIDO DIVERSO	
DISRUPTORES HORMONALES	31
<i>Endocrine-disruptor chemicals</i>	
CONTENIDO DIVERSO	
ERITEMA DISCRÓMICO PERSTANS: UNA VISIÓN GENERAL DE UNA AFECCIÓN CUTÁNEA POCO COMÚN	32
<i>Dyschromia perstans erythema: an overview of a rare skin condition</i>	

FISIOPATOLOGÍA Y CAMBIOS MATERNOFETALES DE LA
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN EL EMBARAZO*Pathophysiology and maternofetal changes of the hypertension disease during pregnancy***AUTOR:** María Guadalupe García Vázquez 1***RESUMEN**

La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) es una de las principales causas de mortalidad materna, ya que afecta al 10% de todos los embarazos y se caracteriza por ser un trastorno sindrómico en mujeres con más de 20 semanas de gestación (SDG). En esta enfermedad, existen diferentes estados hipertensivos, siendo los más relevantes la preeclampsia (caracterizada por hipertensión y proteinuria) y la eclampsia (acompañada de convulsiones).

Es crucial abordar la fisiopatología de la EHE y reconocerla, ya que puede provocar cambios tanto en la función orgánica diaria como en la morfología, lo que aumenta el riesgo de muerte tanto para la madre como para el feto. Este mecanismo fisiopatológico se desarrolla debido a una anomalía subyacente, como un desarrollo anormal de la arteria espiral de la placenta y la invasión del trofoblasto. Como consecuencia, se producen factores lesivos para el endotelio, lo que provoca una vasoconstricción progresiva que termina dañando distintos órganos vitales, lo que pone en riesgo la vida de la madre.

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are a leading cause of maternal mortality, occurring in approximately 10% of pregnancies. HDP is a syndromic disorder that occurs in women who are more than 20 weeks pregnant. This disease presents different hypertensive states, with the most relevant being preeclampsia (characterized by proteinuria and hypertension) and eclampsia (accompanied by seizures).

It is essential to address the pathophysiology of HDP and recognize it early, as it can cause changes not only in daily organ function but also in morphology that can result in the death of both the mother and the fetus. The pathophysiological mechanism of HDP develops due to underlying aberrations, such as abnormal development of the spiral artery of the placenta and invasion of the trophoblast, leading to endothelial remodeling. Consequently, factors that damage the endothelium are developed, resulting in progressive vasoconstriction that can damage various vital organs and put the mother's life at risk.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) es el problema médico más común durante el embarazo y una causa importante de muerte materna, junto con la hemorragia obstétrica. La única solución es el nacimiento del feto y la placenta. Se define como un síndrome clínico caracterizado por proteinuria, hipertensión, disfunción orgánica múltiple, aumento de la creatinina sérica o edema en una mujer embarazada con más de 20 semanas de gestación.

Es un trastorno endotelial causado por una perfusión deficiente hacia la placenta, lo que provoca la liberación de factores que dañan el endotelio y activan la cascada de coagulación (1). La frecuencia de la EHE es del 10% en las embarazadas, y el 5% de ellas desarrolla eclampsia. La incidencia es de 47.3 por cada 1000 nacimientos y es la principal causa de ingreso a la UTI debido a la hemorragia intensa que presentan las mujeres con hipertensión no controlada.

*Autor de correspondencia: María Guadalupe García Vázquez

Correo electrónico del autor de correspondencia: lupitagarvaz@gmail.com

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

Es importante controlar la hipertensión durante el embarazo para evitar complicaciones graves tanto para la madre como para el feto (2).

La preeclampsia es una complicación del embarazo que puede afectar a distintas mujeres, siendo las madres primerizas las más vulnerables, seguidas de las que tienen embarazos múltiples, diabetes gestacional, trombofilias, nefropatías, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, entre otros factores (2,3).

Las manifestaciones clínicas que indican datos de severidad en la preeclampsia incluyen alteraciones visuales, cefalea, dolor epigástrico, trombocitopenia, alteraciones de la coagulación, falla renal o disfunción hepática. Estos síntomas son causados por la microangiopatía que se produce en diferentes órganos, como los riñones, cerebro, placenta e hígado, debido a la hipoperfusión placentaria que ocurre durante el embarazo. En los primeros estadios de gestación, la vasculatura de la placenta puede verse comprometida por problemas como la hipoxia, isquemia o la falta de perfusión, lo que provoca la liberación de factores angiogénicos en la circulación materna. Estos factores alteran la función endotelial sistémica de la madre y causan hipertensión, lo que se manifiesta en alguna de las distintas formas de la EHE (3).

GENERALIDADES

La hipertensión en el embarazo se divide en 5 categorías:

Preeclampsia-eclampsia:

Preeclampsia: Elevación de la TA mayor o igual a 140/90 mmHg y proteinuria significativa en pacientes con 20 o más SDG o bien, ausencia de proteinuria, pero datos clínicos como trombocitopenia, disfunción hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar, desórdenes cerebrales o visuales, entre otros.

Eclampsia: presencia de preeclampsia con convulsiones.

Hipertensión gestacional:

Aparición de TA sistólica y diastólica mayores o iguales a 140/90 mmHg después de las 20 SDG en una mujer con TA previamente normal.

Hipertensión arterial crónica con preeclampsia agregada:

Hipertensión crónica con desarrollo de preeclampsia o eclampsia en el embarazo y sin resolución de esta en el puerperio.

Hipertensión transitoria:

hipertensión arterial sin proteinuria en el embarazo o bien, que resuelve 12 semanas después de la resolución del embarazo.

Hipertensión crónica:

TA elevada antes de las 20 SDG o diagnosticada durante el embarazo sin resolución de esta después del periodo postparto (4).

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

La preeclampsia es una enfermedad que puede tener múltiples factores de riesgo. Algunos de estos factores incluyen ser mujer mayor de 45 años, tener un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30, tener un embarazo múltiple, tener familiares de primer grado con preeclampsia diagnosticada durante sus embarazos, haber desarrollado preeclampsia en embarazos previos, primiparidad, obesidad, trombofilias, diabetes o resistencia a la insulina (5,6).

Estos factores combinados con una respuesta inmunológica anormal materna a la implantación del producto de la concepción, lo que resulta en hipertensión. La placentación anormal es causada por genes fetales del padre, que generan una respuesta inflamatoria en la madre que tiene una afinidad por el endotelio, causando la EHE. Esta enfermedad se manifiesta a través de la activación de la cascada de coagulación, una función endotelial alterada, aumento de la resistencia vascular periférica y agregación plaquetaria. También se producen cambios en la pared arteriolar que aumentan la resistencia vascular periférica y el volumen arterial, disfunción hormonal o renal, engrosamiento arteriolar y una salida anormal de renina, lo que resulta en el aumento de la angiotensina II y, por lo tanto, en vasoconstricción (6).

La preeclampsia se compone de dos fases. La fase preclínica, que se produce antes de las 20 semanas de gestación. En esta fase, se observa un alto gasto cardíaco y bajas resistencias vasculares sistémicas, que son causadas por una alteración en la implantación placentaria temprana. Las anomalías resultantes en la perfusión placentaria conducen a la formación de radicales libres y a un entorno hipóxico. A medida que la enfermedad progresa y la hipoxia persiste, se produce daño endotelial que provoca cambios en el tono y permeabilidad vascular, aumento de la actividad simpática y un lento aumento de la presión arterial. Además, se produce una disminución en la producción de óxido nítrico, alteración de la vía vasodilatadora de la calicreína y disminución de la síntesis de prostaciclina, que son elementos clave de la vasodilatación. En esta fase, también se produce un aumento en la agregación plaquetaria, producción de tromboxano y endotelinas. Aunque esta fase es asintomática, la hipoperfusión de la arteria espiral y la hipoxia continua provocan infarto en las vellosidades, lo que causa un estado de inflamación generalizada con factores proinflamatorios que activan el endotelio y dan lugar a la fase clínica de la enfermedad. (6).

En esta segunda fase, que ocurre durante la segunda mitad del embarazo, se presenta hipertensión reactiva y proteinuria, así como alteraciones sistémicas que incluyen altas resistencias vasculares y bajo gasto cardíaco. Esta fase se caracteriza por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación, y es la etapa sintomática de la enfermedad.

Conforme avanza el embarazo, la hipertensión se vuelve sostenida y la madre desarrolla síndrome de fuga capilar, glomeruloendoteliosis e inflamación excesiva en los vasos, lo que causa daño endotelial y más vasoespasmo. Estos efectos se perpetúan debido a la estimulación continua del estrés oxidativo generado en la placenta y por los efectos inhibitorios del sFlt-1, sEng y endoglina soluble en la producción de óxido nítrico y prostaciclina, mientras que mediadores placentarios como la adrenomedulina y la neurocinina B generan vasoconstricción e hipertensión en conjunto con el sFlt-1 (5). (ver Figura 1)

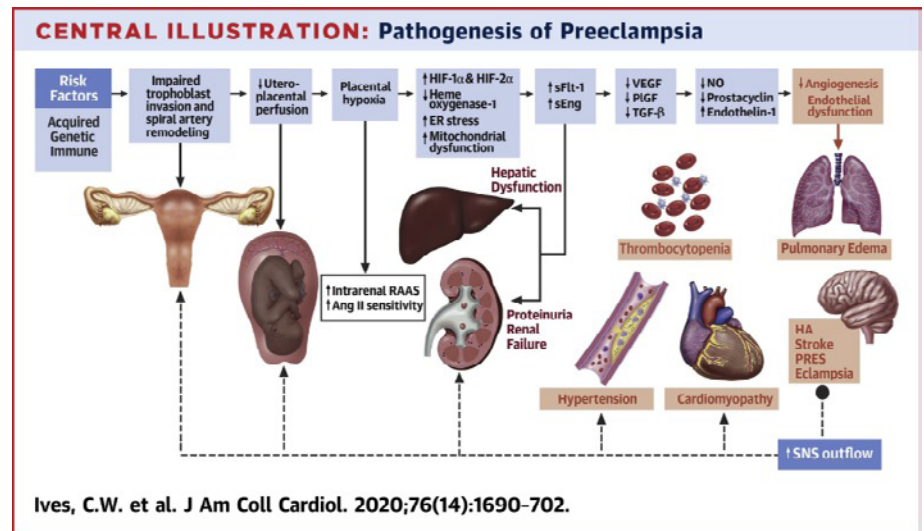


Figura 1. Patogénesis de la preeclampsia. Los factores desencadenantes detonan el remodelado de la arteria espiral e invasión desenfrenada del trofoblasto ocasionando hipoperfusión, hipoxia y disfunción endotelial. Además, activación de factores lesivos para el endotelio que disminuyen el ON, las prostaciclina y la endotelina-1 encargadas de la vasodilatación. Por ende, el acumulo de dichos factores ocasiona hipertensión y con ello, distintos problemas a nivel cardiovascular, hematológico, renal, pulmonar, neurológico, hepático, placentario, etc.

En la preeclampsia, se produce una cantidad excesiva de sFlt-1 por parte del trofoblasto vellosos, lo que neutraliza los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), que son responsables de mantener la integridad endotelial y la vasodilatación al producir óxido nítrico (ON) y prostaciclina.

Esta falla en la producción de ON y prostaciclina, combinada con la hipoperfusión placentaria, hipoxia, isquemia y el vasoespasmo sistémico, contribuyen al desarrollo de la preeclampsia, así como a la activación del sistema de coagulación y la alteración en las citocinas circulantes (6).

Desarrollo placentario anormal

La preeclampsia es una enfermedad que depende del tejido placentario y no del feto. Por esta razón, la cura solo se produce después del alumbramiento, a menos que se haya diagnosticado y tratado previamente la hipertensión. La razón principal del desarrollo de la enfermedad es un defecto en el remodelado de la arteria espiral y la invasión trofoblástica. Estos procesos son cruciales para asegurar una adecuada perfusión e irrigación sanguínea en la placenta, la disfunción endotelial y la activación del fenotipo preeclámpico son las consecuencias de una falla en estos procesos. Los análisis inmunohistoquímicos de biopsias uterinas han demostrado que el citotrofoblasto

invasor conserva la expresión de los receptores de adhesión de las células epiteliales progenitoras, lo que les impide asumir su papel inhibitorio en la invasión trofoblástica que ocurre en un embarazo normal.

Durante el embarazo, la vasculatura uterina no puede regular eficientemente el flujo sanguíneo aumentado hacia el feto y la placenta, lo que conduce a una hipoperfusión cada vez más evidente a medida que avanza la gestación. Como resultado, se producen cambios en la placenta, incluyendo isquemia, necrosis fibrinoide, trombosis e infarto, que liberan factores que alteran la función celular endotelial materna y desencadenan los signos y síntomas de la preeclampsia. Sin embargo, una vez que se produce el parto, los factores antiangiogénicos se eliminan, el sistema de complemento se activa y el líquido extracelular se mueve al compartimento intravascular, lo que lleva a la resolución de la enfermedad (6).

Sistema cardiovascular

La preeclampsia puede causar alteraciones en el sistema cardiovascular debido a varios factores, como la hipertensión que aumenta la poscarga y la disminución de la precarga debido a la expansión patológica del volumen durante

el embarazo. Además, la activación endotelial puede generar filtración de líquido intravascular en el espacio extracelular. Con el inicio clínico de la enfermedad, el gasto cardíaco disminuye y aumentan las resistencias periféricas, lo que puede conducir a una disfunción diastólica. Esta disfunción se produce ya que los ventrículos no se relajan adecuadamente y no se llenan debido a la remodelación ventricular que contribuye a la formación de proteínas antiangiogénicas, las cuales son responsables de la disfunción de los podocitos y el edema endotelial. Finalmente, esto puede llevar al desarrollo de edema pulmonar cardiogénico. (7).

Volemia

Las pacientes con eclampsia presentan una reducción significativa en la expansión esperada de la volemia en comparación con una mujer sin embarazo, cuyo volumen sanguíneo es de aproximadamente 3000 ml, o con una mujer en un embarazo normal, cuyo volumen sanguíneo es de alrededor de 4500 ml.

Esto se debe a la presencia de vasoespasmo generalizado y filtración plasmática hacia el espacio intersticial, lo que provoca importantes repercusiones clínicas, como la disminución del hematocrito, que puede causar hemorragias durante el parto (7).

Cambios hematológicos

La preeclampsia y la eclampsia provocan un mayor consumo del factor VIII y un aumento en la concentración de fibrinopéptidos A y B, dímeros D, así como una disminución en la concentración de las proteínas reguladoras antitrombina III, y proteínas C y S. Además, en mujeres con preeclampsia, se puede presentar trombocitopenia de intensidad y frecuencia variables, dependiendo de la duración de la enfermedad. A medida que disminuye la cantidad de plaquetas, aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad de la madre y del feto. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, se recomienda acelerar el parto para evitar complicaciones adicionales (7).

Alteraciones de líquidos y electrolitos

La mujer con preeclampsia tiene mayor concentración de líquido extracelular que la embarazada sana, causando edema por la extravasación del líquido intravascular. También, la presión oncótica plasmática es menor, por lo que se favorece la salida del líquido hacia el intersticio y por ende, un aumento continuo del edema (7).

Riñón

En un embarazo normal, las funciones renales suelen aumentar. Sin embargo, en una mujer con preeclampsia, la perfusión renal y la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuyen debido al aumento de al menos 5 veces en la resistencia arteriolar aferente. Además, la baja filtración glomerular provoca un aumento en la concentración sérica de creatinina (>1 mg/mL) y ácido úrico, que a su vez provoca la acumulación de calcio debido a la reabsorción tubular.

Es común encontrar endoteliosis glomerular con disminución de la filtración, aumento de la creatinina y, en ocasiones, insuficiencia renal aguda como resultado de la alteración glomerular (Fig. 2).

Asimismo, para establecer el diagnóstico de preeclampsia, es fundamental la presencia de proteinuria. En mujeres embarazadas sin enfermedades renales previas, se deben excretar ≥ 300 mg de proteínas en 24 horas (>1 cruz) o una relación de 30 mg de proteínas por 1 mmol de creatinina o un cociente ≥ 0.3 mg/dl en una muestra de orina tomada al azar (7).

Hígado

En casos de preeclampsia grave, se puede observar una elevación de las transaminasas hepáticas, lo cual indica daño hepatocelular y se manifiesta con valores superiores a 500 U/L. El daño hepático puede provocar diversas manifestaciones clínicas, en los casos más graves, puede ocurrir hemorragia periportal, llegando a formarse un hematoma hepático que puede romperse. En tales situaciones, el tratamiento óptimo puede consistir en una cirugía de emergencia, un trasplante hepático o una embolización angiográfica, con el fin de salvar la vida de la madre y el feto (7). (Fig. 3)

PRONÓSTICO

La EHE puede causar una alta tasa de mortalidad materna, fetal y neonatal en países de bajos ingresos, debido a la dificultad para acceder a los servicios de salud y diagnosticar oportunamente la enfermedad. Por tanto, es fundamental detectar las distintas formas de la enfermedad para decidir el momento más adecuado para inducir el parto. De lo contrario, el pronóstico es desfavorable, ya que se relaciona con el parto prematuro espontáneo o inducido, la restricción del crecimiento intrauterino y la muerte fetal intrauterina (6).

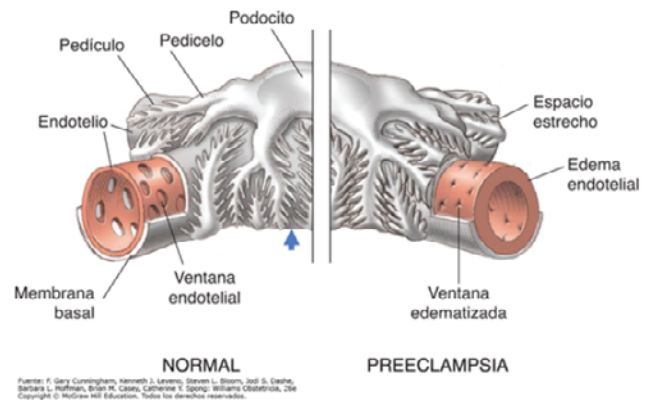


Figura 2. Endoteliosis capilar glomerular. El glomérulo afectado contiene células endoteliales edematosas con ventanas endoteliales angostas, al igual que pedículos estrechamente en contacto unos con otros a diferencia de un glomérulo normal.



Figura 3. Tomografía computarizada de abdomen en el posparto. Se observa un hematoma subcapsular grande (asterisco) con numerosas hemorragias en formas de llamas (flechas).

CONCLUSIÓN

La EHE es una enfermedad clínica que se caracteriza por hipertensión y se puede acompañar de proteinuria en una mujer embarazada de 20 semanas o más. Es un importante problema de morbilidad materna y fetal a nivel mundial, y es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo junto con la hemorragia obstétrica. La enfermedad se caracteriza por causar hipoxia, hipoperfusión, isquemia e infarto placentario a través de una respuesta inmunitaria de la madre, que junto con factores de riesgo, desencadena vasoconstricción e inhibe la producción de factores vasodilatadores como el óxido nítrico y las prostaciclina. Como resultado, la vasoconstricción daña las paredes endoteliales, causando malformaciones y estrechamiento de las mismas, síndrome de fuga capilar, endoteliosis o edema endotelial y daño multiorgánico en la madre, principalmente en el corazón, riñón e hígado.

Por lo tanto, es un síndrome que debe ser priorizado, monitorizado y evaluado en todos los embarazos de alto riesgo lo más pronto posible desde su diagnóstico, debido a que las consecuencias en la vida de la madre y el feto pueden ser fatales. Las principales complicaciones de una EHE mal tratada o no diagnosticada a tiempo incluyen parto pretérmino espontáneo o iatrogénico, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal intrauterina.

REFERENCIAS

1. Área de ginecoobstetricia. González Martínez J, & Espinosa Rey J, & Cedillo Pérez M, & Espinosa Rey I, & García L (Eds.), (2013). Guía Nacional para el examen de Residencias Médicas, 2e. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1469§ionid=96460376>
2. Rogers V.L., & Roberts S.W. (2021). Preeclampsia-eclampsia. Papadakis M.A., & McPhee S.J., & Rabow M.W. (Eds.), Diagnóstico clínico y tratamiento 2021. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3002§ionid=255526927>
3. UpToDate. ASA Monitor. 2021. Preeclampsia: Pathogenesis. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Hypertension in pregnancy: ACOG practice bulletin on chronic hypertension in pregnancy (2019). Lippincott Advisor. Disponible en: <https://advisor.lww.com/lwa/document.do?bid=4&did=1064694&searchTerm=pregnancy&hits=pregnancy,pregnancies,gestation,gestations>
5. ACOG Emergence Therapy For Acute Onset Severe Hypertension With Preeclampsia or Eclampsia. ACOG 2011.
6. Lapidus, A. (2017). "Estados hipertensivos y embarazo". Consenso de Obstetricia FASGO 2017. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf
7. Cunningham F, & Leveno K.J., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Spong C.Y., & Casey B.M. (Eds.), (2021). Capítulo 40: Síndrome de preeclampsia [Internet]. Williams Obstetricia, 26e. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3103§ionid=266018914>

COMPARACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS PARA CLASIFICACIÓN DE
SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA*Comparison of strategies for severity classification in acute pancreatitis***AUTOR:** Renata Miranda Echevarría^{1*}**RESUMEN**

La pancreatitis aguda es un trastorno inflamatorio del páncreas con una incidencia significativa, cuyas complicaciones locales y sistémicas pueden ser mortales. Para facilitar su clasificación y evaluar la gravedad de la enfermedad, se ha considerado el uso de escalas. Existen diversas herramientas con este propósito, entre las más utilizadas destaca la escala de Ranson, que cuenta con la ventaja de ser accesible y conocida en la mayoría de las instituciones, pero presenta cierta subjetividad en su interpretación y un tiempo prolongado de evaluación. Otra escala destacada es APACHE II, que tiene un enfoque más objetivo pero evalúa al paciente en un escenario específico. Además, existen escalas como BISAP, que se centran en una evaluación rápida para la toma de decisiones, y Marshall, que no fue desarrollada específicamente para la pancreatitis aguda, pero resulta útil para evaluar sus complicaciones. También hay nuevas escalas que buscan ser accesibles y aplicables a cualquier paciente para predecir su desenlace. Se busca evaluar cada escala de manera individual, considerando sus ventajas y desventajas, con el fin de proporcionar un escenario útil para cada una de las herramientas.

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an inflammatory disorder of the pancreas with a notable incidence, and its local and systemic complications can be fatal. The use of scales has been considered to facilitate classification and assess the severity of the condition. There are numerous tools for this purpose, with the Ranson scale being one of the most commonly used. It has the advantage of being accessible and well-known in most institutions, but its interpretation is somewhat subjective, and it requires a prolonged evaluation time. APACHE II is another widely used scale that takes an objective approach, but evaluates the patient in a specific scenario. Other scales include BISAP, which provides a rapid assessment for decision-making, and Marshall, which was not specifically developed for acute pancreatitis but is useful for evaluating its complications. Additionally, there are new scales that seek to be accessible and applicable to any patient, in order to predict patient outcomes. This review aims to evaluate each scale individually, considering their advantages and disadvantages, to provide a useful scenario for each of these tools.

Autor de correspondencia: Renata Miranda Echevarría**Correo electrónico:** renata.miranda61@anahuac.mx**1** Escuela de Ciencias de la Salud , Universidad Anáhuac Querétaro

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un trastorno inflamatorio del páncreas que se caracteriza por la presencia de edema y, en casos graves, necrosis. Es una enfermedad común y desafiante que puede presentar complicaciones locales y sistémicas (1). Su incidencia ha aumentado notablemente en los últimos años, con una tasa de mortalidad general que oscila entre el 2 y el 9%, y que se incrementa hasta el 62% en aquellos pacientes con pancreatitis necrosantes o infectadas (2). Aunque la mayoría de los pacientes presenta una forma leve de la enfermedad, algunos de ellos pueden desarrollar complicaciones locales o sistémicas graves, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) con síndrome de falla orgánica múltiple (MODS) o síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS). Por ello, resulta necesario identificar a los pacientes con riesgo de presentar dichas complicaciones para brindar un manejo adecuado.

Existen diversas escalas para estimar el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con pancreatitis, lo que puede generar incertidumbre en la clasificación y manejo de dichos pacientes. Entre las escalas más utilizadas para evaluar la severidad y el posible manejo de la pancreatitis se encuentran APACHE II, Ranson y Marshall, las cuales evalúan diferentes aspectos clínicos de la enfermedad y difieren en el tiempo de evaluación y en la toma de decisiones, por lo que se planea comparar en qué situaciones cada una de las escalas podría ser más útil. Además, se busca evaluar la utilidad de escalas nuevas para este trastorno, como qSOFA y ERAP Score.

MÉTODOS

Se realizó una recopilación de datos usando los motores de búsqueda PubMed y MESH para extraer las revisiones de interés que hablaran sobre resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad que presenta la pancreatitis aguda con el uso de las escalas tradicionales como Marshall, Ranson y APACHE, además de incluir las investigaciones sobre el uso de nuevas escalas o métodos para evaluar la severidad y manejo adecuado de la pancreatitis aguda.

DISCUSIÓN

Los criterios de Ranson fueron inicialmente descritos para pacientes alcohólicos y posteriormente se extendió su aplicación a pancreatitis de origen biliar (ver Tabla 1). Estos criterios incluyen la edad, leucocitos, glucosa, LDH y AST, los cuales se evalúan al momento del ingreso. Posteriormente, a las 48 horas, se evalúa el descenso del hematocrito, la elevación de BUN, niveles de calcio, PaO2, déficit de base y la pérdida de líquidos (3). Se ha reportado que el uso de esta escala tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 76%, con un valor predictivo positivo del 79% y un valor predictivo negativo del 92% (4).

Ranson (alcoholic or other)	Ranson (biliary)
At admission	At admission
Age >55 y	Age >70 y
GB > 16 000/mm3	GB > 18 000/mm3
LDH > 350 U/l	LDH > 250 U/l
AST > 250 U/l	AST > 250 U/l
Glycemia > 200 mg/dl	Glycemia > 220 mg/dl
In 48 h	In 18 h
Drop in hematocrit > 10%	Drop in hematocrit > 10%
BUN increase >5 mg/dl	BUN increase >2 mg/dl
Calcium <8 mg/dl	Calcium <8 mg/dl
PO2 <60 mmHg	PO2 <60 mmHg
Bases deficit >4 mEq/l	Bases deficit >5 mEq/l
Fluid loss >6L	Fluid loss >4L
Each item worth 1 point (0 a 11 points)	

Figura 1. Ferreira A, Bartelaga J, Urbano H, Lure S. ACUTE PANCREATITIS GRAVITY PREDICTIVE FACTORS: WHICH AND WHEN TO USE THEM?. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2018. 28. 207-211. 10.1590/S0102-67202015000300016.

Sin embargo, existen limitaciones significativas en su uso, como su baja sensibilidad y especificidad y la necesidad de esperar 48 horas desde el ingreso para su definición completa, lo que es un periodo clave para la instauración del tratamiento en la pancreatitis aguda. Además, los parámetros incluidos en la escala pueden ser influenciados parcialmente por el tipo de terapéutica empleada y no permiten un seguimiento más allá de las 48 horas, ya que solo se pretende su uso en la fase inicial de la enfermedad.

Otra de las escalas más utilizadas en la evaluación de la pancreatitis aguda es el puntaje de la Evaluación de Fisiología Aguda y Examen de Salud Crónico (APACHE), el cual fue inicialmente diseñado para pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos (Figura 2).

Esta escala incluye 12 medidas fisiológicas y puntos adicionales según la presencia de enfermedad crónica y la edad del paciente, entre las que se encuentran la temperatura rectal, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial media, gradiente alvéolo arterial de oxígeno, pH, potasio, sodio, hematocrito, creatinina, leucocitos, puntaje en la escala de Glasgow, edad y diagnóstico de enfermedad crónica (3). Una de las principales características que diferencia el puntaje APACHE es que valora el estado del paciente en un momento determinado de su ingreso, no solo en las primeras 48 horas de hospitalización.

Distintos estudios sugieren que el APACHE-II es superior a los criterios de Ranson en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda. Por ejemplo, se ha encontrado que una puntuación mayor a 9 puntos en APACHE-II proporciona una sensibilidad del 75% y especificidad del 92% (4). En general, se considera que un puntaje de APACHE-II igual o menor a 7 puntos predice una enfermedad leve, mientras que puntuaciones mayores a 8 puntos predicen cursos más graves de la enfermedad. Cabe destacar que a las 48 horas de evaluación, la precisión de la escala de APACHE-II y Ranson predicen un desenlace similar (4).

Physiologic variable ^b		Point score									
		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
1	Temperature	≥ 41°	39–40.9°	–	38.5–38.9°	36–38.4°	34–35.9°	32–33.9°	30–31.9°	≤ 29.9°	
2	Mean arterial pressure (mm Hg)	≥ 160	130–159	110–129	–	70–109	–	50–69	–	≤ 49	
3	Heart rate	≥ 180	140–179	110–139	–	70–109	–	55–69	40–54	≤ 39	
4	Respiratory rate(non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35–49	–	25–34	12–24	10–11	6–9	–	≤ 5	
5	Oxygenation:										
	a) FiO ₂ ≥ 0.5: use A-aDO ₂	≥ 500	350–499	200–349	–	<200	–	–	–	–	
	b) FiO ₂ < 0.5: use PaO ₂ (mm Hg)	–	–	–	–	>70	61–70	–	55–60	<55	
6	Arterial pH	≥ 7.7	7.6–7.69	–	7.5–7.59	7.33–7.49	–	7.25–7.32	7.15–7.24	<7.15	
7	Serum Na (mMol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149	–	120–129	111–119	≤ 110	
8	Serum K (mMol/L)	≥ 7	6–6.9	–	5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9	–	<2.5	
9	Serum creatinine (mg/dL): double point score for acute renal failure	≥ ++++3.5	2–3.4	1.5–1.9	–	0.6–1.4	–	<0.6	–	—	
10	Hct (%)	≥ 60	–	50–59.9	46–49.9	30–45.9	–	20–29.9	–	<20	
11	WBC (in 1000s)	≥ 40	–	20–39.9	15–19.9	3–14.9	–	1–2.9	–	<1	
12	Glasgow coma score (GCS)	Score = 15 minus actual GCS									
Acute physiology score is the sum of the 12 individual variable points											
Add 0 points for the age <44.2 points, 45–54 years: three points, 55–64 years: five points, 65–74 years: six points ≥75 years											
APACHE II score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increase in risk of hospital death											
Add chronic health status points: two points if elective postoperative patient with immunocompromise or history of severe organ insufficiency; five points for nonoperative patient or emergency postoperative patient with immunocompromise or severe organ insufficiency ^c											
13 ^d	Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) use only if no ABGs	≥ 52	41–51.9	–	32–40.9	22–31.9	–	18–21.9	15–17.9	<15	

Acute physiology score is the sum of the 12 individual variable points
Add 0 points for the age <44.2 points, 45–54 years: three points, 55–64 years: five points, 65–74 years: six points ≥ 75 years
APACHE II score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death

Add chronic health status points: two points if elective postoperative patient with immunocompromise or history of severe organ insufficiency; five points for nonoperative patient or emergency postoperative patient with immunocompromise or severe organ insufficiency^c
13^d Serum HCO₃ (venous-mMol/L) use only if no ABGs⁵² ≥ 52 41–51.9 – 32–40.9 22–31.9 – 18–21.9 15–17.9 <15

Adapted from Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JB: APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical care medicine* 13: 818–829, 1985.
Interpretation of APACHE II scores (predicted mortality rate).

0–4 = ~4% death rate 10–14 = ~15% death rate 20–24 = ~40% death rate 30–34 = ~75% death rate.

5–9 = ~8% death rate 15–19 = ~25% death rate 25–29 = ~55% death rate Over 34 = ~85% death rate.

^a APACHE II Score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death.

^b Choose worst value in the past 24 h.

^c Chronic health status: Organ sufficiency (e.g. hepatic, cardiovascular, renal, pulmonary) or immuno-compromised state must have preceded current admission.

^d Optional variable: use only if no ABGs.

Figura 2

En consecuencia, se puede concluir que el puntaje de APACHE-II es superior a la escala de Ranson en la evaluación inicial, lo cual puede reflejar una mayor relevancia en la toma de decisiones terapéuticas, aunque no confiere un beneficio en la evaluación subsecuente. Es importante señalar que ninguna de las dos escalas es totalmente precisa para el pronóstico y desenlace de la enfermedad.

Además del índice de APACHE-II para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda, existe el índice de BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), el cual utiliza 5 variables para determinar la gravedad de la enfermedad: nitrógeno ureico en sangre (BUN), estado de conciencia, síndrome de respuesta inflamatoria, edad y efusión pleural (ver Figura 3).

• BUN > 25 • Impaired mental status • SIRS (> 2 criteria) • Age > 60 yrs • Pleural effusion on CT scan • 1 point for the presence of each finding. BUN, blood urea nitrogen; SIRS, systemic inflammatory response syndrome	
BISAP Score	Observed Mortality
0	0.1%
1	0.4%
2	1.6%
3	3.6%
4	7.4%
5	9.5%
Adapted from: Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. <i>Gut</i> 2008;57:1698-1703.	

Figura 3

Este índice es un marcador válido que se utiliza dentro de las primeras 24 horas después del ingreso del paciente, y se ha demostrado que tiene una sensibilidad y especificidad elevadas en comparación con el índice APACHE-II. El valor predictivo positivo del índice de BISAP es del 99%, mientras que su especificidad es del 83% (5) (6).

Por otro lado, los criterios de Marshall modificados también se utilizan para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda. Estos criterios incluyen la evaluación de tres sistemas orgánicos: el sistema respiratorio mediante la PaFi, el sistema cardiovascular a través de la presión arterial sistólica y la función renal por medio de la medición sérica de creatinina. Si se obtiene un puntaje mayor o igual a 2 puntos en cualquiera de estos sistemas, se define la presencia de fallo orgánico.

Las escalas utilizadas para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda tienen limitaciones en cuanto a los parámetros que se utilizan y la necesidad de evaluación. Por esta razón, se han propuesto nuevas escalas y estrategias para estatificar el riesgo de severidad en pacientes con pancreatitis aguda. Una de ellas es la escala quick SOFA (qSOFA), que fue diseñada inicialmente para detectar de manera temprana pacientes cuyo deterioro se debe a un estado séptico, con el fin de administrar terapia antibiótica de manera oportuna (ver Tabla 4) (7).

SIRS criteria (two or more)	qSOFA criteria (two or more)
36> Temperature>38	Systolic blood pressure <100 mmHg
Respiratory rate > 22/min Heart rate >90 bpm	Respiratory rate >20/ min Glasgow Coma Scale <14
4000>White cell count > 12,000	SIRS: Systemic Inflammatory Response Score: qSOFA:quick
Sequential Organ Failure Assessment.	

Figura 4. Small R, Hendry J, McKay A, McPhee A, Jones G. Is the qSOFA more reliable than SIRS in detecting post-operative PCNL patients requiring escalation of care?. Journal of Clinical Urology. 2012. Doi: 13. 10.1177/2051415819854889.

Aunque la escala qSOFA no fue diseñada específicamente para pacientes con pancreatitis aguda, se ha propuesto su uso en ambientes hospitalarios fuera de la terapia de cuidados intensivos, como en el departamento de urgencias, por ejemplo. Se ha demostrado que esta escala puede predecir la necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos y el desarrollo de MODS en pacientes con pancreatitis aguda. Además, tiene la ventaja de ser accesible y se puede administrar de manera rápida al momento de elegir una opción terapéutica (8).

Se han creado nuevas estrategias para combinar la sencillez y reproducibilidad de escalas como qSOFA, pero dirigidas específicamente a pacientes con pancreatitis. En el Hospital General de Tianjin, China, se llevó a cabo un estudio de cohorte con el objetivo de validar un modelo que predijera la severidad y mortalidad de los pacientes con pancreatitis utilizando tres parámetros: edad, BUN y lactato.

Los resultados demostraron que este modelo, en forma de normograma, resultó útil para estratificar rápidamente a los pacientes con pancreatitis aguda. Además, se trata de una herramienta validada que puede guiar el manejo temprano de estos pacientes. (9)

CONCLUSIONES

La pancreatitis aguda es una enfermedad desafiante, y las primeras horas de su desarrollo son vitales para su estratificación y manejo. A medida que han surgido diferentes estrategias para estatificar el riesgo de severidad en los pacientes, se ha encontrado una gran variabilidad entre las escalas y puntuaciones. Por lo tanto, es crucial evaluar cada estrategia y determinar su accesibilidad, reproducibilidad y exactitud para predecir el riesgo de severidad y prescribir una terapéutica adecuada. Se sugiere que la estrategia más útil es aquella que se conoce y es accesible en cada escenario clínico. Por ejemplo, la escala APACHE-II es especialmente efectiva si se usa en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, escalas como BISAP, qSOFA y algunas nuevas estrategias, muestran mejores resultados en la evaluación inicial del paciente en el departamento de urgencias.

REFERENCIAS

- 1 Fisher WE, Andersen DK, Windsor JA, Dudeja V, Brunicaudi F. Páncreas. In: Brunicaudi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. eds. Schwartz. Principios de Cirugía, 11e. McGraw Hill; 2020. Accessed noviembre 09, 2022. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2958§ionid=250642900>
- 2 Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Pancreatitis Aguda, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009
- 3 Fernández Castroagudín J, Iglesias Canle J, Domínguez Muñoz JE. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Med Intensiva* 2003;27(2):93-100.
- 4 Rodríguez-Varón A, Muñoz-Velandia OM, Agreda-Rudenko D, García-Consuegra E. Concordancia entre las escalas Marshall, Ranson y APACHE II como estimadoras de la morbilidad y mortalidad en pancreatitis aguda. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(3):298-303. <https://doi.org/10.22516/25007440.457>
- 5 Gompertz M. Índice clínico de gravedad de pancreatitis aguda: BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis). *Revista Medica de Chile.* 2012;42:977-983.
- 6 García-Revilla OV, Correa-López LE, Rubio-Ramos RI, Loo-Valverde M. Comparación de las escalas APACHE II y BISAP en el pronóstico de pancreatitis aguda en un hospital de Perú. *Rev Fac Med Hum* 2020;20(4):574-580. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000400574&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.2873>.
- 7 Pedraza F, Monares E, Galindo CA, Rodriguez JH, Valles, A, Suárez AC. 200 días de qSOFA, detección temprana de sepsis y disminución del riesgo. *Med Crit* 2017;31(5):265-267.
- 8 Rasch S, Pichleimer EA, Phillip V, Mayr U, Schmid RM, Huber W, Lahmer T. Prediction of Outcome in Acute Pancreatitis by the qSOFA and the New ERAP Score. *Gigestive Diseases and Sciences* 2022;67:1371-1378. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06945-z>
- 9 Caifeng L, Ren Q, Wang Z, Wang G. Early prediction of in-hospital mortality in acute pancreatitis: a retrospective observational cohort study based on a large multicentre critical care database. *BMJ Open* 2020;10(12):e041893. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041893.

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

*Immune reconstitution inflammatory syndrome***AUTOR:** Ignacio Garzón Pauwells^{1*}

RESUMEN

En el año 2020, se estimó que había 37.7 millones de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo, mientras que en México se calculó que había un total de 328,791 personas infectadas para finales de ese mismo año.

Teniendo en cuenta la pandemia que representa el VIH, es importante conocer el síndrome de reconstitución inmune inflamatoria, conocido como IRIS por sus siglas en inglés. Este síndrome se presenta en pacientes infectados por el virus del VIH que también tienen una infección oportunista. Reconocerlo es de vital importancia debido al peligro que puede representar el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) en estos pacientes.

La fisiopatología de este síndrome se caracteriza por un desequilibrio en la respuesta inmunitaria, así como una alteración en la función y distribución de los linfocitos T CD4, los cuales producen citocinas con efectos antiinflamatorios y proinflamatorios. El síndrome puede desarrollarse en pacientes que inician TAR antes de presentar síntomas de alguna infección oportunista que se encontraba inactiva. Por lo general, se manifiesta de 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento. En este artículo, nos enfocaremos principalmente en las diferentes formas de presentación de este síndrome con etiología infecciosa en pacientes con infección por VIH.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), terapia antirretroviral (TAR), infecciones oportunistas, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

ABSTRACT

In 2020, the global prevalence of the human immunodeficiency virus (HIV) reached 37.7 million people, with an estimated 328,791 people infected in Mexico by the end of the year.

Considering the significant impact of the HIV pandemic, it is crucial to address the syndrome known as Inflammatory Immune Reconstitution Syndrome (IRIS), which occurs in HIV-infected patients with existing opportunistic infections. Recognizing this syndrome is of outmost importance, as initiating antiretroviral therapy (ART) in these patients can pose a life-threatening risk.

The pathophysiology of IRIS is characterized by an immune response imbalance and an alteration in the function and distribution of CD4 T lymphocytes, which produce cytokines with both anti-inflammatory and pro-inflammatory effects. This syndrome can develop in patients who commence ART prior to experiencing symptoms of an opportunistic infection that was previously inactive. Typically, IRIS manifests 1 to 2 weeks after initiating treatment.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy (ART), opportunistic infection, inflammatory immune reconstitution syndrome (IRIS).

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, han ocurrido diversas pandemias que han evolucionado con el paso de los años. Una de las más significativas es la pandemia del VIH, cuyo primer caso se notificó en 1981 como una forma de neumonía atípica entre jóvenes en el estado de California, Estados Unidos. Actualmente, esta pandemia tiene una distribución mundial y el número de personas infectadas continúa aumentando, sin hacer distinciones por edad.

La enfermedad del VIH conlleva varios efectos adversos, algunos de los cuales pueden estar asociados con el inicio de los fármacos antirretrovirales, que son la base del tratamiento. Uno de estos posibles efectos adversos es el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune (IRIS), que puede manifestarse después de iniciar la terapia antirretroviral cuando existe una infección oportunista no detectada o en estado latente. Este síndrome puede tener tales efectos graves en los pacientes que incluso pueden poner en riesgo sus vidas.

Según Reyes-Corcho, Andrés, el síndrome de reconstitución inmunológica es una consecuencia clínica adversa de la restauración de la respuesta inmunológica específica de antígenos, que es inducida por el inicio de TAR de alta carga. Esto se traduce en el desarrollo clínico de infecciones subclínicas preexistentes o el empeoramiento de enfermedades infecciosas durante el tratamiento específico (1).

Los primeros indicios de esta enfermedad se observaron a mediados de la década de 1990, cuando los médicos notaron que los pacientes experimentaban un deterioro después de iniciar la terapia, a pesar de que los niveles de ARN del VIH-1 disminuían y los niveles de linfocitos T CD4 aumentaban (2).

Hidró, Alicia menciona que este síndrome puede ser desencadenado por una amplia variedad de microorganismos patógenos, siendo los procesos fúngicos, bacterianos y virales los más destacados en su mayoría (3). Por otro lado, en su publicación "Immune Reconstitution Syndrome associated with opportunistic mycoses" en 2007, Singh, Nina caracteriza el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune como una colección de inflamación localizada y/o generalizada de diferentes grados de severidad según la infección micótica subyacente (4).

Por su parte, Torres-Blanco, Beatriz sugiere la definición de la Organización Mundial de la Salud, la cual establece que este síndrome se refiere a un grupo de signos y síntomas que resultan de la capacidad del sistema inmunológico de presentar una respuesta a antígenos y organismos infecciosos asociados con la recuperación inmunológica (5). Con estas definiciones podemos tener una mejor idea de la importancia que deriva dicho síndrome, siendo sumamente relevante el tener conocimiento de la existencia de este para poder detectarlo y atacarlo de manera oportuna cuando se presente.

EPIDEMIOLOGÍA

Según los estudios publicados por Shelburne et al., que es una de las series de estudios más grandes realizadas sobre este síndrome en 2005, se encontró que el 37.1% de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad y estaban infectados con *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* o *Cryptococcus neoformans*, fueron diagnosticados con este síndrome (6).

Por otro lado, Hidró, Alicia reporta una incidencia cercana al 30%, pero investigaciones más recientes indican que esta varía entre el 7% y el 16%, con una tasa de mortalidad del 4.5% (3). Estos nuevos números demuestran una disminución en la incidencia y mortalidad de este síndrome.

De acuerdo con Wolfe, Cameron, quien realizó un análisis sistemático y un metaanálisis de 13,000 pacientes con infección por VIH, se encontró que el 13% de los pacientes desarrollaron este síndrome. Además, se descubrió que las enfermedades más comunes asociadas incluían tuberculosis, infección por virus herpes, meningitis por criptococo y retinitis por citomegalovirus (7).

FISIOPATOLOGÍA

La probabilidad y la gravedad de IRIS están relacionadas con dos factores: el grado de inmunosupresión de las células T CD4 antes de iniciar TAR y el grado de supresión viral y recuperación inmunológica después de comenzar la terapia (7).

La fisiopatología de este síndrome ocurre en dos fases distintas. La primera fase está regulada por un aumento en el número de linfocitos T CD4 circulantes, que puede durar hasta 3 meses debido a la redistribución de las células de memoria CD4 activadas y la disminución de la muerte celular por apoptosis. En la mayoría de los estudios, es durante esta fase cuando se observa el desarrollo del síndrome. Por otro lado, la segunda etapa es más lenta y puede persistir durante años, y es el resultado de la expansión de las células naive CD45RA debido a la restauración de la función tímica.

La terapia antirretroviral de alta actividad ha demostrado ser eficaz en mejorar la función de los linfocitos T CD4, pero se caracteriza por un aumento en la producción de interferón gamma e interleucina 2, lo que lleva a una producción exacerbada de citocinas proinflamatorias debido a la restauración parcial del sistema inmunológico (2).

En resumen, la fisiopatología se basa en una respuesta inflamatoria exagerada ante una infección preexistente, que se presenta de forma aguda y está temporalmente relacionada con el inicio de TAR.

DESARROLLO

Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, IRIS está asociado con una patología oportunista subyacente. Sin embargo, es importante señalar que también puede ser desencadenado por causas no infecciosas, como se muestra en la tabla 1.

Infecciosas	No infecciosas
Mycobacterium tuberculosis	Linfomas
Penicillium mameffei	Sarcoidosis
Histoplasma capsulatum	Artritis reumatoide
VHS	Síndrome de Guillain-Barré
CMV	Enfermedad de Castleman
Toxoplasma gondii	Preeclampsia
Cryptococcus neoformans	Lupus eritematoso sistémico
Leishmania major	Vasculitis sistémicas

Tabla 1

INICIO DE INFECCIÓN

Los síntomas suelen aparecer varios días después de iniciar la terapia antirretroviral. En un estudio realizado por Wolfe, Cameron, se evaluó el manejo óptimo de pacientes con SIDA e infecciones oportunistas relacionadas, y se encontró que la incidencia de este síndrome fue del 7.6% en los pacientes, con una mediana de aparición de 33 días después de iniciar los fármacos antirretrovirales (7).

Por otro lado, en el estudio de Shelburne et al., se observó que la mayoría de los casos relacionados con este síndrome presentaron una mediana de inicio de 60 días después de comenzar la terapia farmacológica. Sin embargo, también se encontró que el desarrollo de este síndrome puede ocurrir hasta 2 años después de iniciar la TAR (2).

Singh, Nina menciona que iniciar la terapia antirretroviral dentro de los 30 a 60 días posteriores al tratamiento antifúngico se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta patología (4).

En general, basándonos en los diferentes estudios realizados, se puede deducir que los síntomas en los pacientes pueden aparecer entre 4 y 8 semanas después de iniciar la terapia, aunque es importante tener en cuenta que también puede desarrollarse hasta 2 años después de comenzar los fármacos. Es fundamental tener un conocimiento de este síndrome para mantener un alto índice de sospecha y brindar un manejo adecuado.

CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

En el año 2004 French et. al publicaron un artículo en donde definieron los criterios mayores y menores para definir un caso de dicho síndrome. Estos se muestran a continuación en la tabla 2 (8):

Criterios mayores
Presentación atípica de una infección oportunista o un tumor en pacientes que responden a la terapia antirretroviral con las siguientes manifestaciones:
- Enfermedad localizada
- Reacción inflamatoria exagerada
- Respuesta inflamatoria atípica en el tejido afectado
- Progresión de la disfunción orgánica o aumento de las lesiones preexistentes después de una mejoría clínica con el tratamiento antifúngico específico antes de haber iniciado la terapia antirretroviral.
- Disminución del número de copias del RNA en plasma
Criterios menores
- Incremento en el número de linfocitos T CD4+ después de la implementación de la terapia antirretroviral
- Incremento en la respuesta inmune específica a un hongo de importancia clínica
- Resolución espontánea de la enfermedad con continuación de la terapia antirretroviral

Tabla 2

Robertson et. al, en el 2007, dieron a conocer nuevos criterios requeridos para cumplir con la definición de síndrome de reconstitución inflamatoria inmune; en los cuales se encuentran (9):

- Empeoramiento de los síntomas inflamatorios
- Relación temporal entre el inicio de la terapia antirretroviral y la aparición de los signos/síntomas
- Síntomas no explicados por una nueva infección o enfermedad adquirida o por el curso normal de una enfermedad o infección previamente adquirida
- Disminución del número de copias del RNA en el plasma.

FACTORES DE RIESGO

Hidrón, Alicia definió factores de riesgo y factores predictores para el desarrollo de este síndrome, estos se muestran a continuación en la tabla 3 (3).

Grado de inmunosupresión
Células CD4+ bajas al inicio de la terapia antirretroviral
CD4 <50 células/ul al inicio de la terapia antirretroviral
Nadir CD4 <100 células/mm3
Pobre control virológico
Carga viral alta al inicio de la terapia antirretroviral
Grado de respuesta inmunológica y virológica a la terapia antirretroviral
Diagnóstico previo de infección por hongos (con excepción de Pneumocystis)
Uso de inhibidores de proteasas

Tabla 3

Los factores de riesgo nos ayudan a identificar a los pacientes que pueden llegar a desarrollar el síndrome y evitar la evolución en el paciente que pueda tener un desarrollo fatal.

DIAGNÓSTICO

Aunque previamente se mencionan una serie de criterios establecidos por French et al. en 2004, Wolfe sugiere que no hay un consenso general para el diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, generalmente se acepta que se basa en el empeoramiento de una infección preexistente o desconocida en el contexto de la mejora de la función inmunológica (7).

En los últimos años, ha surgido un gran interés en el uso de marcadores de inflamación como predictores de riesgo para este síndrome, como la medición de IL-6, IFN- γ y proteína C reactiva. Sin embargo, debido a la heterogeneidad etiológica de este síndrome, hay limitaciones para aplicar estas determinaciones en la práctica clínica diaria (2).

Por otro lado, Hidrón, Alicia sugiere la existencia de una fórmula para predecir el riesgo de desarrollar este síndrome y clasificarlo en bajo, medio o alto riesgo, que se basa en la medición de 7 marcadores: IL-4, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CCL2, TNF- α y VEGF (3).

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico será variado debido a la heterogeneidad que comprende, como ya fue revisado previamente, existen distintas etiologías que pueden dar distintos signos y síntomas dependiendo del sistema que se encuentre afectado

INFECCIONES OPORTUNISTAS

Criptococosis

Una de las infecciones frecuentemente asociadas a este síndrome es la criptococosis, con una incidencia que varía del 8% al 17% y que puede llegar hasta el 19.5%. Los síntomas en estos casos suelen aparecer entre los 3 y 330

días después de iniciar la terapia, siendo el 61% de los pacientes los que presentan síntomas en los primeros 30 días. La presentación clínica típica incluye linfadenitis (56%) y meningitis (40%), siendo la cefalea el síntoma más común, presente en un 62% a 100% de los casos. En la exploración física, es común encontrar papiledema y alteración del estado de alerta. En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), se observa un aumento en la concentración de linfocitos, glucosa y presión de apertura. Los estudios de imagen, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, pueden revelar anomalías. En cuanto al tratamiento, generalmente es posible continuar con la terapia antirretroviral bajo una estrecha monitorización del paciente (3).

Tuberculosis

En este padecimiento en particular, este síndrome puede presentarse al iniciar la terapia antirretroviral y/o la terapia antifúngica. En pacientes con afección pulmonar, se puede observar un empeoramiento transitorio en los estudios de imagen, que puede incluir nuevas opacidades en el parénquima pulmonar y el progresivo aumento de adenopatías intratorácicas (7).

Por otro lado, los fármacos antifúngicos también pueden desencadenar IRIS debido a mecanismos fisiopatológicos similares a los de la terapia antirretroviral. Un informe de caso publicado por Pavaman-Sindgika et al. en 2021, describió el desarrollo paradójico de este síndrome en una paciente con infección por neurotuberculosis. Esto ocurrió debido a que en las infecciones extrapulmonares existe una mayor carga de micobacterias y una mayor producción de componentes proinflamatorios (10).

Herpes Zóster

Se encontró en un estudio que la incidencia de infección por virus herpes zóster es de 2 a 9 veces mayor en aquellos pacientes que tienen infección por VIH y reciben TAR que aquellos que no reciben tratamiento. La mayoría de los casos está localizado a un dermatoma y se

tiene una buena respuesta a tratamiento con la administración de aciclovir (7).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La piedra angular en el tratamiento óptimo de dicho síndrome es el reconocimiento del personal de salud sobre la existencia de este (4). Sabiendo esto, es importante tener la sospecha para actuar rápidamente y lograr reducir la morbi-mortalidad de los pacientes.

CONCLUSIÓN

El síndrome de reconstitución inflamatoria inmune (IRIS, por sus siglas en inglés) representa un problema de salud importante para los pacientes recién diagnosticados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana debido a la alta mortalidad que puede llegar a presentar.

Es crucial tener conocimiento de los microorganismos que suelen estar asociados con la aparición de infecciones relacionadas con este síndrome, así como conocer las mejores estrategias de manejo para combatir esas enfermedades. Es fundamental realizar una vigilancia y un control estrecho del paciente, con el fin de prevenir o anticipar la aparición del síndrome y evitar un desenlace fatal.

REFERENCIAS

1. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. Vol. 28, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010. p. 110–21.
2. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy.
3. Hidrón A, González Á. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. Infectio. 2012 Dec;16:51–8.
4. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. 2007; Available from: <http://infection.thelancet.com>Vol
5. Torres Blanco B, Sal Redondo C, Santos Santamarta R, Río Álvarez MI, García Ramos V, Varela Patiño M. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica. Medicina General y de Familia. 2022;11(3):124–6.
6. Shelburne SA, Darcourt J, White AC, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The Role of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in AIDS-Related Cryptococcus neoformans Disease in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy Downloaded from [Internet]. Vol. 40, Clinical Infectious Diseases. 2005. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
7. Immune reconstitution inflammatory syndrome [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome/print?search=immunereconstitutioninflammatorysyndrome&source=search_resu...1/28OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
8. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. Vol. 18, AIDS. 2004. p. 1615–27.
9. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy.
10. Sindgikar SP, Narayanaswamy B, Alexander LM, Kanavu R. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in neurotuberculosis. BMJ Case Rep. 2021 Aug 10;14(8).

TERAPIA MONOCLONAL EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
EL FUTURO DE LA MEDICINA*Monoclonal Therapy in Familial Hypercholesterolemia. The future of medicine.***AUTOR:** Luis Miguel Alfonso Fernández Gutiérrez^{1*}**RESUMEN**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad a nivel mundial. El factor de riesgo más común para la aterosclerosis es la elevación del colesterol LDL circulante, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Estos pacientes tienen una mutación que impide el removimiento del LDL circulante, lo que los coloca en un alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares prematuras.

Por lo tanto, este artículo se enfoca en la evolución del manejo de estos pacientes, ya que se ha observado que el 50% de los pacientes tratados con dosis máximas de estatinas + ezetimibe no logran alcanzar los valores recomendados de colesterol LDL y tampoco tienen una disminución en el riesgo cardiovascular. El tratamiento más prometedor hasta la fecha ha sido el uso de anticuerpos monoclonales contra PCSK9.

Se realizó una revisión descriptiva de la literatura, para indagar sobre la terapia con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Elevation of circulating LDL cholesterol is the most common risk factor for atherosclerosis, especially in patients with familial hypercholesterolemia. These patients have a mutation that prevents the removal of circulating LDL, having a high risk of premature cardiovascular disease.

For this reason, this article is focused on the evolution of the management of these patients, since it has been observed that 50% of patients with maximum doses of statins + Ezetimibe do not reach the recommended values of LDL cholesterol and do not have a decrease of their cardiovascular risk. Where the most promising treatment has been the use of monoclonal antibodies against PCSK9.

Objectives: A descriptive review of the literature was carried out to inquire about monoclonal antibody therapy for familial hypercholesterolemia

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares afectan a más de 85 millones de personas alrededor del mundo. La aterosclerosis es una condición de inicio temprano y continua durante toda la vida. Esta patología se caracteriza por cambios a nivel endotelial y posteriormente acumulación de LDL. Las estrías de grasa, que son las lesiones más tempranas, se encuentran en la aorta (en la primera década de vida), las arterias coronarias (en la segunda década de vida) y las arterias cerebrales (en la tercera década de vida). Estas estrías de grasa generan placas ateroscleróticas, lo que conduce a un estrechamiento del lumen, causando isquemia y, posteriormente, un evento aterotrombótico.

Diversos estudios indican que el principal factor de riesgo para contraer aterosclerosis son los niveles elevados de colesterol LDL-C. Estos niveles circulantes se determinan principalmente por el número de receptores hepáticos de colesterol LDL (LDLR) y la expresión/activación de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (1).

Los tratamientos para prevenir o tratar la aterosclerosis pueden ser costosos, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia familiar, quienes tienen una mutación que impide el removimiento del LDL circulante y, por lo tanto, tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (2). Actualmente, se han aprobado dos anticuerpos monoclonales contra PCSK9 (Alirocumab y Evolocumab), ambos se administran por vía subcutánea (2).

MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica: Se realizó una revisión descriptiva de la literatura, utilizando principalmente los buscadores de Cochrane y PubMed/ MEDLINE.

Se seleccionaron los estudios para su inclusión en la revisión. Los estudios se incluyeron si cumplían los siguientes criterios: ensayos controlados aleatorios, pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia, los pacientes recibieron PCSK9-mAbs y seguridad y eficacia de los hallazgos. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: informes duplicados, casos que no fueran relacionados con hipercolesterolemia familiar.

PCSK9

Una de las mutaciones se encuentra en la PCSK9, una proteasa de 72-kd expresada en el hígado que contiene tres dominios: un prodominio N-terminal, un dominio catalítico y un carboxilo terminal. Aunque no se conoce con certeza la fisiología mediante la cual la PCSK9 reduce los receptores hepáticos de LDL, se ha propuesto una hipótesis desarrollada por el laboratorio del Dr. Jay Horton que sugiere que la PCSK9 degrada dichos receptores. La PCSK9 se une al receptor de LDL en la superficie

de las células y posteriormente el complejo PCSK9-LDL se internaliza. Una vez en el ambiente ácido del endosoma, la afinidad de la PCSK9 por los receptores de LDL aumenta considerablemente. La unión de la PCSK9 al receptor de LDL provoca la redistribución de los receptores de LDL desde la superficie celular a los lisosomas. Se cree que esta unión produce cambios conformacionales en el receptor de LDL que lo hacen incapaz de ser clasificado para el reciclado endosómico, lo que disminuye su capacidad para eliminar el LDL circulante (3)

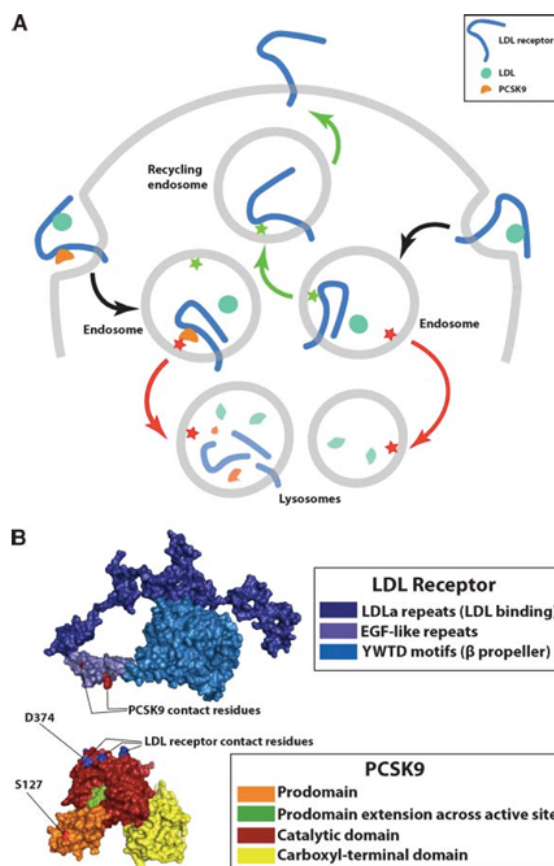


Imagen1. Modelo de clasificación mediada por PCSK9 de receptores LDL a lisosomas [Image]. (2022). Recuperado de [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)42360-0/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)42360-0/fulltext)

ALIROCUMAB

Desde la introducción de la lovastatina, el primer inhibidor comercialmente disponible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, en la práctica clínica en 1987, las estatinas han demostrado su eficacia en la reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular y niveles elevados de colesterol LDL. A pesar de los excelentes resultados de esta familia de medicamentos, la protección es subóptima en pacientes con hipercolesterolemia familiar y en casos de intolerancia, lo que conlleva un considerable riesgo residual (4).

Por lo tanto, diversas terapias, como los anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9, han demostrado su eficacia en la reducción eficiente de los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, estos tratamientos tienen un costo estimado de \$14,000 dólares por año y hay pocos estudios establecidos sobre su seguridad a largo plazo (4).

Alirocumab/ SAR236553, es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la PCSK9, este inhibe la degradación hepática de LDLR, aumenta la eliminación hepática de LDL-C y reduce su concentración plasmática, lo que se traduce en beneficios significativos para pacientes con alto riesgo cardiovascular. En el estudio ODYSSEY, se observó que Alirocumab redujo los eventos cardiovasculares y la mortalidad en estos pacientes (5).

La dosis inicial recomendada es de 75 mg, pudiendo ser aumentada a 150 mg si la reducción de LDL-C no es suficiente (5). Estudios han demostrado que con esta dosis, Alirocumab reduce el nivel de LDL-C en un 49.14%, disminuye los niveles de triglicéridos en un 10.26%, así como los niveles de colesterol total, colesterol no-HDL, Apo B y Lp, y aumenta los niveles de colesterol HDL y Apo A1 (6).

EVOLUCUMAB

Se ha evaluado que menos del 5% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar logran alcanzar metas de LDL-C inferiores a 70 mg/dl, y en su mayoría solo llegan a alcanzar metas de menos de 100 mg/dl utilizando Lomitapide o Mipomersen en combinación, los cuales son costosos y no están completamente exentos de riesgos. Es importante destacar que estos fármacos no han sido aprobados para su uso en la población pediátrica, a pesar de que los hallazgos de la hipercolesterolemia familiar suelen manifestarse desde edades tempranas.

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que disminuye los niveles plasmáticos de LDL-C, disminuyendo la degradación de los receptores LDL y aumentándolos a nivel celular. Actualmente, está aprobado como complemento a la dieta y a la terapia con estatinas en la dosis máxima tolerada en pacientes con hipercolesterolemia familiar (9).

Se realizó un estudio "TESLA" (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) donde los resultados indicaron que Evolocumab redujo los niveles de LDL-C 31% en comparación a los pacientes tratados con placebo (10). Otro estudio, RUTHERFORD-2, realizado después del estudio TESLA, indicó que los pacientes tratados con Evolocumab, disminuían sus niveles de LDL-C 61% en comparación con los pacientes tratados con placebo (11). En otro estudio, mas extenso, TAUSSIG, siguió a los pacientes tratados con Evolocumab por 1 año 7 meses, dando como resultado la eficacia y seguridad de este tratamiento a largo plazo como se demuestra en la figura 1 (12).

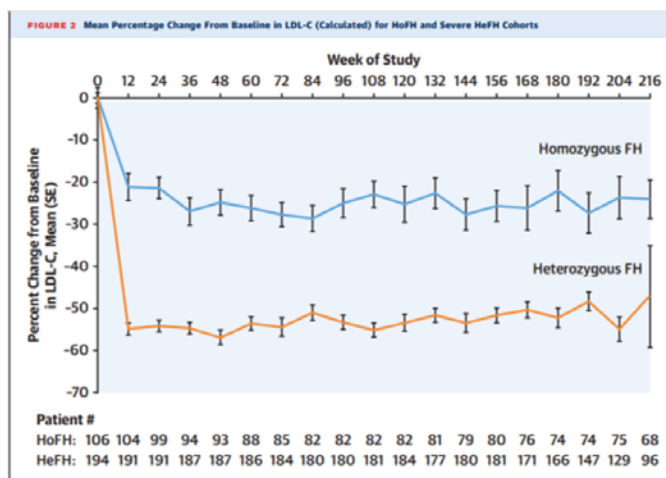


Fig 2. Los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se redujeron persistentemente con evolocumab en las semanas 12 a 216 pacientes en comparación con basal en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) e hipercolesterolemia familiar heterocigota grave (HeFH). Los cambios porcentuales medios en LDL-C fueron del 21,2 % en la semana 12 y del 24,0 % en la semana 216 para los pacientes con HoFH. Cambios porcentuales medios en el C-LDL en el grupo de HFHe grave fue del 54,9 % en la semana 12 y del 47,2 % en la semana 216. Después de la semana 216, el número de pacientes evaluados en el grupo HoFH o HeFH grave cayó por debajo de 20 y, por lo tanto, no se representa. SE ¼ error estándar

CONCLUSIÓN

La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por niveles elevados de LDL-C, enfermedades cardiovasculares tempranas y la aparición de xantomas. Esto se debe a una mutación en los receptores de LDL, en la apoproteína B100 y en el PCSK9. Hoy en día, se sabe que el PCSK9 es una pieza clave en el metabolismo del colesterol y se han desarrollado varios fármacos que ayudan a inhibir su función. Actualmente, solo existen tres fármacos a nivel mundial: Alirocumab, Evolocumab e Inclisiran. Sin embargo, únicamente Alirocumab y Evolocumab están aprobados por la FDA (15). Aunque el costo es relativamente alto y puede ser un problema, se requiere un enfoque interprofesional para garantizar un seguimiento adecuado del paciente. Es un gran avance que los inhibidores de PCSK9 puedan reducir drásticamente el LDL-C incluso en pacientes con hipercolesterolemia familiar que tienen dificultades para alcanzar los objetivos deseados de LDL que se encuentran en tratamiento con fármacos convencionales. Sin embargo, todavía faltan muchos estudios sobre el beneficio a largo plazo de estos anticuerpos monoclonales en términos de mortalidad por causas cardiovasculares.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor no tiene conflictos de intereses a revelar.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por la Universidad Anáhuac Querétaro, del área de ciencias de la salud.

REFERENCIAS

1. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgözoğlu L. An Update on the Role of PCSK9 in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Sep 1;27(9):909-918. doi: 10.5551/jat.55400. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32713931; PMCID: PMC7508721.
2. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 20;10(10):CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. PMID: 33078867; PMCID: PMC8094613.
3. Peterson, A.S., Fong, L.G. and Young, S.G. (2008) "PCSK9 function and physiology," *Journal of Lipid Research*, 49(6), pp. 1152–1156. Available at: <https://doi.org/10.1194/jlr.e800008-jlr200>.
4. Siasos G, Oikonomou E, Tousoulis D. Alirocumab and evolocumab: an indirect comparison of cardiovascular benefits. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 May 23;7(3):236-237. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa031. PMID: 32375175.
5. Wanting Wang, Zhaoqiang Feng, Jinghui Bai. Effects of alirocumab on cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021, 22(3), 873–881. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203093>
6. Ge X, Zhu T, Zeng H, Yu X, Li J, Xie S, Wan J, Yang H, Huang K, Zhang W. A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 31;2021:8032978. doi: 10.1155/2021/8032978. PMID: 34754882; PMCID: PMC8572599.
7. Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiol*. 2018 Jan;71(1):1-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.002. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28784313.
8. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, López JAG, Bray S, Kurtz CE, Hamer AW, Raal FJ. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 18;75(6):565-574. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.020. PMID: 32057369.
9. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–57
10. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341–50
11. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
12. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study.
13. Buonuono PS, Mastrogiorgio G, Leone G, Rana I, Gonfiantini MV, Macchiaiolo M, Vecchio D, Gnazzo M, Bartuli A. Evolocumab in the management of children <10 years of age affected by homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021 May;324:148-150. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.026. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33824001.
14. R.D. Santos, A. Ruzza, G.K. Hovingh, et al., Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia, *N. Engl. J. Med.* 383 (14) (2020 Oct 1) 1317–1327.
15. Pokhrel B, Yuet WC, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. 2022 May 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28846236.

RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE Y LA
VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2*Myth or reality: Does a high-fiber diet reduce the risk of developing any variant of diverticular disease?***AUTOR:** Alejandro Palacios Navarrete 1***RESUMEN**

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno neurológico que engloba cuatro variantes según la clínica y la inmunopatogénesis; su origen es idiopático, sin embargo, se asocia a una reacción cruzada de anticuerpos tras una respuesta inmune en consecuencia a un estímulo exógeno, provocando lesiones en la vaina de mielina de los nervios periféricos. Se considera la principal causa de parálisis flácida aguda.

Después de la pandemia de 2019, la ciencia y la industria farmacéutica experimentaron un crecimiento exponencial en respuesta al desafío global sin precedentes presentado por el COVID-19, lo cual llevó al desarrollo de pruebas diagnósticas y vacunas en un tiempo récord para el mundo. Tras las campañas mundiales de inmunización, han surgido reportes de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación (ESAVI). Uno de los más significativos es la posible relación entre el SGB y la vacuna contra el SARS-CoV-2.

El objetivo de esta revisión es discutir la patogenia del SGB, la vacuna contra el SARS-CoV-2, su mecanismo de acción, las indicaciones y explorar la posible relación entre el SGB y la vacuna.

Palabras clave: Guillain-Barre, SARS-COV-2, Vacunación, Inmunización

ABSTRACT

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a neurological disorder that encompasses four variants, characterized by distinct clinical features and immunopathogenesis. Although the exact cause is unknown, it is believed to result from an autoimmune response triggered by an external stimulus, leading to myelin damage in peripheral nerves. GBS is recognized as a major cause of acute flaccid paralysis.

After 2019 pandemic, scientific research and the pharmaceutical industry experienced exponential growth, leading to the development of diagnostic tests and vaccines at an unprecedented pace. Following global immunization campaigns, there have been reports of Events Supposedly Attributable to Vaccination (ESAVI). Notably, there have been emerging concerns regarding the association between GBS and the SARS-CoV-2 vaccine.

The objective of this review is to discuss the pathogenesis of GBS, the SARS-CoV-2 vaccine, its mechanism of action, indications, and explore the potential relationship between GBS and the vaccine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se define como una enfermedad autoinmune, principalmente de origen postinfeccioso, que se asocia típicamente con la bacteria *Campylobacter jejuni*. Esta enfermedad se caracteriza por una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), que afecta principalmente al sistema nervioso periférico. En el SGB, se producen anticuerpos que se generan en respuesta a una infección previa y que reconocen de manera errónea a las proteínas de la cubierta de mielina o al propio axón del nervio, lo que provoca neuropatía y los síntomas asociados (1).

El síntoma principal del SGB es la debilidad motora, que se presenta de forma simétrica y ascendente. Inicialmente, afecta a las extremidades inferiores, luego a las extremidades superiores y, finalmente, a los nervios craneales (2).

La pandemia del año 2019, causada por el COVID-19, representó un desafío global sin precedentes. La aprobación de emergencia de las vacunas para esta enfermedad, antes de completar todas las fases convencionales de los ensayos clínicos, generó dudas sobre los posibles efectos secundarios de la vacunación (3) (4). Se ha reconocido que la infección por el SARS-CoV-2 puede tener complicaciones neurológicas y psiquiátricas. Sin embargo, se han descrito múltiples informes de casos que sugieren una posible relación causal entre la vacunación contra el COVID-19 y el síndrome de Guillain-Barré (SGB) (5). Aunque no se ha identificado la inmunopatogénesis exacta del SGB asociado a la vacunación contra el COVID-19, se han propuesto varios mecanismos posibles (6).

MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica: Se realizó una revisión descriptiva de la literatura, utilizando principalmente el motor de búsqueda PubMed/MEDLINE.

Selección de estudios para su inclusión en la revisión. Los estudios se incluyeron si cumplían los siguientes criterios: literatura especializada, ensayos controlados aleatorios, casos de pacientes que recibieron vacuna para COVID-19 y presentaron efectos adversos. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: informes duplicados, casos que no fueran relacionados con SGB y vacunación de COVID-19.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) fue descrito por primera vez en 1859 por Octave Landry en su obra "Paralysie Ascendante Aiguë", donde detalló las manifestaciones motoras y sensoriales progresivas de esta enfermedad. Se caracteriza por una debilidad motora ascendente, lo que llevó a denominarla "parálisis ascendente aguda" (7).

Posteriormente, en 1916, Guillain, Barré y Strohl publicaron un artículo que hacía referencia al aumento de la concentración de albúmina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esta parálisis (8) (9). En 1927, Draganescu y Claudian utilizaron por primera vez el término "síndrome de Guillain-Barré", en honor a los autores anteriores, y lo definieron como una radiculoneuritis que se desarrollaba después de la osteomielitis estafilocócica (8). Finalmente, se clasificó como una enfermedad autoinmune de origen postinfeccioso (1). En 1953, Guillain propuso cuatro variantes del SGB según las manifestaciones clínicas: polirradiculopatía inflamatoria aguda desmielinizante (AIDP), neuropatía axonal motora aguda (AMAN), neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN), síndrome de Miller-Fisher y encefalitis de Bickerstaff (8).

Generalidades

El SGB se define como una enfermedad autoinmunitaria de origen postinfeccioso, principalmente asociada a *Campylobacter jejuni*, también se ha asociado frecuentemente al virus de hepatitis E, citomegalovirus y el virus de Epstein Barr (1). El SGB causa polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) la cual afecta principalmente al sistema nervioso periférico; esto a través de la producción de anticuerpos, los cuales son creados en la infección previa y que reconocen de manera errónea a las proteínas de la cobertura de mielina o del propio axón del nervio, causando neuropatía y sus síntomas derivados (1).

Epidemiología

El SGB es considerado la causa más común de parálisis flácida aguda no traumática a nivel mundial (10). La incidencia anual es de 1-2 por cada 100.000 habitantes (11). El 60% de los pacientes con SGB presentan una infección previa de vías respiratorias o del tracto gastrointestinal, de modo que existe una alta probabilidad de enfermedad diarreica previa por *Campylobacter jejuni*. En Bélgica y los Países Bajos, en aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes se detectó una infección previa por hepatitis E. Por otra parte, la infección por citomegalovirus está presente en el 0.0006% de los casos al año (11). Este síndrome tiene una mortalidad aproximada del 10%, y cerca del 20% de los pacientes quedan con una discapacidad grave (11). En un estudio con 103 casos reportados de pacientes con SGB, el 43,9% fueron adultos entre 40 y 60 años, con predominio del sexo masculino en el 63,5% de los casos (12).

Síntomas y signos de la enfermedad

El síntoma principal de este síndrome es la debilidad motora, que se presenta de forma simétrica y ascendente, comenzando en las extremidades inferiores y progresando hacia las extremidades superiores y finalmente los nervios craneales (2). Otros síntomas asociados a la enfermedad pueden incluir sensaciones anormales como disestesia y parestesia, sensibilidad y dolor muscular, hiporreflexia o arreflexia, debilidad bilateral del nervio craneal VII, hipertensión, taquicardia, rubor facial, hipotensión postural y debilidad en los músculos respiratorios.

Estos síntomas suelen tener una duración de pocas semanas y en la mayoría de los casos se produce una recuperación sin complicaciones neurológicas graves a largo plazo (2). Generalmente inicia con sensaciones de hormigueo y debilidad en las piernas, que posteriormente se extienden a los brazos y la cara (9). En algunos casos, puede haber parálisis en los brazos, los músculos faciales o las piernas. Además, el 20% al 30% de los pacientes presentan afectación de los músculos respiratorios, lo que puede alterar la función respiratoria. También es posible que se vea afectado el habla y la deglución, lo cual requiere atención médica inmediata (2).

Mecanismos inmunológicos moleculares y celulares de la enfermedad.

El mecanismo general del SGB se define en una reacción cruzada de los anticuerpos derivados de una infección previa con componentes de los nervios periféricos (13). La AIDP es una variante común del SGB que además de involucrar la respuesta humoral, activa macrófagos y al sistema de complemento, formando el complejo C5b-9, complejo que afecta a la vaina de mielina, ocasionando la desmielinización de las células de Schwann (14). También se ha identificado una infiltración de linfocitos T (tanto CD4+ como CD8+) en los nervios periféricos, específicamente en el endoneuro y epineuro (15). Los linfocitos T γ δ se encuentran hasta 3 veces más elevados de lo normal en los pacientes con este síndrome; estas células pueden reconocer carbohidratos presentes en los gangliósidos y complejos de gangliósidos, lo cual contribuye a la respuesta inmune en contra de patógenos (por ejemplo en *C. jejuni*) y de esta forma también pueden contribuir al desarrollo y progresión del SGB (15).

Los anticuerpos específicos para un nuevo epítipo conformacional formado por los gangliósidos GD1a/GD1b o el complejo de gangliósidos GQ1b/GM1 se asocian a un SGB más severo que puede requerir ventilación mecánica asistida (16). Además de los linfocitos T γ δ , los linfocitos Th17 y Th22 tienen un papel importante en el desarrollo e inicio de la enfermedad, esto a través de la expresión de interleucinas como la IL-17, IL-22, IL-26 y el TNF- α que aumentan la respuesta inflamatoria y autoinmune, favoreciendo el desarrollo del SGB (16).

VACUNACIÓN DE COVID-19 Y GUILLAIN-BARRE

Introducción

El coronavirus es conocido por su capacidad de afectar principalmente al sistema respiratorio. Los brotes anteriores de coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), han sido identificados como agentes altamente amenazantes para la salud pública (17).

La pandemia del año 2019, causada por el COVID-19, representó un desafío global sin precedentes. La carrera contra el tiempo para enfrentar esta situación revolucionó los procesos de investigación, producción y autorización de vacunas (3).

La aprobación de uso de emergencia para las vacunas contra el COVID-19

se concedió antes de completar todas las fases convencionales de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se dispone de una revisión exhaustiva de los datos de seguridad informados en los ensayos clínicos, que son información crítica para su uso y la toma de decisiones relacionadas con las vacunas. Esto se ha hecho con el objetivo de mejorar la aceptación y abordar las dudas sobre los posibles efectos secundarios de las vacunas para el COVID-19 (4).

Las complicaciones neurológicas y psiquiátricas de la infección por SARS-CoV-2 se han reconocido actualmente como parte de la enfermedad de COVID-19 en adultos, entre ellas se encuentran complicaciones posiblemente asociadas con el síndrome multisistémico inflamatorio asociado. Múltiples informes de casos describen una probable relación causal entre COVID-19 y SGB (5). Aunado a esto, se han reportado también a nivel mundial múltiples casos donde se ha encontrado relación entre la vacunación y el SGB (18)(19)(20)(21)(22).

Serie de casos

Shao, et al. realizó una revisión sistematizada a partir de la literatura publicada donde incluyó 38 casos reportados de SGB asociados a vacunación de COVID-19 hasta el mes de Diciembre de 2021 (22); de estos casos se reportaron los siguientes países e incidencia: India, 10 casos; Reino Unido, 11 casos; México, 7 casos; Estados Unidos, 3 casos; Francia, 1 caso; Italia, 3 casos; Malta, 1 caso; Turquía, 1 caso; y Qatar, 1 caso), estos se presentaron en una media de edad de 57.8 años, de los cuales el 56.4% eran hombres (22). De estos casos, se encontraron múltiples vacunas asociadas, entre ellas principalmente ChAdOx1-S (25/39) (Astra Zeneca / Universidad de Oxford), BNT162b2 (12/39) (Pfizer-BioNTech), Ad26.COV2.S (1/39) (Johnson & Johnson), y CoronaVac (1/39) (Sinovac Biotech).

Wai, et al. expone 4 casos presentados en Tasmania. En el transcurso de seis semanas, cuatro personas presentaron polineuropatía desmielinizante inflamatoria (IDP), una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y tres con SGB, comenzando de una a tres semanas posteriores a recibir la vacuna, este caso la vacuna de Astra Zeneca (AZ) (21). Además, presenta el reporte de distintas publicaciones de casos en los que la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 de AZ se ha encontrado relacionada con SGB, casos los cuales fueron reportados en Reino Unido, Qatar e India, los cuales ocurrieron entre Enero y Junio de 2021 (18)(19)(20)(21).

Autor	Fecha de reporte	País	Número de casos	Vacuna, inicio de síntomas	Tipo	Características	CSF, EMG	
Patel et al. (2021)	abr-21	Reino Unido	1	AZ	EGB	-Dolor lumbar	Proteína LCR: 1,77 g/L	
				14 días después de la 1ra dosis		-Déficit sensoriomotor ascendente progresivo simétrico de miembros superiores e inferiores	WCC:<0,001	
						-Areflexia	EMG: atenuación irregular de las respuestas motoras de las extremidades superiores	
Azam et al. (2021)	abr-21	Reino Unido	1	Inicio AZ	EGB	-Debilidad bifacial	Proteína LCR: 3,9 g/L	
				15 días después de la primera dosis		- Déficit motor bilateral progresivo de miembros inferiores	WCC: 0	
							- Arreflexia	EMG: No se detectó anomalía
Hassan et al. (2021)	jun-21	Reino Unido	1	Inicio AZ	EGB	Ascendente Debilidad bilateral de las extremidades inferiores precedida de parestesia y entumecimiento	Proteína del LCR: 0,9 g/L	
				11 días después de la primera dosis			WCC: 1	
								EMG
								polineuropatía sensitivomotora desmielinizante
Razok et al. (2021)	2021	Qatar	1	Inicio de Pfizer	EGB	Debilidad bilateral progresiva de miembros inferiores	Proteína LCR	
				20 días después de la segunda dosis			0,8	
							WCC	
							normal.	
							NCS	
	reflejos H ausentes bilaterales							
Maramattom et al. (2021)	abr-21	India	7	Inicio AZ	EGB	Debilidad bifacial, Insuficiencia respiratoria, Deterioro sensoriomotor	LCR: disociación albuminocitológica	
				10–14 días después de la primera dosis			EMG: neuropatía desmielinizante y neuropatía motora-sensorial axonal	
Allen et al. (2021)	jun-21	Reino Unido	4	Comienzo AZ	EGB	Sebilidad bifacial	LCR: disociación albuminocitológica	
							NCS: neuropatía desmielinizante	

Tabla 1

De los casos reportados en Tasmania, todos desarrollaron lumbalgia seguida de parestesia ascendente progresiva, paraparesia o cuadriparesia proximal de predominio y arreflexia. Dos desarrollaron debilidad facial y dos progresaron a insuficiencia respiratoria requiriendo ventilación mecánica (21).

Mecanismo de acción de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZ) y Guillian barre
El virus COVID-19 contiene glicoproteínas spike (S) en su superficie externa, estas se utilizan para ingresar a la célula y desencadenar la enfermedad. Desarrollada por la Universidad de Oxford y AstraZeneca, la vacuna

ChAdOx1 es una "vacuna monovalente compuesta por un único vector recombinante de adenovirus de chimpancé (ChAdOx1) con deficiencia de replicación que codifica la glicoproteína S del SARS-CoV-2" (23). Al momento de la vacunación, el vector ingresa a las células estimulando la glicoproteína S de COVID-19, que luego se exporta a la superficie celular, provocando la producción de anticuerpos y células T. (Figura 1)

En teoría, este proceso proporciona inmunidad para una mayor exposición

COVID-19 Oxford Vaccine Trial

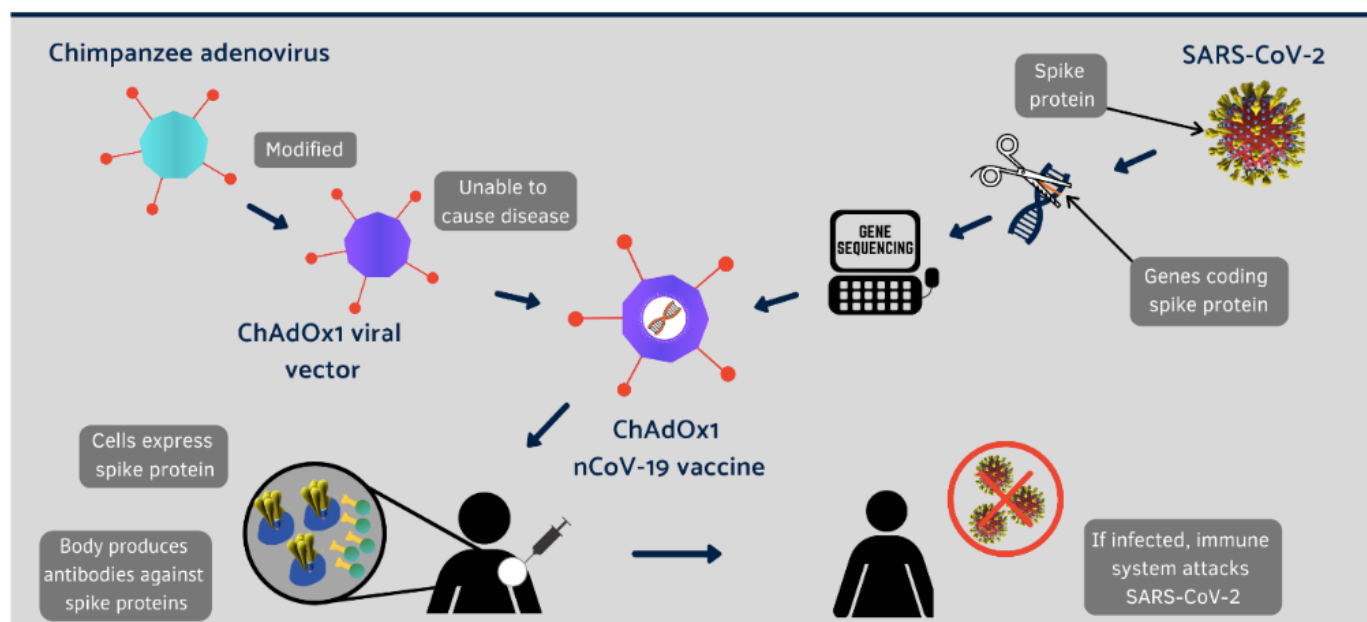


Figura 1

a COVID-19 en el futuro, cuya duración aún no se ha establecido.

No se ha identificado la inmunopatogénesis exacta del SGB posterior a la vacunación, sin embargo, se han propuesto numerosos mecanismos como un daño de la membrana nerviosa resultante directamente de la exposición a los productos de la vacuna, predisposición genética y/o una respuesta de mimetismo molecular, lo que lleva al ensamblaje de anticuerpos contra las vainas de mielina neuronal y da como resultado SGB (6)(19).

Se han identificado mayores incidencias de SGB después de la administración de la vacuna COVID-19 basada en vectores de adenovirus (AstraZeneca) (6). Estos hallazgos sugieren que, en lugar de las proteínas spike del virus de la COVID-19, el vector adenoviral puede ser el factor causante del desencadenamiento de una respuesta inmunitaria después de la vacunación (6). Estudios anteriores informaron observaciones similares sobre la aparición de SGB dentro de las 2 semanas posteriores a la recepción de la primera dosis de vacuna de vector adenoviral (6)(21)(23).

DISCUSIÓN

El SGB se caracteriza por una combinación de debilidad en las extremidades, disfunción autonómica y afectación de los nervios craneales (2), esto sucede por lo general dentro de una o dos semanas de la activación inmunitaria, con una gravedad máxima alrededor de las cuatro semanas (24). La relación temporal entre la vacunación de COVID-19 y el inicio de síntomas en las series de casos anteriormente mencionadas ajusta cronológicamente, sumando a ello el posible mecanismo de mimetismo molecular y el consecuente ensamblaje de anticuerpos contra vainas de mielina, nos genera la posible causa del SGB sea la propia vacuna de COVID-19 (21).

CONCLUSIÓN

La pandemia de COVID-19 tomó por sorpresa al mundo, trayendo nuevas tecnologías en el desarrollo de vacunas, sin embargo, debido a la necesidad de un tratamiento o vacuna urgentemente, se generó el acortamiento de las fases clínicas para el desarrollo de estos. Como consecuencia, se desconocen algunos de sus efectos adversos, sobre todo a corto y largo plazo (4). Se han administrado decenas de millones de dosis en todo el mundo en más de 170 países, sin embargo, se han reportado casos respecto a SGB atribuible a vacunación, por ello se requiere seguir investigando para determinar adecuadamente el posible vínculo entre la vacunación contra la COVID-19 el SGB y las secuelas neurológicas a mediano y largo plazo (21).

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor no tiene conflictos de intereses a revelar.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por la Universidad Anáhuac Querétaro, del área de ciencias de la salud.

REFERENCIAS

- 1 Wijdsicks, E. F., & Klein, C. J. (2017, March). Guillain-barré syndrome. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 92, No. 3, pp. 467-479). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.002> (5)
- 2 Organización Mundial de la Salud. (31 de Octubre de 2016). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barr%C3%A9-syndrome> (9)
- 3 Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. The Lancet 2020;395:1751–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31252-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31252-6). (17)
- 4 Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Mitra P, et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. Ind J Clin Biochem 2021;36:427–39. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00968-z>. (18)
- 5 Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health 2021;5:631–41. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00193-0](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00193-0). (19)
- 6 Gupta A, Ranga A, Prakash NB, Khanna M. Rehabilitation outcomes in patients with post-COVID-19 vaccine-associated Guillain-Barre syndrome. JNRP 2022;13:684–90. <https://doi.org/10.25259/jnpr-2022-6-26>. (27)
- 7 Skalski, P., Owecki, M. K., & Magowska, A. M. (2019). Jean Baptiste Octave Landry (1866-1940). Journal of neurology, 266(9), 2341–2343. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9120-4> (2)
- 8 Créange A. Guillain-Barré syndrome: 100 years on. Rev Neurol (Paris). 2016 Dec;172(12):770-774. doi:10.1016/j.neurol.2016.10.011. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27866731. (3)
- 9 Puga Torres, Mario Santiago, Padrón Sánchez, Armando, & Bravo Pérez, Rigoberto. (2003). Síndrome de Guillain Barré. Revista Cubana de Medicina Militar, 32(2) Recuperado en 19 de septiembre de 2021, de Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000200009&lng=es&tlng=es. (4)
- 10 Rigo, Denise de Fátima Hoffmann, Ross, Claudia, Hofstätter, Lili Marlene, & Ferreira, Maria Fernanda Azevedo Pompilio Leonel. (2020). Síndrome de Guillain Barré: perfil clínico epidemiológico y asistencia de enfermería. Enfermería Global, 19(57), 346-389. Epub 16 de marzo de 2020. <https://dx.doi.org/eglobal.19.1.366661> (6)
- 11 Goldman, L. (2021). Goldman-Cecil. Tratado De Medicina Interna 26a (Edición) (26.a ed.). Elsevier España. S.L.U. (7)
- 12 Chunga-Vallejos, E., Serrano-Cajo, L., & Díaz-Vélez, C. (2020). Características clínico epidemiológicas del síndrome de Guillain Barré en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Almonzor Aguinaga Asenjo 2012 – 2018. Revista del Cuerpo Médico del HNAAA, 13(1), 37–42. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.131.621> (8)
- 13 Vriesendorp, F. J. (2020, 26 mayo). Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis. Recuperado 15 de septiembrede 2021, de <https://www.uptodate.com/contents/guillain-barr%C3%A9-syndrome-pathogenesis#H2> (10)
- 14 Vidal N., Heriberto, Meza P., Claudio, Benitez C., Javiera, Jorquera O., Julio, & Meza F., René. (2019). Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: revisión a propósito de un caso. Revista chilena de neuro-psiquiatría, 57(3), 283-294. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272019000300283> (11)
- 15 Hagen, K. M., & Ousman, S. S. (2021). The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. Frontiers in Aging Neuroscience, 12. Published. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.613628> (12)
- 16 Jasti, A. K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J. C., Vega, D. A., Anaya, J. M., & Gershwin, M. E. (2016). Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. Expert Review of Clinical Immunology, 12(11), 1175–1189. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2016.1193006> (13)

- 17 Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>. (16)
- 18 Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-SnCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol* 2021;90:312–4. <https://doi.org/10.1002/ana.26143>. (20)
- 19 Patel SU, Khurram R, Lakhani A, Quirk B. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep* 2021;14:e242956. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242956>. (21)
- 20 Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain–Barré Syndrome Variant Occurring after <scp>SARS-CoV-2</scp> Vaccination. *Ann Neurol* 2021;90:315–8. <https://doi.org/10.1002/ana.26144>. (22)
- 21 WM, Giri P, de Souza A. AstraZeneca COVID-19 vaccine and Guillain- Barré Syndrome in Tasmania: A causal link? *Journal of Neuroimmunology* 2021;360:577719. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577719>. (23)
- 22 Shao S-C, Wang C-H, Chang K-C, Hung M-J, Chen H-Y, Liao S-C. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis* 2021;27:3175–8. <https://doi.org/10.3201/eid2712.211634>. (25)
- 23 Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *IDR* 2021;Volume 14:3459–76. <https://doi.org/10.2147/idr.s315727>. (24)
- 24 Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2013;137:33–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awt285>. (26)
- 25 Díaz, F. Síndrome de Guillain-Barré. *BUN Synopsis*. Vol. 2 Abril-Junio 2007. <http://www.bvs.hn/Honduras/SUN.THEPIXIE.NET/files/010460704.pdf> (1)
- 26 Leonhard, S. E., Mandarakas, M. R., Gondim, F. A. A., & Bateman, K. (2019). Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 15(11), 671–683. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9> (14)
- 27 Pérez-Valdez, Esther Y., López-Hernández, Juan C., May-Mas, Raúl N., Briseño-Godínez, María E., Galnares-Olalde, Javier A., Saráchaga-Adib, Jorge de, León-Manríquez, Elizabeth, Calleja-Castillo, Juan M., Flores-Rivera, José de J., & Vargas-Cañas, Edwin S.. (2021). Guillain-Barré syndrome and variants associated with SARS-CoV-2 infection in Mexico. *Revista mexicana de neurociencia*, 22(3), 96-100. Epub 25 de junio de 2021. <https://doi.org/10.24875/rmn.200001361> (15)

MÁS ALLÁ DE LA VOCACIÓN: EL AGOTAMIENTO EN LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Beyond Vocation: Burnout in Healthcare Professionals

AUTOR: Ignacio Garzón Pauwells¹;
Leslie Rachel Raya-Ortiz^{1*}

Autor de correspondencia: Leslie Rachel Raya Ortiz

Correo electrónico: Leslie.rayao@gmail.com

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

El síndrome de burnout, una manifestación debilitante del agotamiento profesional, se ha convertido en un problema alarmante en el campo de la salud. Los médicos y otros profesionales de la salud, se enfrentan a un enemigo invisible que socava su bienestar y afecta negativamente su desempeño. Este fenómeno, exige una atención urgente y soluciones eficaces para preservar tanto la salud de los proveedores de atención médica como la calidad de la atención brindada a los pacientes.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el síndrome de burnout se conceptualiza como un resultado del estrés laboral crónico que no ha sido gestionado de manera efectiva. Este síndrome se caracteriza por la presencia de tres síndromes distintivos: el sentimiento de agotamiento físico o disminución de la energía, la distancia emocional hacia el trabajo o la presencia de pensamientos negativos relacionados con el ámbito laboral, y la disminución de la eficacia personal en el desempeño laboral. Es importante resaltar que estos síntomas hacen referencia específicamente a fenómenos relacionados con el contexto ocupacional y no describen experiencias en otras áreas de la vida (1).

Es importante destacar que el agotamiento laboral se manifiesta de diversas formas, aunque existen elementos comunes que se observan con frecuencia en los profesionales de la salud. Estos incluyen la insatisfacción laboral, actitudes negativas hacia el trabajo, falta de interés por el bienestar del paciente, comportamientos de maltrato verbal o físico hacia el paciente, desilusión, indiferencia, interacción despersonalizada, ausentismo laboral, quejas somáticas y trastornos metabólicos, así como trastornos de salud mental, como ansiedad, depresión, irritabilidad, hostilidad e inestabilidad emocional. Además, se pueden presentar dificultades en las relaciones interpersonales, un deseo de cambio de trabajo, falta de atención directa a los pacientes y enfoque excesivo en aspectos específicos de las responsabilidades laborales (2).

En los últimos años, se ha observado un notable incremento de este fenómeno entre los profesionales de la salud, especialmente después

de la pandemia. Aunque cualquier profesional puede verse afectado por este síndrome, los trabajadores de la salud, en particular, se enfrentan a desafíos adicionales debido a su formación exigente, turnos nocturnos ininterrumpidos y largas jornadas laborales (3).

La gravedad del síndrome de burnout se sustenta en una serie de estudios que respaldan este concepto. Entre ellos, se destaca la influencia de la elección y satisfacción de la carrera en el desarrollo de dicho síndrome. Un exhaustivo meta-análisis, que englobó 170 estudios observacionales, reveló que los profesionales de la salud que experimentan burnout tienen tres veces más probabilidades de experimentar insatisfacción con su carrera, arrepentimiento por haber elegido dicha profesión y tener pensamientos de renunciar a su trabajo (4).

Además, es necesario hacer hincapié que dentro de los programas de residencia médica es frecuente encontrar síntomas consistentes con el síndrome de burnout. Se ha observado una mayor prevalencia de este síndrome en especialidades consideradas "complejas", como medicina interna o urgencias, donde se registra la prevalencia más elevada con un 60% de residentes experimentando fatiga emocional y un 84% reportando insatisfacción laboral. Por otro lado, especialidades como medicina familiar o cirugía presentan una prevalencia del 40% y el 30%, respectivamente (5).

Las implicaciones del agotamiento en los profesionales médicos son significativas y representan una amenaza para el sistema de atención médica, incluyendo la seguridad del paciente, la calidad de la atención y los costos asociados. El agotamiento se manifiesta en una disminución en la calidad de la atención, errores en la administración de medicamentos y otros procedimientos, realización de pruebas y remisiones innecesarias, un mayor riesgo de negligencia y posiblemente un aumento en las admisiones y readmisiones hospitalarias. Estudios prospectivos longitudinales realizados en la Clínica Mayo han demostrado que por cada punto adicional en la puntuación de agotamiento, hay un aumento del 43% en la probabilidad de que un médico reduzca su esfuerzo clínico en los siguientes 24 meses (3).

La relación entre el riesgo de agotamiento y otras patologías psicológicas en los profesionales médicos y su nivel de resiliencia ha sido objeto de hipótesis. La resiliencia se ve influenciada por el desafío de manejar demandas inmanejables, la dificultad de conciliar las necesidades y deseos de los pacientes con los recursos disponibles de la organización y su personal, así como por la adopción de decisiones organizativas y departamentales que contradicen los principios científicos y las evidencias. Aunque la resiliencia y el burnout parecen conceptos opuestos, pueden coexistir e interactuar en la vida de una persona (6).

La resiliencia desempeña un papel crucial en la prevención y mitigación del desarrollo del burnout. Las personas resilientes poseen habilidades para afrontar el estrés de manera saludable y mantener un equilibrio adecuado entre su vida personal y profesional. Esto implica establecer límites apropiados, buscar apoyo social y adaptarse eficientemente a las demandas laborales. Fortalecer la resiliencia permite a los profesionales médicos reducir su vulnerabilidad al burnout, promoviendo así una mayor calidad de vida y bienestar en su entorno laboral. En consecuencia, fomentar la resiliencia a nivel individual y organizacional emerge como una estrategia esencial en la prevención del agotamiento en el ámbito médico (6).

REFERENCIAS

- 1 WHO. Burn-out an "occupational phenomenon": International Classification of Diseases. World Health Organization. [Internet]. 2019 [Cited 2023 July 09]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
- 2 Bianchini Matamoros Marylin. El Síndrome del Burnout en personal profesional de la salud. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 1997 Nov [cited 2023 July 08]; 13-14(2-1-2): 189-192. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00151997000200017&lng=en.
- 3 Gardner RL, Cooper E, Haskell J, Harris DA, Poplau S, Kroth PJ, et al. Physician stress and burnout: The impact of health information technology. Journal of the American Medical Informatics Association. 2018;26(2):106–14. doi:10.1093/jamia/ocy145
- 4 Lynes M, Roy-Byrne P. "Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis: UpToDate. [Internet]. 2022. [Cited 2023 July 09]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=burnout%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1#H39
- 5 Vilar Puig, Pelayo, Lavalle Montalvo, Carlos. Manejo de conflictos - Educación médica. Teoría y práctica. Elsevier España, S.L.U. [Internet] 2015 [Cited 2023 July 09]; Capítulo 51, 341-347. Available from: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788490227787000510#hl0000406>
- 6 McCain RS, McKinley N, Dempster M, Campbell WJ, Kirk SJ. A study of the relationship between Resilience, Burnout and coping strategies in doctors. Postgraduate Medical Journal. 2017;94(1107):43–7. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134683

DISRUPTORES HORMONALES

Endocrine-disruptor chemicals

AUTOR: Daniela Hernández Fernández*1

*Autor de correspondencia: Daniela Hernández Fernández

Correo: daniela.hernandez05@anahuac.mx

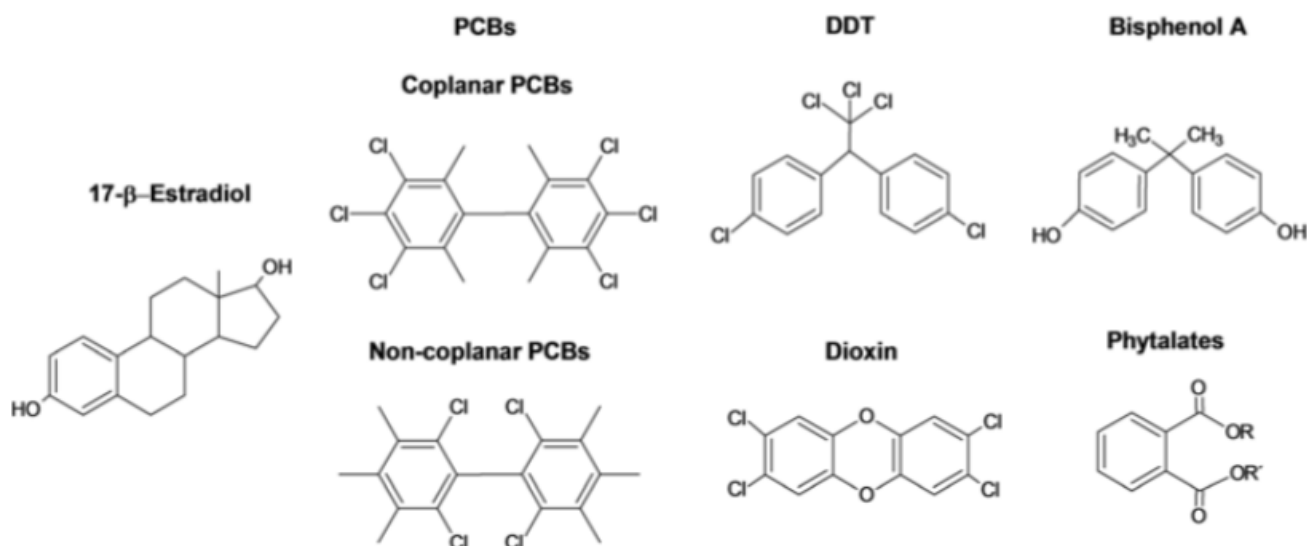
¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

Figura 1. Yilmaz, B et al. EDCs comprise various groups of chemicals such as industrial solvents, pesticides, plasticizers and pharmaceutical agents. Structural similarity of some EDCs to E2 is illustrated in the diagram [imagen]. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:127–47.

INTRODUCCIÓN

Los disruptores hormonales son agentes exógenos que interfieren con el funcionamiento normal del sistema endocrino, ya sea en la síntesis, metabolismo o la acción como tal (1). Estos compuestos conforman un grupo vasto y heterogéneo de químicos que son capaces de alterar el equilibrio hormonal y tener un efecto nocivo en la salud, dentro de este grupo de agentes se encuentran compuestos utilizados en la industria, como pesticidas organoclorados, plásticos como los BPAs, productos farmacéuticos, incluso compuestos naturales como el fitoestrógeno encontrado en la soya y alfalfa (2).

Estructuras de compuestos químicos como solventes, pesticidas, plaguicidas y su similitud con E2.

Estamos en constante interacción con estos químicos de forma inconsciente. Una de las principales vías de exposición a estos agentes es a través de la ingesta, esta representa casi el 90% de exposición, otras formas de exposición son la inhalación y por contacto.

Un ejemplo de los compuestos que podemos llegar a ingerir, son los pesticidas organoclorados, la mayoría de estas sustancias son lipofílicas por lo que es muy fácil que contaminen productos como la carne, pescado, productos lácteos y aves de corral (3).

Efectos nocivos en los seres humanos

Estos agentes pueden actuar en cualquiera de las vías de acción del sistema endocrino, ya sea como agonistas o inhibidores, una de las vías afectadas más representativas es la vía clásica de receptores nucleares, los disruptores hormonales son capaces de unirse a receptores de estrógeno, progestágeno, andrógenos y receptores tiroideos, estimulando o alterando su actividad en las células del tejido diana (1) (3). Se han descrito múltiples asociaciones entre estos químicos y efectos deletéreos en la salud, siendo los efectos en los sistemas reproductivos los más estudiados.

En las mujeres, los disruptores hormonales, se sugiere su asociación a neoplasias, como el cáncer de mama, endometrio y ovario,

también se han asociado a disminución de la fertilidad por interrupción de la foliculogénesis, así como síndrome de ovario poliquístico (SOP), endometriosis, parto pretérmino, aborto y anomalías en el desarrollo embrionario (3). En los hombres, estos compuestos se han asociado a disminución en volumen del semen, así como disminución en la motilidad, concentración y morfología de los espermatozoides; se han asociado a anomalías en el desarrollo del sistema reproductor como criptorquidia e hipospadias (1).

CONCLUSIÓN

La exposición a los disruptores hormonales sucede en cualquier lugar, en la casa, en el trabajo, en nuestras escuelas, y podemos estar en contacto con ellos a través de la ingesta de comida, inhalación de partículas, contacto con sustancias que se absorban a través de la piel, etc. Aunque conocemos bien el impacto de algunos disruptores pueden causar en el sistema endocrino de los seres humanos, el seguimiento y el monitoreo de los efectos de estos compuestos no son la tarea más sencilla, pues sabemos que cada organismo reacciona diferente a la exposición de algún agente exógeno, además de que la respuesta a estos está influenciada por el estilo de vida del paciente, su ocupación, antecedentes hereditarios, concentración y cantidad de exposición al disruptor, hábitos alimenticios, etc.

Aunque se han tomado medidas como eliminar químicos del mercado que resultan tóxicos o se limitan las cantidades que puede contener un producto, continúan siendo medidas insuficientes pues otra limitante a este problema es que son tantas las mezclas de químicos a los que estamos expuestos que parece imposible mantener el ritmo y asociar efectos a químicos específicos. Se requieren políticas más estrictas en la industria, sobre todo cuando se trata de limitar lo mejor posible la exposición a grupos de riesgo como lo son los niños, mujeres embarazadas, personal con riesgo ocupacional, etc.

REFERENCIAS

1 Hall, J., Korach, K., Hall, J.E. Endocrine-disrupting chemicals. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/endocrine-disrupting-chemicals?search=disruptores%20endocrinos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2 Pombo, M., Castro-Feijóo, L., Barreiro, J., Cabanas, P. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto en la salud de los humanos. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; Volumen 11. Número 2. <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E35/P1-E35-S2799-A619.pdf>

3 Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. Rev Endocr Metab Disord 2020;21:127–47. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>.

ERITEMA DISCRÓMICO PERSTANS: UNA VISIÓN GENERAL DE UNA AFECCIÓN CUTÁNEA POCO COMÚN

Dyschromia perstans erythema: an overview of a rare skin condition

AUTOR: Marine Pedraza Vilchis 1*

*Autor de correspondencia: Marine Pedraza Vilchis

Correo: marine.pedraza20@anahuac.mx

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

INTRODUCCIÓN

El eritema discrómico perstans es una rara afección cutánea crónica que se caracteriza por la presencia de manchas hiperpigmentadas, maculares, color ceniza, asintomáticas y lentamente progresiva (1). También conocido como eritema discrómico idiopático, esta condición dermatológica presenta desafíos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En este artículo, ofreceremos una visión general del eritema discrómico perstans, explorando sus características clínicas, posibles causas y opciones de manejo.

Características clínicas del eritema discrómico perstans:

El eritema discrómico perstans se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas, de coloración azul- grisáceo en áreas como la cara, el cuello, tronco y las extremidades superiores. Respetan palmas, plantas y piel cabelluda, es raro en mucosas (2). Estas lesiones suelen ser asintomáticas, se presentan de forma súbita, a veces unilateral. Las manchas pueden variar en tamaño y forma, y pueden tener bordes bien definidos o difusos. En algunos casos, pueden aparecer máculas eritematosas en las áreas afectadas (3).

Causas y factores de riesgo:

La causa exacta de esta afección aún no se comprende por completo. Se ha propuesto que factores genéticos, inmunológicos y ambientales pueden desempeñar un papel en su desarrollo. Algunos estudios sugieren una posible relación con la exposición solar y ciertos alérgenos, aunque no existe una asociación clara en todos los casos. Además, se ha relacionado más con personas de piel oscura, fototipo III Y IV, latinoamericanos (1). Se ha observado una mayor incidencia en el sexo femenino, durante la segunda y tercera década de la vida, pero cualquier grupo de edad y género puede verse afectado (1).

Diagnóstico y tratamiento:

El diagnóstico del eritema discrómico perstans se basa principalmente en las características clínicas de las lesiones cutáneas. Sin embargo, dado que existen otras afecciones dermatológicas que pueden presentar

manifestaciones similares, se requiere un enfoque cuidadoso para descartar otras posibles causas. La biopsia cutánea muestra degeneración vacuolar de la capa basal, aumento de melanina epidérmica y en melanófagos dérmicos, y un infiltrado perivascular en dermis superficial (2). También se puede encontrar acumulaciones de material eosinófilo que se denominan cuerpos coloides o de Civatte (3).

En términos de tratamiento, no existe una terapia específica y efectiva que funcione para todos los casos de eritema discrómico perstans. Se han probado diversas opciones terapéuticas, incluyendo corticosteroides tópicos, fototerapia, antihistamínicos, vitaminas y agentes inmunomoduladores (3). Sin embargo, los resultados pueden variar y algunos pacientes pueden no responder satisfactoriamente a ninguna forma de tratamiento. Es importante que los pacientes trabajen en estrecha colaboración con su dermatólogo para encontrar la opción de manejo más adecuada en su caso particular.

CONCLUSIÓN

El eritema discrómico perstans es una afección cutánea poco común que se caracteriza por la presencia de manchas hiperpigmentadas y descoloridas en la piel. Aunque su causa exacta aún no está clara, se cree que factores genéticos, inmunológicos y ambientales pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de esta. El manejo de esta afección puede ser desafiante, ya que no existe un enfoque terapéutico universalmente efectivo. Los pacientes que experimentan síntomas similares deben buscar atención médica especializada para un diagnóstico adecuado y un plan de tratamiento personalizado.

REFERENCIAS

1. Shiohara T. Liquen plano y dermatosis liquenoides [Internet]. Clinical Key. Elsevier; 2022 [cited 2023 Jul 9]. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978841382312600002X?scrollTo=%23hl0001636>
2. Arias-Santiago S. Dermatitis cenicienta o eritema discrómico perstans [Internet]. Clinical Key. Elsevier; 2009 [cited 2023 Jul 9]. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1695403309003580?scrollTo=%231-s2.0-S1695403309003580-gr2>
3. Guzmán R. Dermatitis cenicienta [Internet]. Access medicina. McGraw Hill; 2019 [cited 2023 Jul 9]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2775§ionid=232594919>



Escuela de
Ciencias de
la Salud

AGOSTO - DICIEMBRE 2023. VOLUMEN 2. NÚMERO 16.