

ISSN: 2954-4645



# REMUS

Revista Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora

NÚMERO 4, JULIO-DICIEMBRE 2020

## INFORMES DE CONFERENCIA

Seminario Virtual de Actualización en Tópicos Selectos: Hematología

## PRESENTACIÓN DE CASO

“Bloqueo AV completo persistente en paciente con presentación atípica de IAM: Un reporte de caso”

## ENTREVISTA A PROFESIONALES

“Pandemia coronavirus 2020 y sus implicaciones actuales a través de una perspectiva epidemiológica.”

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

“Síndrome de dificultad respiratoria en el neonato: del desarrollo embrionario al manejo de terapia intensiva”

## EDITORIAL

¿Conviene la promoción de la salud o la prevención del COVID-19?

REMUS, número 4 (julio-diciembre de 2020), es una revista semestral de publicación continua editada por la Universidad de Sonora a través del Departamento de Medicina, Blvd. Luis Encinas y Rosales s/n, Col. Centro, Hermosillo, Sonora, México, C. P. 83000; Tel. +52 6622592121, correo electrónico: remus@unison.mx, página web: <https://remus.unison.mx> Editor responsable: Dra. María Elena Reguera Torres. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2022-052718330800-102 otorgada por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. ISSN: 2954 - 4645. Responsable de la última actualización de este número: Dr. Sergio Trujillo López. Fecha de la última modificación: 30 de junio de 2022.





## MISIÓN

Difundir información científica a través de la comunidad estudiantil del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora junto con la colaboración de docentes, trabajadores o médicos; fomentando el trabajo de investigación y redacción.

## VISIÓN

Formar parte de la red de revistas institucionales de la Universidad de Sonora y servir como medio de divulgación de artículos académicos fidedignos y relevantes en el área de la salud.



## Declaraciones de Responsabilidades

El contenido de los artículos publicados en las distintas secciones de la revista es responsabilidad de los autores de dichos artículos, especificados en cada artículo.

Las personas que conforman el equipo editorial no se hacen responsables de reclamos por dicho contenido y dichas quejas deberán informarse al director del Comité Editorial Docente, para que él los dirija a las autoridades pertinentes de la Universidad de Sonora.

Esta revista procedente de la escuela de Medicina de la Universidad de Sonora forma parte de la red de revistas institucionales de la misma *alma máter*. Esta revista es elaborada en su totalidad por estudiantes con asesoría de docentes especializados .

## Copyright

Todos los artículos presentes en esta edición han sido autorizados por los autores de los mismos para su publicación en esta revista, a través de los documentos de sesión de derechos destinados para dicho fin según el protocolo que rige el proceder de la Revista Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora.

## Dirección de publicación

Universidad de Sonora, Av Luis Donaldo Colosio, Centro, 83000 Hermosillo, Sonora, México.





**Dra. María Elena Reguera  
Torres**

**Director Comité Editorial  
Docente**



**Dr. Sergio Trujillo López**

**Secretario**



**Karem Galindo Córdova**

**Director Comité Editorial  
Estudiantil**



**Salma Paloma Guevara  
Moreno**

**Editor en Jefe**

**Asistentes de Editor en Jefe**



**Ana Bolena Campa Navarro**



**Aylin Alejandra Tobin De la Vara**



**Diana Judith Leverda González**



**Karla Pamela Romo Dueñas**



**Colaboradores del Comité Editorial Docente:** Dr. Guillermo López Cervantes (Especialista en Patología), Dr. Rafael Martínez Vázquez (Especialista en Pediatría) y Dr. Andrés Rosas Ramos (Especialista en Cardiología).

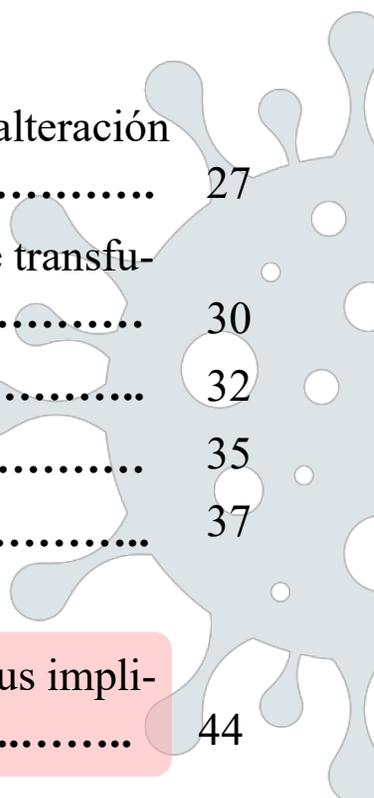
**Colaboradores del Comité de Ortografía y Redacción:** Salma Paloma Guevara Moreno, Elsa Lucia Meléndez Romero, María Paula Moreno Castillo, Karla Pamela Romo Dueñas, María Gabriela Sánchez Muñoz y Francisco Javier Yanes Romo.

**Colaboradores del Comité de Resúmenes de Congreso:** Luis José Aguilera Duarte, Ana Karen Espinoza Molina, Carmen Dolores Gándara Santiago, Salma Paloma Guevara Moreno, Javier Alejandro Picos Contreras, Marielisa Ramírez Fernández y Aylin Alejandra Tobin De la Vara.

**Colaboradores del Comité de Diseño:** Ana Bolena Campa Navarro, Carlos Gerardo Corral Ocaña, Daniela Navarro Díaz Barreiro, Estefanía Imperial Vidrio, Karla Daniela Mayeda González.



<b>Editorial</b> “¿Conviene la promoción de la salud o la prevención del COVID 19?” .....	07
<b>Artículo de revisión</b> “Síndrome de dificultad respiratoria en el neonato: del desarrollo embrionario al manejo de terapia intensiva” .....	09
<b>Artículo de presentación de caso</b> “Bloqueo AV completo persistente en paciente con presentación atípica de IAM: Un reporte de caso” .....	20
<b>Resúmenes de congreso</b>	
♦ Avances en el conocimiento de la función plaquetaria y su alteración congénita.....	27
♦ Anemia grave en atención primaria: ferropenia y riesgos de transfusión .....	30
♦ Avances en el tratamiento de las leucemias agudas .....	32
♦ Biomarcadores en linfoma difuso de células grandes.....	35
♦ Diagnóstico de Hemoglobinopatías y Talasemias.....	37
<b>Entrevista con profesionales</b> “Pandemia coronavirus 2020 y sus implicaciones actuales a través de una perspectiva epidemiológica” .....	44
<b>Instrucciones para autor</b> .....	50
<b>Contacto</b> .....	61



## ¿Conviene la promoción de la salud o la prevención del COVID-19?

Por Dr. Héctor Duarte Tagles



El Dr. Héctor Duarte Tagles es profesor de tiempo completo de la Universidad de Sonora, adscrito al Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Ingeniero en Ecología por el Centro de Estudios Superiores del Estado de Sonora (CESUES). Cuenta con Doctorado en Ciencias de la Salud Pública con área de concentración en Epidemiología por el Instituto Nacional de Salud Pública.

Resulta por demás extraño, que después de medio año de confinamiento, pareciera que el esfuerzo realizado para controlar la pandemia ha sido en vano, con los números de contagiados y muertes por COVID-19 al alza de manera general en el país. Sabemos que se cometieron muchos errores al inicio de esta pandemia (por ejemplo, ignorar el uso de cubrebocas), sin embargo, los graves efectos de la enfermedad hicieron recapacitar a la mayoría de los políticos de que nuestro sistema de salud pronto estaría rebasado. No creímos en las medidas recomendadas de los especialistas en salud pública para evitar la propagación de la enfermedad, y ahora añoramos tener el tratamiento y la tecnología para combatirla, la cual, se ve todavía distante. Es decir, le seguimos apostando a la parte más cara del sistema (y por ende menos eficiente), que es el desarrollo de medicamentos, en vez de seguir las recomendaciones para prevenir la enfermedad. Pero ¿por qué ocurre esto? ¿Pasa nomás en México y en el resto de los países de Latinoamérica como condena histórica de nuestro pasado?

De acuerdo con la Dra. Deborah Barros de la Universidad de New South Wales en Australia, la característica principal de los siete países a nivel mundial mayormente afectados por contagios de CoViD-19 (entre ellos México), es la falta de liderazgo. Para ser más eficientes en momentos de crisis, se necesitan líderes a quienes seguir su ejemplo, aquellos que brinden confianza porque son congruentes con su actuar y decir. Estas actitudes de los líderes políticos ayudarían enormemente en la implementación de políticas de salud pública enfocadas a la promoción de la salud y no solamente a la enfermedad. De hecho, parte de este problema, que muchos (incluyendo casi justificadamente al personal de salud involucrado en la atención de pacientes CoViD) atribuyen a la irresponsabilidad del mexicano que no quiere cuidarse y mucho menos cuidar a los otros, se debe al enfoque que se le ha dado de prevención de la enfermedad más que a la promoción de su salud.

Aunque son dos caras de la misma moneda, hay una sutil diferencia entre estos dos “brazos” de la salud pública, sobre todo en las acciones a tomar y en sus consecuencias. El conjunto de medidas diseñadas para evitar que un individuo (o conjunto de individuos) se enferme, se le llama prevención de enfermedades, y podemos encontrar varios niveles. Esta estrategia ha sido muy útil para controlar y erradicar muchas enfermedades que han ocurrido a nivel mundial (v.gr. viruela, polio, cáncer cérvico-uterino, etc.), mostrando un enfoque hacia la enfermedad que se desea combatir. Por otro lado, y de manera complementaria, la promoción de la salud busca conservar el estado de salud y sus con-

diciones que lo favorecen, antes de que se presente la enfermedad. Este abordaje tiene un traslape evidente con el primer nivel de prevención, sin embargo, su enfoque es diferente, ya que como establece la Carta de Ottawa desde 1986 (que es el referente internacional en la materia), “la promoción de la salud consiste en proporcionar a los pueblos los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma”. Se necesitan pues, condiciones sociales y económicas favorables para la salud y ya antes de la pandemia, no se tenían. Si usamos la analogía de que “todos estamos en el mismo barco”, debemos entender que aunque finalmente se hunda, primero se ahogarán “los pasajeros de tercera”, aludiendo a la gente económicamente menos favorecida. El discurso de “quédate en casa” dejó de tener efecto rápidamente, más si esa campaña no se reforzó con medidas económicas seguras, tangibles y suficientes para la población, que le facilitara hacer caso a estas disposiciones. No se pueden esperar los mismos resultados en personas que escuchan este mensaje, pero tienen los recursos suficientes para mantenerse encerrados que en aquellos que no los tienen. Además, fomentar una política “del miedo” como medida de prevención, se revierte a la postre contra la muy lastimada confianza hacia las autoridades, un aspecto recurrente históricamente.

Lo más recomendable será aceptar que esta enfermedad estará con nosotros de ahora en adelante, y que tenemos que aprender a vivir con ella. Para eso entonces, las políticas de salud deben buscar promover esas conductas saludables tan básicas como la higiene. Para que la gente pueda, como dice la definición, ejercer un mayor control sobre su salud, es necesario educar a la sociedad en salud, y esta pandemia puede ser una gran oportunidad para ello. No se trata de no salir de las casas, sino siempre salir con los cuidados necesarios, y regresar a casa con los protocolos obligados de higiene. Se insiste en evitar las aglomeraciones, pero si no hay suficientes unidades de transporte ¿cómo esperan que eso se cumpla? Lo más grave de esta situación es que vemos que la actitud que se asume por lo general es dicotómica: o me quedo en casa y cuando salgo lo hago siempre siguiendo las medidas de prevención e higiene recomendadas, o simplemente salgo y me desentiendo de toda protección y cuidado. Esta actitud nos debe hacer pensar que no hay una adecuada promoción de la salud. ¿Cuántas personas, antes del CoViD-19 se lavaban las manos y la cara al llegar a su casa? Ahora espero que esa costumbre de muchos médicos de ir a comer tacos fuera del hospital con sus uniformes de trabajo desaparezca, y no por imagen, sino por higiene.

En el retorno seguro al trabajo y a nuestras actividades cotidianas, la educación como elemento de la promoción de la salud será fundamental. No se trata sólo de eliminar o restringir, sino de orientar a la población. Así, no es que ya no se pueda prestar una pluma o un lápiz por ejemplo (el CoViD-19 no atraviesa la piel), sino que, de realizarse, acuda uno a lavarse las manos inmediatamente después de regresarlo (o cualquier otro objeto que no esté expuesto a las mucosas), o al menos usar alcohol en gel. Por lo pronto, yo espero que por fin, gracias al CoViD-19, todos los baños de todas las instituciones en México (incluyendo nuestra universidad), estén debidamente habilitados: cuenten ahora sí con agua limpia constante, sanitarios en buen estado, jabón, papel higiénico y para secarse.



## SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN EL NEONATO: DEL DESARROLLO EMBRIONARIO AL MANEJO DE TERAPIA INTENSIVA

### NEWBORN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME:

### FROM EMBRYONIC DEVELOPMENT TO THE INTENSIVE CARE MANAGEMENT

*\*Sergio Arturo Piña-Zarrabal, \*Diego Aguilar-Romero, \*\*Dr. Rafael. Martínez-Vázquez.*

*\*Médico Interno de Pregrado, egresado de la Universidad de Sonora, Departamento de Medicina. Autor de correspondencia: (sergiopina97@gmail.com)*

*\*\*Pediatra del Hospital Infantil del Estado de Sonora y Hospital Gineco-Pediátrico del Instituto Mexicano del Seguro Social.*

### RESUMEN

El nacimiento de un bebé prematuro conlleva importantes repercusiones al sistema de salud, ya que sus complicaciones se asocian de manera estrecha con la mortalidad infantil. La patología respiratoria destaca por ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, siendo el Síndrome de Dificultad Respiratoria por déficit de surfactante la patología que se presenta con mayor frecuencia.

El sustrato fisiopatológico de esta enfermedad es la deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante pulmonar, un complejo de fosfolípidos y proteínas que reduce la tensión superficial dentro del alvéolo. El pulmón inmaduro, que carece de los niveles adecuados de esta sustancia, sufre de colapso de las estructuras alveolares, lo cual impide un adecuado intercambio gaseoso y concluye en niveles bajos de oxígeno en la sangre.

La sospecha inicial es meramente clínica, con signos de dificultad respiratoria que pueden ser fácilmente identificados desde la sala de parto, siendo los más destacables taquipnea, aleteo nasal, quejido espiratorio y retracciones intercostales, subcostales y/o subxifoideas. El diagnóstico se integra con una radiografía de tórax, la cual tiende a mostrar un clásico patrón retículo-granular con vidrio despulido.

El manejo de estos pequeños pacientes se centra en tres pilares, siendo el central la inducción de maduración pulmonar con la administración de corticoesteroides a aquellas embarazadas con riesgo de parto pretérmino. Aunado a esto, el uso de presión positiva y surfactante exógeno ha cambiado por completo el pronóstico de estos pacientes, el cual es cada vez más prometedor.

**Palabras Clave:** *Dificultad respiratoria, neonato, surfactante.*

### ABSTRACT

The birth of a premature baby carries important repercussions for the health system, since its complications are closely associated with infant mortality. Respiratory pathology stands out for being the main cause of morbidity and mortality in these patients, being the Respiratory Distress Syndrome due to surfactant deficiency the pathology that occurs most frequently.

The pathophysiological substrate of this disease is the qualitative and quantitative deficiency of lung surfactant, a complex of phospholipids and proteins that reduces surface tension within the alveoli. The immature lung, which lacks the adequate levels of this substance, suffers from collapse of the alveolar structures, which avoids an adequate gas exchange and ends in low levels of oxygen in the blood.



The initial suspicion is purely clinical, with signs of respiratory distress that can be easily identified from the delivery room, the most notable of which are: tachypnea, nasal flaring, expiratory whining and intercostal, subcostal and subxiphoid retractions. The diagnosis is integrated with a chest x-ray, which tends to show a classic reticulogranular pattern with ground glass appearance.

The management of these patients focuses on three pillars, the central one being the induction of lung maturation with the administration of corticosteroids to pregnant women at risk of preterm delivery. In addition to this, the use of positive pressure and exogenous surfactant has completely changed the prognosis of these patients, which is increasingly promising.

**Keywords:** *Respiratory distress, neonate, surfactant.*

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año nacen aproximadamente 15 millones de bebés prematuros, es decir, antes de las 37 semanas de gestación o antes de los 259 días de vida después del último día del periodo menstrual (1, 2). Esta condición se asocia de manera estrecha con al menos un tercio de todas las muertes infantiles en Estados Unidos (3), y se considera la segunda causa de muerte en los niños menores de cinco años (4).

Dentro de las complicaciones que afectan típicamente a los prematuros, destaca de manera importante la patología respiratoria, considerada como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el recién nacido pretérmino (5). Dentro de este grupo de enfermedades, la que se presenta con mayor frecuencia es el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, una patología caracterizada por la inmadurez del desarrollo pulmonar, característica del bebé prematuro (6).

Por definición, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), antes conocido como enfermedad de membranas hialinas, es una enfermedad común del recién nacido pretérmino, causada esencialmente por la deficiencia de surfactante en un pulmón inmaduro (7).

El principal componente y sustrato fisiopatológico de la enfermedad es la deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante alveolar, lo que causa el desarrollo de atelectasia pulmonar difusa y finalmente, un intercambio gaseoso inadecuado (6).

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El SDR destaca por ser la causa más común de distress respiratorio en bebés prematuros, correlacionándose con la inmadurez estructural y funcional de los pulmones (8). Tan solo en 2016, en nuestro país se presentaron aproximadamente 82.000 casos de nacimientos con anomalías, siendo el SDR la tercera causa de mayor frecuencia, con 4.996 casos (9).

Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, de tal manera que, entre menos semanas de gestación, mayor es la posibilidad de desarrollar esta enfermedad (7). Definitivamente la población más afectada son los bebés pretérmino, siendo así más común en aquellos menores de 28 semanas de gestación; ocurre en 1/3 de todos los pretérmino entre 28 y 34 semanas, y en menos del 5% de los mayores de 34 semanas (8). Basados en datos del EuroNeoNet, un sistema de información europeo sobre los recién nacidos, se puede constatar la relación que tiene la prematuridad con la incidencia de SDR; en 2010 se mostró una incidencia del 92% en los bebés de 24 a 25 SDG, 88% en los de 26 a 27 semanas, 76% a las 28 a 29 semanas y de 57% a las 30 a 31 semanas (10).

Además de la prematuridad, se han denotado algunos otros factores de riesgo importantes, tales como el sexo masculino y ser hijo de madre diabética, lo cual puede aumentar hasta 6 veces el riesgo de que aparezca la enfermedad (8). Un estudio de casos y controles con 205 pacientes con SDR encontró co-



mo los mayores factores de riesgo la cesárea electiva (OR 8.74), asfixia perinatal severa (OR 6.99), pequeño para edad gestacional (OR 6.22) e infección materno-fetal (OR 5.34) (11).

## FISIOPATOLOGÍA

Parte esencial para tener un entendimiento total de la fisiopatología de esta enfermedad es reconocer elementos del desarrollo normal del pulmón fetal (figura 1), recordando que la etiología central del síndrome es la actividad inadecuada del surfactante, secundaria a la inmadurez pulmonar (7).

### Fase embrional

El pulmón inicia a las 4 semanas a partir de una evaginación del intestino anterior, que se denomina como divertículo respiratorio o esbozo pulmonar (12). Posterior a esto comienzan a ocurrir divisiones de la vía aérea, además del desarrollo de conexiones hiliares entre la vía aérea y la circulación pulmonar (13).

### Fase pseudoglandular

Durante esta fase ocurren de 15 a 20 divisiones de la vía aérea, desde los bronquios segmentarios hasta los terminales. Al final de esta etapa, la vía aérea está rodeada por mesénquima, la cual incluye pequeños vasos sanguíneos (7).

### Fase canalicular

Durante esta fase ocurre la transición de pulmón pre-viable a pulmón potencialmente viable, gracias a la formación de la región de intercambio gaseoso (7). Para la semana 20 a 22 están presentes las células alveolares tipo I y tipo II (13), estas últimas con la formación de cuerpos lamelares citoplasmáticos, cuya presencia indica la producción de surfactante (7).

### Fase sacular

A partir del último trimestre hay un gran potencial para viabilidad, gracias a que el intercambio gaseoso es posible por la presencia de formas grandes y primitivas de lo que posteriormente serán alvéolos (7, 12). El número de alvéolos crece de manera dra-

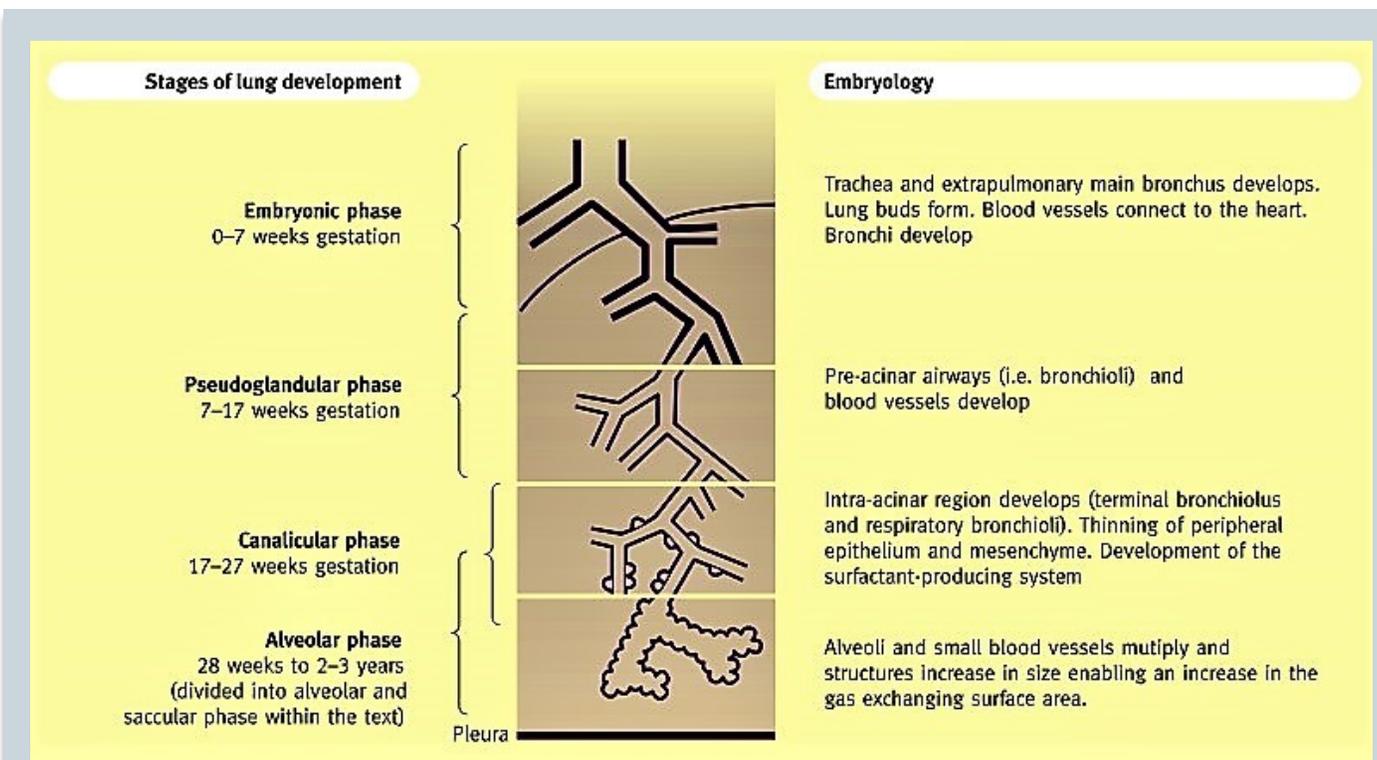


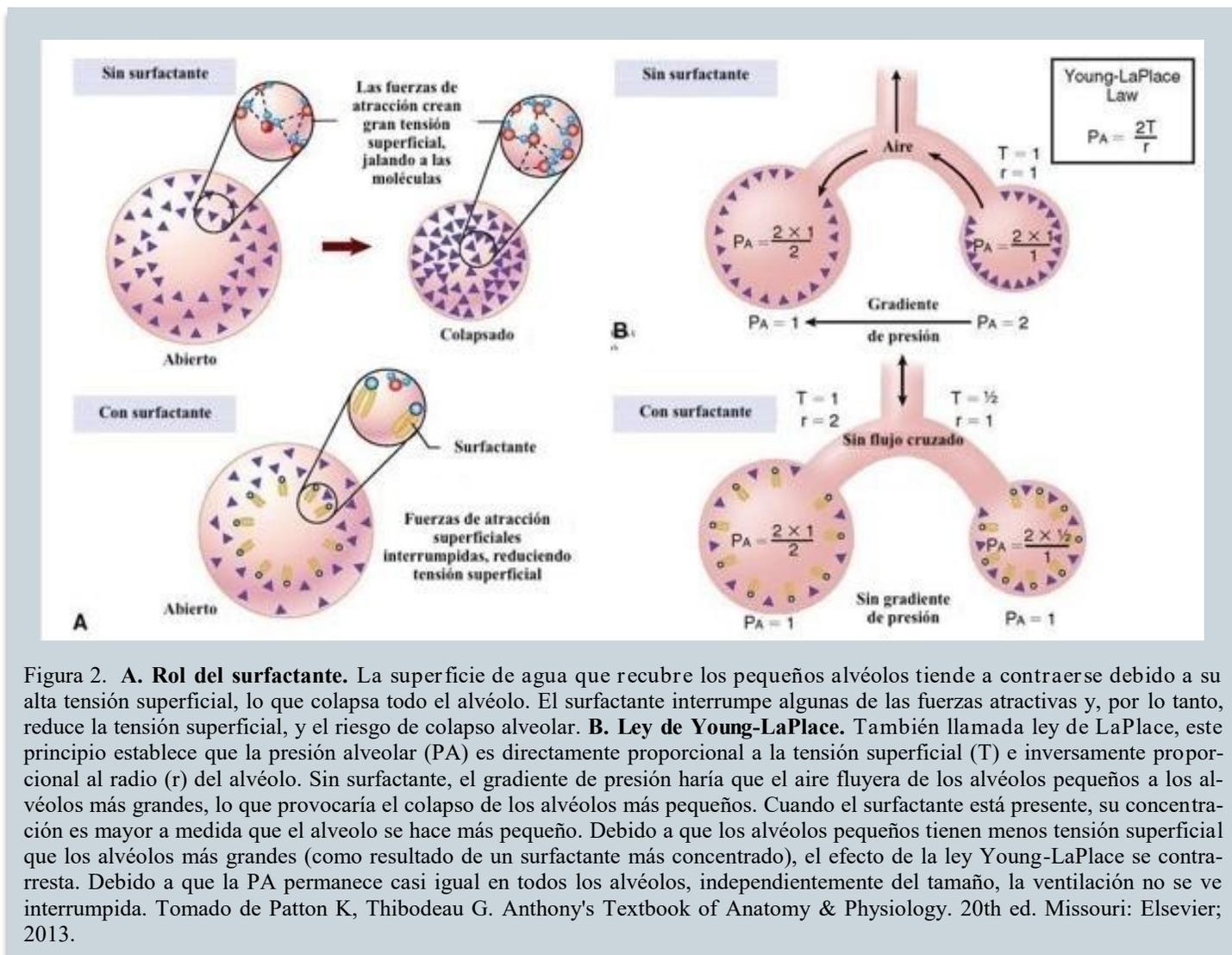
Figura 1. Etapas embrionarias del desarrollo pulmonar. Destaca la fase canalicular, donde inicia la proliferación de las células productoras de surfactante. Tomado de Holme y Chetcuti, 2012 (13).

mática, incrementando de 0 en la semana 32 a entre 50 y 150 millones por pulmón en un bebé de término (7).

El sustrato fisiopatológico de este síndrome recae finalmente en la deficiencia de surfactante, un complejo mixto de fosfolípidos y proteínas sintetizado en las células alveolares tipo II; esta sustancia es la encargada de reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido de los alvéolos, previniendo así el colapso de estas estructuras al final de la espiración (6). En síntesis, el surfactante interrumpe las fuerzas de atracción entre moléculas, reduciendo así la tensión superficial; en su ausencia, las grandes fuerzas de atracción crean una enorme tensión que termina por cerrar el alvéolo (14).

La composición del surfactante es de 90% lípidos (principalmente fosfolípidos) y 10% de proteínas (7). Dentro de los lípidos, aproximadamente 70% corresponden a especies de fosfatidilcolina, siendo el principal componente la dipalmitoilfosfatidilcolina (14). Este último es considerado el principal componente encargado de reducir la tensión superficial alveolar (7).

Por otro lado, el 10% restante del surfactante se compone de 4 proteínas, denominadas proteína surfactante A, B, C y D, abreviadas como SP por sus siglas en inglés. Las proteínas hidrofílicas SP-A y SP-D destacan por su función inmune innata, ya que logran unirse a patógenos para que estos sean posteriormente fagocitados (14).



En los bebés prematuros, la deficiencia de surfactante es la etiología primaria de SDR, ya que la pérdida de este componente lleva a un incremento en la presión necesaria para mantener el alvéolo abierto (7), es decir, entre menos surfactante, más colapso alveolar. El modelo que mejor ilustra como funciona el alvéolo y sus presiones es la ley de LaPlace (figura 2), la cual establece que la presión necesaria para mantener una esfera (el alvéolo) abierta es directamente proporcional a la tensión superficial e inversamente proporcional al radio de la esfera (15). De esta manera, en el bebé pretérmino, que carece de surfactante, la tensión superficial es alta y el radio alveolar es bajo, sobre todo al terminar de expulsar el aire que contiene, es decir, al final de la espiración; esto conlleva a que la presión necesaria para mantener el alvéolo abierto sea extraordinariamente alta (7, 15). Si esta presión no puede ser generada, el alvéolo se colapsa, generando un desequilibrio en el cociente de ventilación y perfusión de los alvéolos, ya que estos continúan con riego sanguíneo, mas no están ventilados, dando como resultado atelectasias e hipoxemia (13).

### CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas del SDR son resultado de una función pulmonar anormal y de la hipoxemia secundaria a esta, y tiende a presentarse dentro de los primeros minutos u horas después del parto (7). El paciente casi siempre es pretérmino y se presenta con los signos clásicos de dificultad respiratoria, que incluyen taquipnea ( $FR > 60$ ), aleteo nasal, quejido espiratorio, retracciones intercostales, subcostales y/o subxifoideas, y cianosis (7, 16). Cada una de las manifestaciones clínicas mencionadas tiene su raíz en la falta de oxígeno en el organismo secundaria al colapso de los alvéolos, que necesitan de altísimas presiones para mantenerse abiertos. Por ejemplo, el aleteo nasal refleja el uso de músculos respiratorios accesorios, mientras que el quejido espiratorio resulta de la exhalación a través de una glotis parcialmente cerrada, que a su vez trata de aumentar la presión al final de la espiración (7).

### DIAGNÓSTICO

La sospecha inicial para integrar el diagnóstico de SDR es meramente clínica, basada en los datos de dificultad respiratoria clásicos, tales como el quejido espiratorio, taquipnea y retracciones, además de la necesidad de oxígeno suplementario, que se presentan en conjunto en el neonato prematuro justo después de su nacimiento (8, 17). Aunado a la clínica

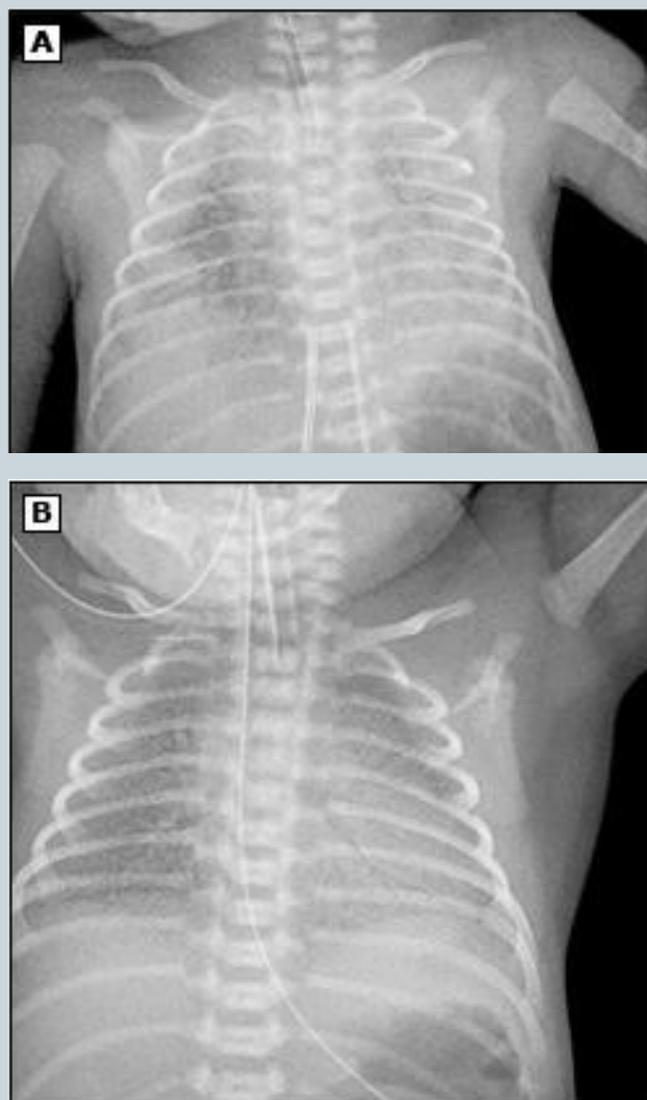


Figura 3. Dos radiografías que demuestran el síndrome de dificultad respiratoria neonatal grave (A) y moderado (B). Ambos demuestran los bajos volúmenes pulmonares característicos y la apariencia difusa del vidrio esmerilado reticulogranular con broncogramas aéreos. Tomado de: Martin R 2020 (7).

nica, el diagnóstico puede confirmarse con la radiografía de tórax, estudio necesario para todo bebé con dificultad respiratoria en el periodo neonatal (18).

Las características esenciales de la radiografía en SDR son bajo volumen pulmonar y el clásico aspecto difuso reticulogranular de vidrio esmerilado con broncograma aéreo (7, 19) (figura 3). Este patrón radiográfico resulta de la combinación de atelectasias alveolares contrastando con una vía aérea que aún contiene aire (18).

Finalmente, algunos otros elementos que no son exclusivos de este síndrome, pero que apoyan su diagnóstico, son la dependencia de oxígeno en las primeras 24 horas en ausencia de otras causas, la falta de signos de infección (13), además de gasometrías arteriales mostrando hipoxemia y niveles elevados de CO<sub>2</sub> (7, 16).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Otras posibilidades diagnósticas que deben considerarse al sospechar SDR son otras causas de dificultad respiratoria en el neonato, que se distinguen por su presentación clínica y/o hallazgos radiográficos (7).

### Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN)

Este desorden del parénquima pulmonar se caracteriza por edema alveolar causado por la eliminación retardada del líquido pulmonar fetal, que a su vez resulta en una disminución de la distensibilidad pulmonar (20, 21).

En comparación con el SDR, la TTRN tiende a verse más en bebés maduros con ciertos factores de riesgo, tales como parto por cesárea y madre diabética (22). Se presenta como un cuadro de dificultad respiratoria leve y que mejora rápidamente al manejo de soporte e intervención mínima en 2 o 3 días (18, 22). La radiografía se caracteriza por volumen pulmonar normal, acompañado de congestión parahiliar, opacidades intersticiales difusas, fluido en las fisuras interlobulares y en ocasiones, derrame pleural (16, 18, 22).

### Neumonía bacteriana

La neumonía es una infección del tracto respiratorio inferior que se caracteriza por la inflamación de los sacos alveolares. Se clasifica como neumonía congénita cuando el agente microbiológico invasor se adquiere a través de una infección transplacentaria o evoluciona a partir de la adquisición del patógeno durante el paso a través del canal de parto (23).

Los factores de riesgo más comunes, y que pueden ayudar a sospechar de este diagnóstico, son infección materna y ruptura de membranas prolongada (16, 24). La neumonía generalmente se presenta como una enfermedad sistémica con dificultad respiratoria progresiva, que puede o no cursar con hipoxia y cambios en la temperatura corporal (24). Otros hallazgos menos específicos son ictericia, apnea, letargia e inhabilidad para comer (23). La diferenciación entre esta enfermedad y el SDR es complicada, ya que tienden a presentarse de manera similar, con escasos cambios en la radiografía, tales como opacidades alveolares bilaterales, que son más sugestivos de neumonía (18, 24).

### Fuga aérea

La fuga de aire pulmonar ocurre con mayor frecuencia en el período neonatal que en cualquier otro momento de la vida. Tiene lugar cuando el aire escapa del pulmón hacia espacios extraalveolares donde normalmente no está presente. Los trastornos resultantes dependen de la ubicación del aire. Las condiciones más comunes son neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar y neumopericardio (25, 26).

De esta manera, la fuga a la cavidad pleural, o neumotórax, ocurre de manera espontánea en alrededor de 1% de los neonatos, y tiende a presentarse de manera similar al SDR (20). A la exploración física se denotan ruidos respiratorios asimétricos entre un hemitórax y otro, siendo el principal diferencial la radiografía de tórax (20, 26).

### Cardiopatía congénita cianótica

La cianosis hace referencia a la decoloración azulosa de los tejidos cuando el nivel absoluto de hemo-



globina reducida rebasa los 3 g/dL en los capilares (27). Este fenómeno puede presentarse en neonatos con una serie de malformaciones cardíacas caracterizadas por la pobre oxigenación de la sangre, típica de las comunicaciones del corazón derecho con el izquierdo (20, 28).

Esencialmente, la mayoría de los pacientes con cardiopatías congénitas tienen una dificultad respiratoria más leve, comparada con la de los pacientes con SDR (27). Además, se diferencia de esta patología por su ausencia de hallazgos en la radiografía, principalmente por no presentar el clásico patrón reticulogranular en vidrio despulido (20, 27).

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El manejo de los bebés con síndrome de dificultad respiratoria se basa en tres importantes pilares, que van desde un manejo antes del parto, al detectar el riesgo de inmadurez, hasta el uso de fármacos que revolucionaron el pronóstico de estos pacientes.

En términos generales, los objetivos se concentran en obtener niveles de oxigenación y ventilación óptimos, idealmente con ventilación no invasiva, al igual que prevenir barotrauma y exposición excesiva a oxígeno (20).

### Corticoesteroides prenatales

En un artículo emblemático, publicado en 1972 por la Academia Americana de Pediatría, Liggins and Howie demostraron que un solo curso de corticoesteroides prenatales administrado a mujeres con riesgo de parto pretérmino reduce la incidencia y la severidad de síndrome de dificultad respiratoria, así como la mortalidad (29). Desde entonces, más de 20 ensayos clínicos aleatorizados han confirmado dichos hallazgos (30).

La administración prenatal de corticoesteroides acelera el desarrollo de los neumocitos tipo 1 y tipo 2, dando pie a cambios estructurales y bioquímicos que mejoran la fisiología pulmonar y por ende el intercambio gaseoso (29). Más específicamente, la inducción de la maduración de los neumocitos tipo 2 aumenta la producción de surfactante, por medio del aumento en la producción de las proteínas y

enzimas necesarias para la síntesis de este vital complejo (29, 31).

A pesar de la realización de múltiples ensayos clínicos para determinar el mejor momento para iniciar este tratamiento, no se tiene un consenso preciso; sin embargo, se acepta que toda mujer embarazada entre 22 a 34 semanas de gestación, con riesgo de parto pretérmino en los próximos 7 días, debe de recibir corticoesteroides para inducir la maduración pulmonar del producto (10, 29, 30). Por otro lado, la selección de los embarazos en riesgo se basa muchas ocasiones en ojo clínico, conociendo los escenarios que implican un parto prematuro, tales como la preeclampsia o una ruptura prematura de membranas (32).

La evidencia del beneficio de recibir corticoesteroides antes de las 34 semanas de gestación es abrumadora (30), sin embargo, no se ha logrado replicar el beneficio de administrar este tratamiento en embarazos de más de 34 semanas (10). La eficacia máxima ocurre cuando el parto sucede después de 24 horas, pero antes de 7 días de la administración del corticoesteroide, ya que fuera de este período, la acción del fármaco es incompleta (10, 29).

En cuanto al corticoesteroide de elección, tanto la betametasona como la dexametasona han probado ser efectivas para la inducción de la maduración pulmonar, considerando ambos fármacos como válidos (10, 29). A pesar de esto, algunas guías recomiendan más el uso de betametasona, ya que la evidencia de su efectividad a largo plazo es más sólida y completa que la de la dexametasona, además de contar con un esquema de aplicación más sencillo (29). Dicha posología consiste en dos dosis de 12 mg intramuscular cada 24 horas, mientras que la de la dexametasona corresponde a cuatro dosis de 6 mg IM cada 12 horas (29, 33).

### Presión positiva en la vía aérea

Tomando en cuenta a las atelectasias, es decir, el colapso de los alvéolos, como la consecuencia más importante de la falta de surfactante, tiene sentido que parte del manejo de los bebés con SDR sea brindar un soporte respiratorio que prevenga y reduzca atelectasias. Esto se logra por medio de pre-



sión positiva de manera continua en la vía aérea, manteniendo los alvéolos abiertos, sobre todo al final de la espiración (10, 34).

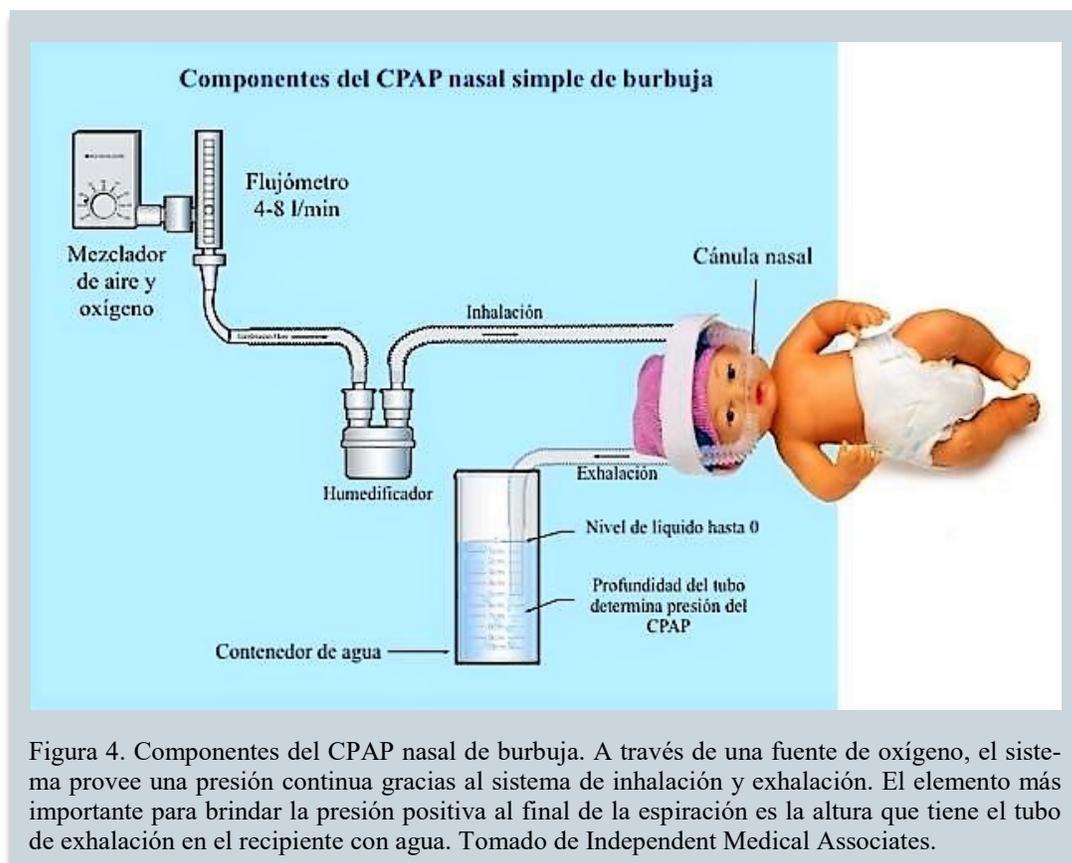
En la actualidad, modalidades menos invasivas que la intubación con ventilación mecánica han tomado el protagonismo como intervención inicial para proveer la necesitada presión positiva (10, 32, 34). La más recomendada es el CPAP nasal, del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*, que consiste de un sistema que brinda presión de manera constante a través de puntas nasales (34, 35).

Dado el contexto socioeconómico de nuestro país, el modelo específico de CPAP nasal más relevante es el de burbuja (figura 4), un sistema simple que consta de una parte inspiratoria y otra espiratoria, esta última sumergida en un recipiente con agua, cuya profundidad determina la presión positiva al final de la espiración (PEEP) (36).

A pesar de que el CPAP es considerado en todas las guías como el primer paso en la asistencia ventilatoria de todos los pacientes con SDR (10, 33, 34), algunos bebés requieren de un manejo más invasivo al no responder adecuadamente al primer escalón. Los criterios para pasar de CPAP a intubación son 1) acidosis respiratoria (documentada con  $\text{pH} < 7.2$  y presión parcial de  $\text{CO}_2$  arterial  $> 60$  mmHg), 2) hipoxemia (documentada con presión parcial arterial de oxígeno  $< 50$  mmHg o cuando el bebé requiere de una  $\text{FiO}_2 > 0.4$ ) y 3) apnea severa (34).

De esta manera, en los bebés que nacen con un impulso respiratorio fuerte y bajas necesidades de oxígeno, el CPAP nasal es el manejo de elección (34). Por otro lado, para los bebés que CPAP no es suficiente, o que se encuentran en franco paro respiratorio, es necesario el manejo avanzado de la vía aérea, siguiendo la normativa de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada de la American Heart Association (34, 37).

La reanimación incluye un conjunto de técnicas y maniobras cuyo objetivo es restaurar definitivamente la circulación y la respiración espontáneas (37, 38). El primer paso de la reanimación es el control instrumental de la vía aérea y ventilación con oxígeno al 100%. En términos generales, el procedimiento para conseguir una vía aérea permeable procede con: 1) Apertura manual de la vía aérea, que se logra con la maniobra frentementón, 2) Introducción de cánula orofaríngea, la cual evita el prolapso de la lengua en la faringe, 3) Aspiración de secreciones y 4) Intubación endotraqueal (38).



Este último paso constituye no solo el método definitivo para asegurar la permeabilidad de la vía aérea, sino que también garantiza ventilación, oxigenación y presión positiva de manera efectiva (34, 38). La secuencia de intubación, según la AHA, comienza con ventilación con bolsa y mascarilla con oxígeno al 100%, al igual que monitorización continua con oximetría y electrocardiograma (38). Posteriormente se elige el calibre de tubo endotraqueal y se procede con la intubación, utilizando el laringoscopio para visualizar la glotis y poder introducir el tubo a la vía aérea (37, 38).

#### Tratamiento con surfactante

La terapia con surfactante revolucionó el manejo de los bebés con SDR, probando en varios ensayos clínicos su impacto en la reducción de la mortalidad (10, 29). En términos generales, existen diferentes tipos de surfactantes que se pueden emplear en los neonatos con SDR, incluyendo los sintéticos y naturales (10, 33). A pesar de que ambos preparados son efectivos, los derivados de pulmón animal han mostrado más beneficios en diversos ensayos comparativos contra los sintéticos (39).

El abordaje para iniciar con este innovador tratamiento es prácticamente como tratamiento de rescate para los bebés que no responden al CPAP nasal (10, 29), el cual es considerado el primer paso en el manejo del neonato con SDR. Por otro lado,

existe también la posibilidad de administrar el surfactante de manera profiláctica en los recién nacidos menores de 30 semanas (33), ya que se ha asociado a una disminución en las complicaciones derivadas de este padecimiento (10).

## **CONCLUSIÓN**

La importancia del SDR reside en su impacto en la vida a futuro del bebé y su familia, ya que una pronta identificación de un parto pretérmino y de un prematuro con dificultad respiratoria puede mejorar significativamente su pronóstico a corto y largo plazo. A su vez, la enseñanza de este tema conlleva el aprendizaje y entendimiento de la fisiología pulmonar, la importancia de la clínica de dificultad respiratoria y la correcta interpretación de un simple y valioso estudio de imagen como lo es la radiografía de tórax.

Finalmente, es destacable el avance que representa la simplificación del manejo de estos pacientes en tres pilares, siendo el central una administración efectiva de corticoesteroides como inductores de la maduración pulmonar. De esta manera, elementos como el surfactante exógeno han revolucionado el pronóstico de los bebés que no responden de manera adecuada al manejo inicial, dando aun más esperanza al futuro de estos pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/) (Citado en mayo del 2020).
2. Cuidados del recién nacido prematuro sano hospitalizado. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [Citado en mayo del 2020]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-362-18/ER.pdf>
3. Mandy G. Incidence and mortality of the preterm infant [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm&source=search\\_result&selectedTitle=3](https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
4. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz PR, Ruíz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:465-471.
5. Manejo del Recién Nacido Prematuro Sano en la Sala de Prematuros, México: Secretaría de Salud, 2010. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/362\\_GPC\\_ManejoRNprematuroensala/GER\\_NacidoSanoPrematuros.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/362_GPC_ManejoRNprematuroensala/GER_NacidoSanoPrematuros.pdf)
6. Tratamiento con surfactante en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en segun-



- do y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 27 de junio del 2013. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/ISSSTE-308-13/ER.pdf>
7. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=rds&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H19](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=rds&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H19)
  8. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician*. 2007 Oct 1;76(7):987-94
  9. Manzanares J. Distribución geográfica de los casos por síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en México: oportunidades para el diseño de estrategias de prevención. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, 2019, 18(36).
  10. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2013 Update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-368.
  11. Liu J, Yang N, Liu Y. High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. *Balkan Medical Journal*. 2014;33(1):64-68.
  12. Acuña M, Arce E, Baquero A, Bonilla W, Coto K, Guerrero L, et al. Embriología del desarrollo de los bronquios y el parénquima pulmonar. *Medicina Legal de Costa Rica*, vol. 27 (1), marzo 2010.
  13. Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22(12):507-512.
  14. Ashok Kumar J et al., Surfactants and their Role in Pharmaceutical Product Development: an Overview (2019) *J pharma pharmaceutics* 6(2): 72-82.
  15. Verma R. Respiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1995;50(7): 542-555.
  16. Pramanik A, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal Respiratory Distress. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(2):453-469.
  17. Kamath B, MacGuire E, McClure E, Goldenberg R, Jobe A. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *PE-DIATRICALS*. 2011;127(6):1139-1146.
  18. Liszewski M, Stanescu A, Phillips G, Lee E. Respiratory Distress in Neonates. Underlying Causes and Current Imaging Assessment. *Radiologic Clinics of North America*. 2017;55(4):629-644.
  19. Edwards M, Kotecha S, Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(1):29-37.
  20. Suprenant S, Coghlan M. Respiratory Distress in the Newborn: An Approach for the Emergency Care Provider. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2016;17(2):113-121.
  21. Johnson K. Transient tachypnea of the newborn [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/transient-tachypnea-of-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/transient-tachypnea-of-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H1)
  22. Hagen E, Chu A, Lew C. Transient Tachypnea of the Newborn. *NeoReviews*. 2017;18(3):e141-e148.
  23. Zainudin Z, Kassim Z, Othman N. Congenital Pneumonia. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2018;13(04):255-267.
  24. Speer M. Neonatal pneumonia [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia?search=rds&topicRef=5055&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H1)
  25. Fernandes C. Pulmonary air leak in the newborn [Internet]. UpToDate. 2018 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-air-leak-in-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-air-leak-in-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H1)
  26. Papoff P, Moretti C. Pulmonary Air Leakage in Newborns. *Neonatology*. 2016; 1-3
  27. Geggel R. Cardiac causes of cyanosis in the newborn. [Internet]. UpToDate. 2018. [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/cardiac-causes-of-cyanosis-in-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see\\_link#H12](https://www.uptodate.com/contents/cardiac-causes-of-cyanosis-in-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H12)
  28. Tsuda T. Lecture Series of Congenital Heart Disease (1) "Cyanotic Congenital Heart Disease". 2016; *J Heart Cardiol* 2 (1): 1-5.
  29. Lee M, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 12 Julio 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery?search=rds&topicRef=4997&source=see\\_link#H2439085154](https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery?search=rds&topicRef=4997&source=see_link#H2439085154)



30. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.
31. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med*. 2004;3(5):295-306
32. Lockwood C. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 12 julio 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment?search=preterm&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment?search=preterm&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
33. Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido. México: Secretaría de Salud; 2009.
34. Martin R. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 13 julio 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=rds&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&displa](https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=rds&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&displa)
35. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD002271.
36. Baldursdottir S, Falk M, Donaldsson S, Jonsson B, Drevhammar T. Basic principles of neonatal bubble CPAP: effects on CPAP delivery and imposed work of breathing when altering the original design. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2020.
37. Sánchez, R., Cuentas, R. and Carreño, J., 2016. Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría. *Precop SCP*, 6(4), pp.50-72.
38. Castellanos Ortega, A., Rey Galán, C., Carrillo Álvarez, A., López-Herce Cid, J. and Delgado Domínguez, M., 2006. Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría. *Anales de Pediatría*, 65(4), pp.342-363.
39. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD000144.



## BLOQUEO AV COMPLETO PERSISTENTE EN PACIENTE CON PRESENTACIÓN ATÍPICA DE IAM: UN REPORTE DE CASO

### PERSISTENT COMPLETE ATRIOVENTRICULAR (AV) BLOCK IN A PA- TIENT WITH AN ATYPICAL PRESENTATION OF AMI: A CASE REPOR

Aguilar Romero Diego\*, Piña Zarrabal Sergio Arturo\*, Reyes Valdez Rosa Karina\*\*, Rosas Ramos Andrés\*\*\*

\*Médico Interno de Pregrado egresado de la Universidad de Sonora, Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud.

\*\*Residente de primer año de medicina interna en el Hospital General de Zona No. 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social

\*\*\*Médico Cardiólogo adscrito al Hospital General de Zona No. 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social y Docente de la Universidad de Sonora.

Autor de correspondencia: Diego Aguilar Romero.  
Correo de correspondencia [diego\\_aguilar97@hotmail.com](mailto:diego_aguilar97@hotmail.com)

#### RESUMEN

Cuando un tejido sufre isquemia, el tiempo es factor crucial terapéutico y pronóstico. Los pacientes que no refieren dolor torácico al experimentar un infarto agudo al miocardio (IAM) se consideran una presentación atípica, volviéndolos más propensos a no llegar en tiempo de ventana para terapia de reperfusión, lo que desencadena sucesos que influyen a tener un peor pronóstico en comparación a los pacientes con presentación típica. El bloqueo auriculoventricular completo (BAV) es una complicación eléctrica en el IAM con elevación del ST, asociado a una evolución menos favorable, y aún más cuando no reciben terapia de reperfusión, puesto que se asocia a mayor duración del bloqueo, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y mayor mortalidad a 30 y 365 días. Presentamos el caso de un masculino de 50 años que sufrió un IAM inferior con extensión anteroseptal, complicado con BAV completo, quien negó cualquier tipo de molestia torácica, y acudió más de 72 horas después de iniciado el cuadro. Dicho esto, se optó por no reperfundir. Esta complicación suele ser transitoria, son raras las presentaciones persistentes y están asociadas a necrosis grave del nodo AV. Nuestro paciente es de los pocos casos con IAM en los que se indica marcapasos permanente. El factor de la presentación atípica tuvo repercusión en la evolución y el pronóstico del paciente. De modo que, el principal objetivo de nuestro reporte de caso es concientizar a los médicos de primer contacto sobre la importancia que tiene identificar y manejar IAM atípicos en el menor tiempo posible.

**Palabras Clave:** IAM atípico, Bloqueo AV completo persistente

#### ABSTRACT

When a tissue suffers ischemia, time is a crucial therapeutic and prognostic factor. Patients that do not express chest pain while they experience an acute myocardial infarction (AMI) are considered as an atypical presentation, and are more likely not to arrive in window period for reperfusion therapy. This situation triggers a series of events that influence negatively in the prognosis compared to patients with typical presentation. Complete atrioventricular (AV) block is an electrical complication in ST elevation AMI, associated with a less favorable evolution, and even worse when reperfusion therapy is not implemented, since it is associated with a longer duration of the arrhythmia, longer hospital stay and higher mortality at 30 and 365 days. We present the case of a 50 year old male who suffered an inferior AMI with anteroseptal extension, complicated with a complete atrioventricular (AV) block, who denied any kind of thoracic discomfort, and decided to go to the hospital 72 hours after the symptoms started. Therefore, it was decided not to reperfuse. This complication is usually transient, thus persistent presentations are rare and are asso-



ciated with severe AV node necrosis. Our patient is one of the few cases with AMI in which a permanent pacemaker is indicated. The atypical presentation factor had an impact on the evolution and prognosis of the patient. Thereby, the main goal of this case report is to make first contact physicians aware of how important is to identify and manage an atypical AMI as soon as possible.

**Keywords:** *Atypical AMI, persistent complete heart block.*

## INTRODUCCIÓN

De manera temprana en nuestra formación, nos han enseñado que el dolor torácico es el síntoma cardinal de un proceso fisiopatológico cardiovascular, sin embargo este suele estar ausente de un 8.4%-33% de los infartos agudos al miocardio (IAM).<sup>1-2</sup> Los principales factores de riesgo que llevan a una presentación atípica son: sexo femenino, edad mayor a 75 años, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca congestiva.<sup>1-2</sup> Los principales equivalentes anginosos reportados en un estudio de la revista CHEST, donde 1763 pacientes (8.4% del total que ingresaron por IAM) negaron dolor retroesternal, y en su lugar refirieron las siguientes manifestaciones clínicas en su ingreso: disnea (49.3%), diaforesis (26.2%), náuseas/vómito (24.3%) y síncope (19.1%).<sup>1</sup> En cuanto a presentación electrocardiográfica, el Journal of the American Medical Association, presentó un estudio retrospectivo de 434,877 pacientes confirmados con IAM, en el cual reportan que los pacientes tuvieron elevación del ST (IAMCEST) inicial solo en un 23.3% a comparación de un 47.3% en las presentaciones típicas.<sup>2</sup>

De este modo, el paciente, sus familiares y el personal médico de primer contacto, pueden llegar a menospreciar la gravedad del problema, pues solo el 22.2% se registra como sospecha diagnóstica de IAM al momento de su ingreso.<sup>2</sup> Esto explica por qué los pacientes que no presentan dolor torácico tardan más tiempo en acudir a un servicio de urgencias (7.2 vs 5.3 horas en pacientes con angor).<sup>2</sup>, y dicho fenómeno tiene repercusión tanto en el tratamiento que reciben, como en el pronóstico. Pues, el mismo estudio de la revista CHEST, publica que los pacientes que tuvieron IAMCEST con presentación atípica recibieron tratamiento fibrinolítico endovenoso en un 25% e intervención coronaria per-

cutánea en un 11%, a diferencia de los pacientes con presentación típica en un 45.6% y 21%, respectivamente.<sup>1</sup>

En cuanto a la mortalidad, la revista Heart publicó un estudio de 2096 pacientes con IAM confirmado, en el cual se utilizó la regresión de Cox para predecir mortalidad a 30 y 365 días, y resultó que ambas fueron mayores en los pacientes con presentación atípica en comparación con pacientes que presentaron dolor anginoso (49% a 30 días y 61% a 365 días vs 17.9% a 30 días y 26.2% a 365 días, respectivamente).<sup>3</sup> He aquí el impacto que tiene el tipo de presentación clínica en un paciente con IAM.

Referente a lo anterior, presentamos el siguiente caso clínico de un paciente masculino de 50 años, cuyo factor para presentación atípica fue padecer diabetes mellitus no controlada, en quien se retrasó más de 72 horas su ingreso a un servicio de urgencias, donde se diagnosticó con un bloqueo auriculoventricular (BAV) de 3er grado secundario a un IAMCEST inferior con extensión anteroseptal.

## CASO CLÍNICO

Masculino de 50 años, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, diagnosticadas hace 7 años, ambas sin haber iniciado tratamiento, niega otras enfermedades crónico-degenerativas. A su vez tiene antecedentes no patológicos de tabaquismo con un índice tabáquico de 2.1, etilismo a razón de 273 gramos de alcohol semanales durante 34 años y toxicomanías (+) a cocaína por 20 años de manera semanal, suspendido hace 2 años. El resto de los antecedentes son irrelevantes para el caso.



El paciente inicia padecimiento actual un domingo 14/06/20, posterior a la ingesta copiosa de alcohol, alimentos y exposición a altas temperaturas, refiriendo un cuadro gastrointestinal de náuseas, vómito y diarrea, acompañado de diaforesis, visión borrosa, malestar general y lipotimia desencadenada por la posición de bipedestación, sin llegar a perder el estado de consciencia. Dicho cuadro lo forzó a guardar reposo, sin embargo decidió no acudir a un servicio médico, hasta el día jueves 18/06/20 tras ser referido por su unidad de medicina familiar al servicio de urgencias del Hospital General de Zona No. 2 en Hermosillo, Sonora.

En el servicio de urgencias, presentó los siguientes signos vitales: frecuencia cardiaca de 33 lpm, presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia respiratoria de 24 rpm, y temperatura de 37 grados celsius.

Exploración física dirigida: paciente cooperador, orientado en sus 3 esferas, cabeza y cuello sin alteraciones, mucosas subhidratadas, auscultación cardiaca con ruidos rítmicos, de buena intensidad, sin soplos ni ruidos agregados, auscultación pulmonar con ambos hemitórax bien ventilados, sin estertores agregados, abdomen blando, depresible, indoloro y sin alteraciones. Extremidades íntegras, temperatura disminuida, con pulsos periféricos palpables, edema (++), y el resto sin alteraciones. El paciente no presentó datos de bajo gasto. Inmediatamente se solicitó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (ver figura 1).

Los laboratorios relevantes iniciales fueron: glucosa 463 mg/dl, BUN 50 mg/dl, urea 107 mg/dl, creatinina 2.47 mg/dl, ácido úrico: 15.9 mg/dl, bilirrubinas totales 2.5 mg/dl, albúmina de 3.1 g/dl, CK

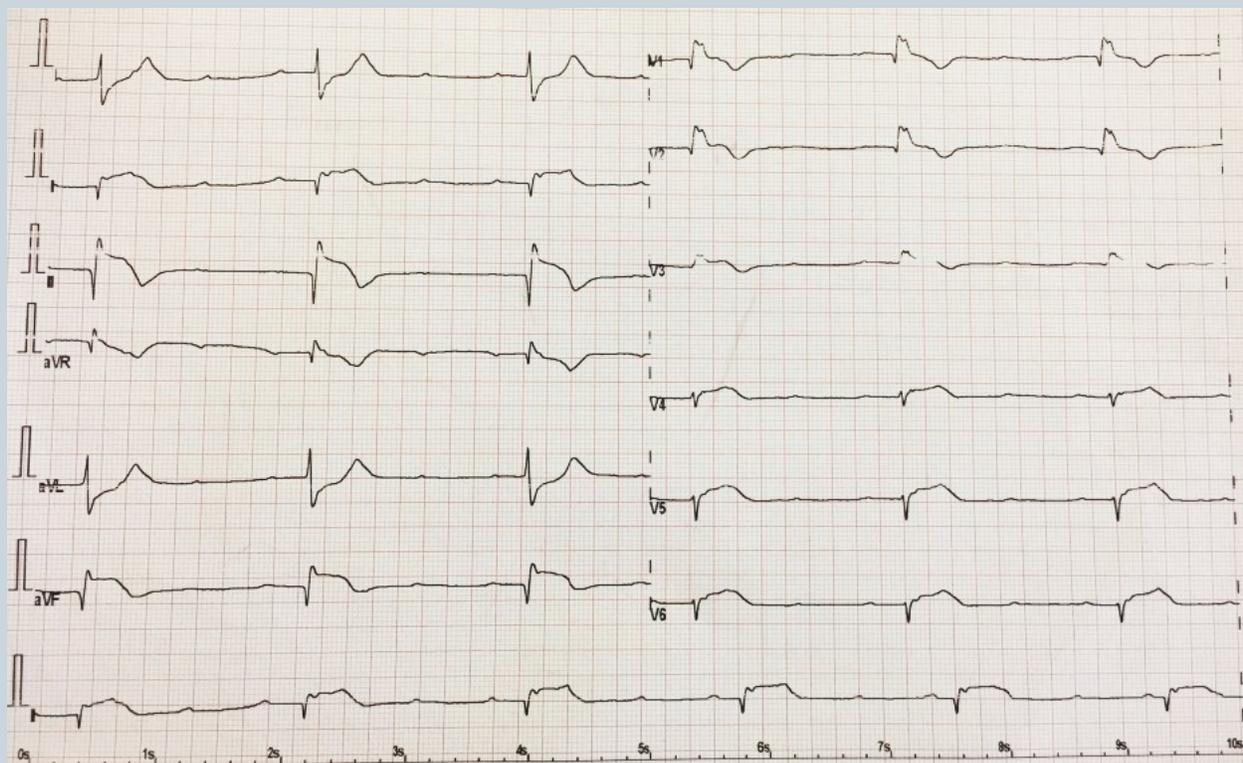


Figura 1. ECG inicial del día 18/06/2020 a las 10:52am: 25mm/s, 10mm/mV, ritmo no sinusal, regular, Eje: 140 grados, FC auricular 88lpm, FC ventricular 34lpm, PR no valorable, QRS 160ms, QTc 442ms, Isquemia subepicárdica anteroseptal de v1-v3, Lesión subepicárdica en cara inferior con elevación del ST DIII>DII y aVF, Lesión subepicárdica en cara anteroseptal de V1-V4, Infarto en cara inferior con Q patológica en DII, DIII, y aVF, Trastornos de la conducción: Bloqueo auriculoventricular de 3er grado suprahisiano y bloqueo completo de la rama derecha del Haz de His. Sin datos de crecimiento de cavidades. Impresión diagnóstica: BAV completo + IAM inferior con extensión anteroseptal (compromiso de probable coronaria derecha y descendente anterior) + BCRDHH.

721 UI/L, CK-MB 69 UI/L, DHL 2673 UI/L, Na (corregido con glucosa) 123 mmol/L, K 5.1 mmol/L, Cl 84 mmol/L, Ca 7.5 mmol/L, P 5.4 mmol/L. Hb de 13.35 g/dl, Hto de 40.6%, Leucocitos 19,000/uL, Neutrófilos 14,660/uL, plaquetas 106,000/uL, TP 24.8 s, TTP 30.7 s, INR 1.9.

lo de envío a la Unidad de Medicina de Alta Especialidad (UMAE).

Previo al envío a la UMAE, se ordena un gammagrama para valorar la viabilidad miocárdica. Este estudio reporta patología miocárdica perfusoria por proceso de un infarto no transmural inferior en territorio de la arteria coronaria derecha, con tejido viable de los segmentos basal y medial, sin tejido viable apical. En la pared inferoseptal, se encuentra leve tejido viable de los segmentos basal y medial, sin tejido viable apical. A su vez, en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior, la pared apical cuenta con moderado tejido viable, con un 41 % de tejido anormal aproximadamente, del cual 8.8% es recuperable.

El paciente se dio de alta el 13/03/20 por mejoría clínica y por presentar ritmo sinusal. Se retiró el marcapasos temporal, después de haber estado 24 días hospitalizado, con intención de realizar la espera de su turno en UMAE desde su hogar. Sin embargo, reingresa al servicio de urgencias, pasados los 3 días de egresado. Ahora ingresa refiriendo disnea a pequeños esfuerzos y edema en miembros pélvicos. Pasa a piso el día 17/07/20 para su manejo por el servicio de cardiología. El paciente presentó datos de insuficiencia cardiaca aguda, por lo que fue tratado con infusión de dopamina a dosis renal. Una vez estabilizado, se decidió que la espera sería de manera intrahospitalaria, para continuar con vigilancia estrecha mientras se logra proceder con su referencia al tercer nivel de atención en UMAE. Una vez aceptado, se planea realizar un cateterismo para evaluar la anatomía coronaria, y en un intento de restablecer flujo, se valorará la terapia con angioplastia y/o colocación de stent intravascular, con motivo de rescatar el porcentaje de miocardio recuperable y a su vez mejorar la función cardiaca. Sin embargo, el manejo definitivo será la colocación de un marcapasos permanente.

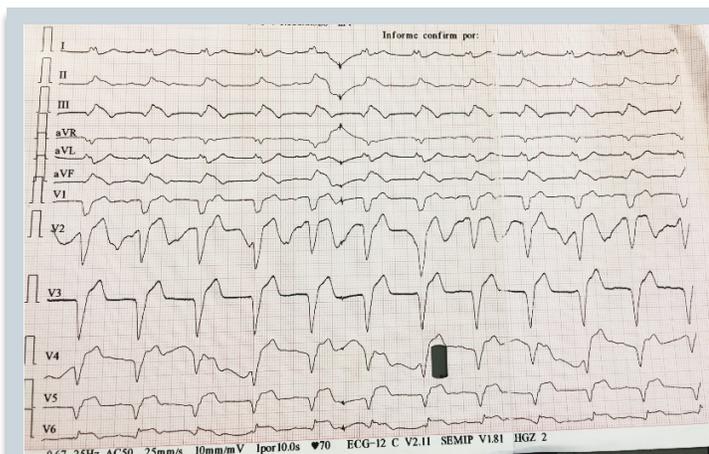


Figura 2. ECG del día 18/06/20 a las 14:52 horas, posterior a la implantación del marcapasos temporal transvenoso. En contraste al inicial, la frecuencia cardiaca está a 71 lpm y la presencia del nuevo bloqueo completo de la rama izquierda del haz de his (BCRIHH) se debe a la estimulación proveniente marcapasos. Los cambios de ischemia, lesión y necrosis permanecen, sin embargo se alteran por la presencia del BCRIHH.

Después de la evaluación inicial, por la gravedad del bloqueo y la lesión renal aguda, a pesar de la estabilidad clínica del paciente, se decidió iniciar infusión de dopamina y pasar al área de choque para la colocación de un marcapasos temporal programado a 70 lpm (ver figura 2). Ya que el paciente estaba fuera de la ventana terapéutica, se optó por no utilizar terapia fibrinolítica (única opción disponible en la unidad como tratamiento de reperfusión), se indicaron antiagregantes y heparina de bajo peso molecular. Una vez estabilizado el paciente, se transfirió a piso de medicina interna para revertir la lesión renal aguda, corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, y para valoración por cardiología. Se programó el marcapasos temporal funcionando con umbral de 40 lpm, y aun así continuó siendo el principal estímulo de conducción cardiaca del paciente. De este modo, se pudo mantener una frecuencia cardiaca óptima para evitar un bajo gasto, por lo que se pudo proseguir con el protocolo

## DISCUSIÓN

Las bradiarritmias en contexto de un IAM son una complicación común. La más común es la bradicardia sinusal, que se da en un 30-40% de los



casos en los que se ve involucrada la arteria coronaria derecha.<sup>4</sup> Referente al caso presentado anteriormente, se ha descrito que las personas que padecieron un infarto inferior con presentación atípica, tienen mayor riesgo de desarrollar como complicación aguda un BAV de 3er grado<sup>5</sup>.

Según un estudio retrospectivo de 2,273,853 pacientes que sufrieron IAMCEST entre el 2003 y el 2012, el BAV completo se da en un 2.2% de todos los IAMCEST, siendo significativamente más prevalente en infartos de cara inferior, siendo de 2-3 veces más prevalente que en los IAM de cara anterior.<sup>6</sup>

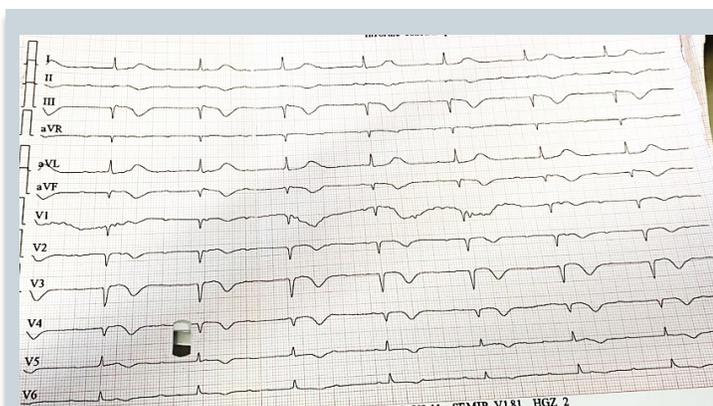


Figura 2. ECG del día 27/07/20 a las 07:52 am, en el cual se evidencia la persistencia de la disociación auriculoventricular, con una frecuencia cardíaca auricular de 133 lpm y una frecuencia ventricular de 45 lpm. La progresión del IAM ha llegado a necrosis en la pared inferior, anterior y septal, correspondientes a los territorios de la arteria coronaria derecha y de la rama descendente anterior, proveniente de la arteria coronaria izquierda.

Históricamente, este fenómeno se le atribuye al reflejo de Bezold-Jarisch, el cual consiste en la triada tradicional de bradicardia, hipotensión y apnea.<sup>7</sup> Dicho fenómeno se debe a una descarga parasimpática originada de la estimulación resultante por la isquemia y/o reperfusión de la inervación vagal aferente alrededor del nodo AV.<sup>8</sup> Respaldando la fisiopatología del evento, después de los TAMI trials (Trombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) se identificó que de los pacientes con IAM y BAV concomitante, el 38% de los BAV eran precipitados por alguna tratamiento efectivo de reperfusión.<sup>12</sup> Por otra parte, así como la reperfusión puede ser un factor desencadenante en algu-

nos casos, en la gran mayoría de los casos se ve relacionada a una evolución más favorable. Ejemplo de ello se comprobó en España, donde se estudiaron 449 pacientes con BAV de alto grado en cara inferior, y se concluyó que aquellos que recibieron terapia de reperfusión, tienen tendencia a tener menor duración, con una mediana de 75 minutos en contraste a 1,440 minutos, en los pacientes que no recibieron dicha terapia.<sup>9</sup> También se determinó los pacientes que no fueron tratados con trombolisis requirieron en mayor medida la implantación de un marcapasos provisional (el 43% frente al 84,6%;  $p = 0,01$ ), pues la gran mayoría presentaba un deterioro hemodinámico considerable (hipotensión arterial y bradicardia más severa).<sup>9</sup>

Aunque la mayoría de estas complicaciones eléctricas son transitorias, existen bloqueos persistentes, los cuales suelen ser debido a un grado de necrosis grave en el área del nodo auriculoventricular (NAV).<sup>10</sup> La irrigación del NAV nace de alguna rama de coronaria derecha en el 90% de los casos, con circulación colateral importante originada por las ramas septales de la arteria descendente anterior. Por ende, los infartos anteriores que se complican con BAV completo tienen mayor probabilidad de ser irreversibles en comparación a los IAM inferiores.<sup>10</sup> Es importante recalcar que, como gran parte de los BAV secundarios (75%) revierten en las primeras 12 horas, son pocos los pacientes que van a tener indicado la colocación de un marcapasos permanente.<sup>9</sup> Una de las indicaciones es que el BAV completo se clasifique como persistente, y para eso debe de haber transcurrido más de 14 días<sup>4</sup>, lo cual es un fenómeno raro, reportado en tan solo un paciente en un grupo de 373 pacientes.<sup>11</sup> Respecto a nuestro caso, el paciente cumplió con más de 14 días sin revertir el BAV completo, en los que requirió apoyo del marcapasos temporal.

Además tiene compromiso de ambas arterias coronarias, sospechado por electrocardiografía y comprobado por medio del estudio de medicina nuclear. Lo cual se traduce en que existe mayor riesgo de que el bloqueo AV de 3er grado sea irreversible y a pesar de que la indicación de implantar marcapasos permanente sea una tendencia que vaya a la baja (de 16.6% en 2003 a 10.1% en 2012)<sup>5</sup>, en este

caso, las guías de la European Society of Cardiology lo clasifican como BAV completo persistente, y de este modo se respalda la decisión de colocar un marcapasos permanente.<sup>12</sup>

Lo más destacable de los pacientes de IAM complicado con BAV completo, es el gran impacto que tiene en su pronóstico. En un estudio del Journal of the American College of Cardiology, se comparó la evolución intrahospitalaria en pacientes con IAM-CEST que tuvieron BAV completo en contraste a los pacientes con IAMCEST sin presencia de BAV completo. En primer lugar, reportaron que son más días de estancia intrahospitalaria promedio los que pasa un paciente que tuvo BAV completo en comparación con los pacientes en los que no se presentó (6.87 días vs 4.68 días).<sup>6</sup> A su vez, la mortalidad intrahospitalaria es significativamente mayor en los pacientes que tuvieron dicha complicación (20.4% vs. 8.7%; OR: 2.47; IC 95%: 2.41-2.53;  $p < 0.001$ )<sup>6</sup>. Respalando el estudio anterior, un equipo de médicos publicó en American Journal of Cardiology, un análisis de 6,657 pacientes que ingresaron por IAMCEST, y concluyeron que existe una mayor tasa de mortalidad a 30 días en los pacientes que presentaron un BAV de 3er grado, en contraste a los pacientes en que está ausente (31.6% vs 11.5%  $p < 0.0001$ ).<sup>5</sup>

Del mismo modo, la presencia de BAV completo también se asoció con la presencia de otras complicaciones durante la estancia intrahospitalaria como fibrilación auricular, fibrilación ventricular y reinfarto.<sup>5</sup> A su vez, se concluye que el BAV completo es aún más relevante cuando se trata de un infarto anterior, puesto que la mortalidad cambia de un 15% cuando se da en otra cara y llega hasta 59% se da en cara anterior.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brieger, D., Eagle, K. A., Goodman, S. G., Steg, P. G., Budaj, A., White, K., & Montalescot, G. (2004). Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group. *Chest*, 126(2), 461–469.
2. Canto J. G., Shlipak M. G., Rogers W. J., et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA*. 2000;283(24):3223–3229.

## CONCLUSIÓN

Una vez mencionado todo lo anterior, tanto de la presentación atípica de IAM, como de la complicación de BAV completo, se puede inferir que en el caso de nuestro paciente, a pesar de contar con estabilidad clínica y hemodinámica desde su ingreso, el pronóstico es malo y con alto riesgo de complicaciones.

El principal objetivo de este reporte de caso es mostrar cómo se pueden relacionar las complicaciones de un IAM a su presentación inicial. Puesto que, aun sabiendo que la presencia de un BAV completo en un IAM es un hecho aislado que se relaciona a peor pronóstico, el hecho de que se presentó de manera atípica, fue un factor agregado que tiene repercusión negativa en cuanto a mayor riesgo de un desenlace desfavorable para nuestro paciente.

Cabe resaltar, que su evolución culmina en un grado severo de necrosis en las áreas inferior, anterior y septal, cuya consecuencia principal es un nodo AV disfuncional, que le provocó una completa disociación auriculoventricular persistente. Este fenómeno no suele observarse de manera cotidiana, y nos obliga a buscar la colocación del marcapasos permanente como terapia definitiva.

Sin más que agregar, recomendamos a los médicos de 1er nivel de atención, poner especial atención a los pacientes con mayor riesgo de presentar un IAM atípico, darles a conocer sobre los datos de alarma, mencionar los posibles equivalentes anginosos, y aconsejarles acudir inmediatamente a un servicio de urgencias en caso de sospechar dicho padecimiento. Todo esto con el fin de mejorar la evolución y el pronóstico de cualquier caso similar al presentado.



3. Dorsch M. F., Lawrance R. A., Sapsford R. J., et al. Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. *Heart* 2001;86:494-498.
4. Vogler J., Breithardt G., Eckardt L. Bradyarrhythmias and Conduction Blocks. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;65(7):656-667.
5. Aplin, M., Engstrøm, T., Vejlstrop, N. G., Clemmensen, P., Torp-Pedersen, C., & Køber, L. (2003). Prognostic importance of complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 92(7), 853–856. doi:10.1016/s0002
6. Harikrishnan P., Gupta T., Palaniswamy C., Kolte D., Khera S., Mujib M. et al. Complete Heart Block Complicating ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(6):529-538.
7. Chiladakis, J. P., Nikolaos A.. (2003). The Bezold-Jarisch reflex in acute inferior myocardial infarction: Clinical and sympathovagal spectral correlates. *Clinical cardiology*. 26. 323-8. 10.1002/clc.4950260706.
8. Berger, P. B., Ruocco, N. A., Ryan, T. J., Frederick, M. M., Jacobs, A. K., & Faxon, D. P. (1992). Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: Results from TIMI II. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(3), 533–540.
9. García C., Curós A., Serra J., Tizón H., Carol A., Valle V. Duración del bloqueo auriculoventricular completo en el infarto inferior tratado con fibrinólisis. *Revista Española de Cardiología*. 2005;58(1):20-26.
10. Auffret, V., Loirat, A., Leurent, G., Martins, R. P., Filippi, E., Coudert, I., ... Le Breton, H. (2015). High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Heart*, 102(1), 40–49.
11. Simons, G. R., Sgarbossa, E., Wagner, G., Califf, R. M., Topol, E. J., & Natale, A. (1998). Atrioventricular and Intraventricular Conduction Disorders in Acute Myocardial Infarction: A Reappraisal in the Thrombolytic Era. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 21(12), 2651–2663. doi:10.1111/j.1540-8159.1998.tb00042.x
12. Vardas P, Auricchio A, Blanc J, Daubert J, Drexler H, Ector H et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9(10):959-998.



## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA Y SU ALTERACIÓN CONGÉNITA

Seminario de Actualización: Hematología – 16 de mayo del 2020

Ponente: *Dr. Alejandro López-Oviedo*

Redactó: *Aguilera-Duarte Luis José*

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados de 1-2  $\mu\text{m}$ , poseen una carga negativa y que tienen una vida media de 7 a 10 días. Sus niveles normales en sangre son de 150,000/ml a 450,000/ml y su producción es de aproximadamente 1 millón por día.

La producción de plaquetas, o trombopoyesis, es un proceso complejo que involucra células madre hematopoyéticas, sus precursores diferenciados, el microambiente de la médula ósea y múltiples citoquinas hematopoyéticas y factores de crecimiento hematopoyéticos. Los mecanismos implicados en la fase final de dicho proceso siguen sin ser bien establecidos, aunque se ha postulado que sucede cuando el megacariocito maduro, caracterizado por su extenso citoplasma y núcleo poliploide de gran tamaño, comienza a emitir proyecciones citoplasmáticas hacia el interior de los capilares medulares, posteriormente se da un proceso de constricción a lo largo de dichas proyecciones que resulta en la ruptura de las mismas y la liberación de plaquetas directamente al torrente sanguíneo.

En cuanto a su estructura, las plaquetas cuentan con:

- Membrana externa, que consiste en una bicapa lipoproteica que contiene glicoproteínas, como la glicoproteína IIb (GPIIb), con función receptora, y también proteínas adhesivas para su interacción con otras moléculas.
- Citoplasma, que contiene organelos como mitocondrias, peroxisomas, gránulos y microtúbulos.
- Citoesqueleto, que contiene filamentos de actina entrecruzados y que se encarga de regular las propiedades morfológicas de la membrana y la distribución de las glicoproteínas de membrana.

Fisiológicamente las plaquetas reaccionan a un gran número de sustancias y presentan diferentes respuestas que se encuentran íntimamente asociadas, que son:

- Adhesión, es considerada la primera respuesta hemostática y consiste en la adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial mediante la glicoproteína Ib (GPIb), resultado de la presencia de ruptura endotelial que expone colágeno y factor de von Willebrand (FvW) a la sangre.
- Activación, resultado de la reorganización del citoesqueleto y que consiste en el cambio morfológico de la plaqueta de discoide a esferoide y posteriormente emitiendo pseudópodos, donde participan el tromboxano A2 (TxA2), el factor V y III, y el fibrinógeno.
- Agregación, proceso que consiste en la formación de puentes entre plaquetas, que resulta en la unión de las plaquetas activadas unas a las otras.

### Síndrome de Bernard-Soulier

Este ocupa el séptimo lugar dentro de los trastornos de la coagulación más comunes y es de carácter autosómico recesivo, sin embargo, tiene una variante probablemente autosómica dominante. Su incidencia puede llegar a ser de 1 por cada millón de habitantes ya que es infradiagnosticado por ausencia de datos clínicos típicos o resultados de laboratorio inconcluyentes.

Su fisiopatología incluye defectos cualitativos o cuantitativos del complejo de glicoproteína Ib-IX-V, el cual es el principal receptor del FvW, y representa un factor importante en la adhesión plaquetaria y la hemostasia primaria. Dicho complejo consiste en cuatro péptidos provenientes de diferentes



**Mutaciones del gen GP1BA**

c.1A>C	c.434T>C	c.1077del
c.23_31del	c.438C>G	c.1077G>A
c.103A>T	c.515C>T	c.1094_1101del
c.104del	c.555_590del	c.1257dup
c.106A>G	c.583_585del	c.1436dup
c.154dup	c.586C>T	c.1454dup
c.165_168del	c.667T>G	c.1457C>A
c.236dup	c.673T>A	c.1465del
c.241T>C	c.785T>G	c.1480del
c.266dup	c.882C>G	c.1592del
c.275del	c.932_933del	c.1600T>C
c.278dup	c.941dup	c.1601_1602del
c.339_340insGA	c.1012dup	c.1601_1602delinsTGG
c.376A>G	c.1039G>T	c.1620G>A
c.416T>C	c.1064dup	c.1759C>T

**Mutaciones del gen GP1BB**

g.-160C>G	c.238G>C	c.397G>C
c.47T>C	c.244C>T	c.410T>C
c.53_65del	c.265A>G	c.418_419dup
c.89G>A	c.266A>C	c.423C>A
c.96C>A	c.269C>G	c.439T>A
c.124_145del	c.281A>G	c.443G>A
c.127G>T	c.289C>T	c.448del
c.137G>A	c.290T>G	c.462G>C
c.138G>A	c.296C>G	c.466dup
c.143C>A	c.315del	c.470T>C
c.161C>T	c.338A>G	c.[470T>A;472_473del]
c.227A>G	c.361C>T	c.491dup
c.233T>G	c.392A>C	22q11.2 deletion

**Mutaciones del gen GP9**

c.-90G>T	c.182A>G	c.328C>T
c.-4_7del	c.188T>C	c.338G>A
c.20T>C	c.212T>C	c.404G>A
c.70T>C	c.212T>G	c.429G>A
c.72T>G	c.266G>A	c.437_474dup
c.110A>G	c.283T>G	c.442dup
c.119del	c.284A>G	c.450G>A
c.139C>T	c.285T>G	c.506T>C
c.149C>T	c.289C>T	
c.167T>C	c.305_313del	

Figura 1. Lista de mutaciones de los genes de los péptidos que conforman el complejo GPIb-IX-V. (Autor: Savoia Anna et al)

genes, los cuales pueden sufrir un gran número de mutaciones que resultan en este síndrome (Figura 1).

Clínicamente se caracteriza por macrotrombocitopenia con recuentos de plaquetas de 20 a 140 x10<sup>9</sup>. Otras manifestaciones frecuentes son: hemorragias gingivales, púrpuras y hematomas, hematuria, hemorragias gastrointestinales, hemorragias difíciles de controlar durante y después de procedimientos quirúrgicos, anemia ferropénica y menorragia.

El diagnóstico se basa en la realización de PCR y agregometría plaquetaria, complementando a la historia clínica, antecedentes heredofamiliares mediante investigación genealógica y exploración física. La agregometría plaquetaria consiste en la extracción de plasma rico en plaquetas que mediante una luz especial para el procedimiento, centrifugación y la adición de agonistas plaquetarios, permite evaluar la respuesta de agregación plaquetaria. El síndrome de Bernard-Soulier se caracteriza por presentar una respuesta de agregación plaquetaria normal con ADP, ácido araquidónico, colágeno y epinefrina, mientras que es nula con ristocetina, con la cual se observa bajo conteo de plaquetas, aglutinación alterada y plaquetas grandes (Figura 2).

El tratamiento se basa en profilaxis previa a procedimientos de alto riesgo y en respuesta a eventos hemorrágicos no quirúrgicos, seguimiento y educación del paciente. La educación debe enfocarse en mantener buena higiene dental, evitar deportes y trabajos de alto riesgo y el uso de presión externa en caso de epistaxis. Todos los que padezcan este síndrome deben estar registrados en una entidad de salud especializada que pueda prestar atención en cualquier momento.

En caso de hemorragias leves, hacer uso de medidas hemostáticas conservadoras y locales como empaque con gasas y en casos de sangrado más abundante considerar cauterización, suturas o aplicación de trombina tópica. Con respecto al sangrado de mucosas es efectiva la administración de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.

Referente al sangrado severo y profilaxis quirúrgica se hace uso de agentes hemostáticos sistémicos, antifibrinolíticos coadyuvantes como el acetato de desmopresina, plaquetas y factor VII humano recombinante activado para los casos más graves. La transfusión de plaquetas debe reservarse para casos

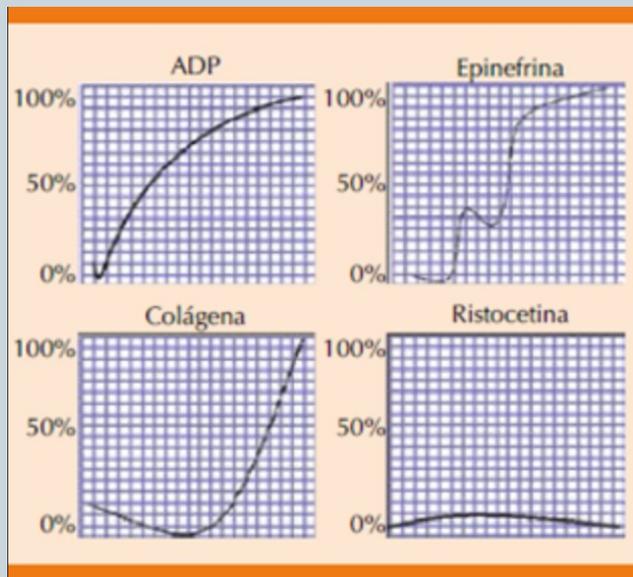


Figura 2. Agregometría de un paciente con síndrome de Bernard-Soulier. (Autor: Gómez-Gómez, Rodríguez-Weber, Díaz-Greene)

de hemorragias graves y cobertura de intervenciones quirúrgicas, esto por el gran riesgo de aloinmunización por parte de los pacientes que presentan este síndrome.

### Trombastenia de Glanzmann

Es un trastorno hemorrágico hereditario de carácter autosómico recesivo, caracterizado por una reducción grave o incluso ausencia de la agregación plaquetaria a pesar del estímulo con agonistas plaquetarios. Se debe a alteraciones cualitativas o cuantitativas de la integrina  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3.

El receptor de integrina  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 plaquetario es indispensable para la unión plaqueta-fibrinógeno, y por ende resulta imprescindible para la agregación plaquetaria inducida por agonistas fisiológicos como el ADP, epinefrina, colágeno y TxA2. Como consecuencia de esta anomalía en dicho complejo, existe una falla en la formación del tapón plaquetario en sitios de lesión vascular con consecuente hemorragia excesiva.

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad. Entre las más frecuentes están: hemorragias mucocutáneas, hemorragia gingival, púrpura y hematomas, hematuria, hemorragia gastrointestinal,

anemia ferropénica, menorragia y sangrado quirúrgico excesivo. En lo que concierne a lactantes e infantes, los primeros signos que se observan son petequias en la cara y hemorragia subconjuntival asociada al llanto. En cambio, los niños de 2 a 11 años tienden a presentar hematomas en las yemas de los dedos, hemorragia en sitios de vacunación y episodios graves y/o recurrentes de epistaxis y/o sangrado gingival.

Ante la sospecha clínica de este síndrome se deben realizar estudios de laboratorio y agregometría plaquetaria para confirmar el diagnóstico. Entre los hallazgos más importantes se encuentran el conteo y morfología normal de plaquetas y la prolongación del tiempo de sangrado. En los resultados de la agregometría plaquetaria se observa una respuesta nula a estímulos fisiológicos como la epinefrina, ADP y colágeno, con respuesta normal a ristocetina (Figura 3).

El tratamiento se basa principalmente en la educación del paciente, manteniendo un cuidado dental regular para evitar sangrado gingival; profilaxis previa a procedimientos quirúrgicos o invasivos y evitar el uso de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y cualquier otro medicamento que afecte la función plaquetaria.

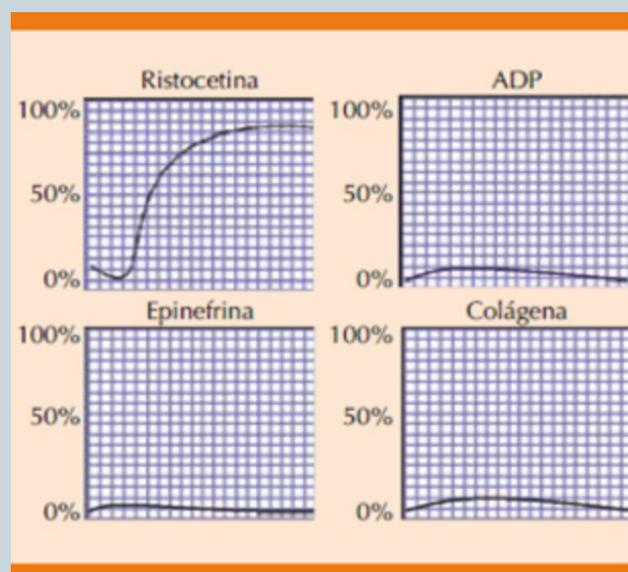


Figura 3. Agregometría plaquetaria de un paciente con trombastenia de Glanzmann. (Autor: Gómez-Gómez, Rodríguez-Weber, Díaz-Greene)

Durante episodios de hemorragia aguda la base del tratamiento es la transfusión plaquetaria, preferentemente con plaquetas específicas del tipo HLA del paciente para evitar la aloinmunización. En casos de refractariedad al tratamiento con transfusión considerar la administración de factor VII humano recombinante activado.

La única medida curativa para pacientes con episodios recurrentes de hemorragia o refractariedad a transfusiones plaquetarias es el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas.

Dentro de los trastornos congénitos plaquetarios destacan el síndrome de Bernard-Soulier y la trombostenia de Glanzmann, que se caracterizan por ser trastornos hemorrágicos que afectan principalmente las mucosas y el tracto gastrointestinal. Su diagnóstico se basa en la clínica apoyada en estudios de laboratorio y agregometría plaquetaria. El tratamiento principal es la educación del paciente, la observación y seguimiento de este, la profilaxis en caso de procedimientos quirúrgicos, y agentes anti-fibrinolíticos en los casos más severos.

## ANEMIA GRAVE EN ATENCIÓN PRIMARIA: FERROPENIA Y RIESGOS DE TRANSFUSIÓN

Seminario de Actualización: Hematología – 15 de mayo del 2020

Ponente: *Dr. Eloy Ramírez*

Redactó: *Carmen Dolores Gándara-Santiago*

Anemia se define como la enfermedad que se presenta cuando no hay suficientes hematíes o eritrocitos en sangre o cuando su función es deficiente en algún sentido y no se puede realizar un adecuado transporte de oxígeno hacia los tejidos del cuerpo. Según la OMS, es la primera causa de consulta con un médico general y es un problema de salud pública vinculado a ciertas condiciones de vida como pobreza, malos hábitos alimenticios, parasitosis, etc. La prevalencia de anemia es más común en niños de edad preescolar, especialmente en países con índices de pobreza altos.

Algunas de las causas de anemia en adultos son ferropenia, enfermedad crónica, insuficiencia renal crónica, deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, esferocitosis, anemia hemolítica autoinmune. En infantes las causas varían desde ferropenia, inflamación aguda, talasemia, drepanocitosis, esferocitosis, leucemias entre otras. La causa más común tanto en adultos como en niños es la ferropenia, la cual se define como una deficiencia de hierro, mineral indispensable en la constitución de la hemoglobina; sin hierro no hay hemoglobina funcional y ésta no transporta oxígeno a los tejidos. Las principales causas de anemia ferropénica son una dieta escasa en hierro, absorción inadecuada de hierro, el

embarazo y pérdida de sangre debido a la menstruación o a una hemorragia interna.

Las manifestaciones clínicas de las anemias incluyen síntomas generales como astenia, adinamia y fatiga muscular, síntomas cardiovasculares como taquicardia, soplo sistólico y angina de pecho, síntomas neurológicos como alteraciones en la visión, cefalea, alteraciones en la conducta e insomnio, trastornos digestivos como constipación y anorexia y otros tales como amenorrea, edema de miembros pélvicos, palidez o ictericia, caída del pelo y piel seca.

Una forma de clasificar a las anemias en personas mayores de 15 años es por su grado de severidad, empieza desde el grado 0 (hemoglobina  $\geq$  a 11 gr/dl) que indica que la persona no tiene anemia, seguido del grado 1 (hemoglobina de 9.5 – 10.9 gr/dl) representando una anemia leve, el grado 2 (hemoglobina de 8 – 9.4 gr/dl) que habla de una anemia moderada, el grado 3 (hemoglobina de 6.5 – 7.9 gr/dl) que significa anemia severa, y para finalizar está el grado 4 (hemoglobina  $<$ 6.5 gr/dl) que indica que la anemia es muy severa. Existen diversos factores externos al individuo que pueden afectar la cuantificación de hemoglobina que hay en el cuerpo como la alimentación, la altitud, el ta-



baquismo, entre otros.

Las anemias en general se pueden clasificar en dos modelos, el morfológico y el funcional. Dentro del modelo morfológico, es decir, en donde se examina el volumen eritrocitario (VCM) y la cantidad de hemoglobina (CHCM), se tiene a la anemia normocítica y normocrómica, microcítica e hipocrómica, macrocítica o megaloblástica. El modelo funcional está dado por el conteo de reticulocitos (recientemente formados), y dentro de este se encuentran las anemias arregenerativas, en las cuáles hay un daño en las células madre y no se desarrolla un eritrocito maduro, lo cual puede ser debido a infiltración o a deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, y también están las anemias regenerativas, en las cuáles no hay daño en la producción de eritrocitos, pero algo está causando su destrucción o eliminación.

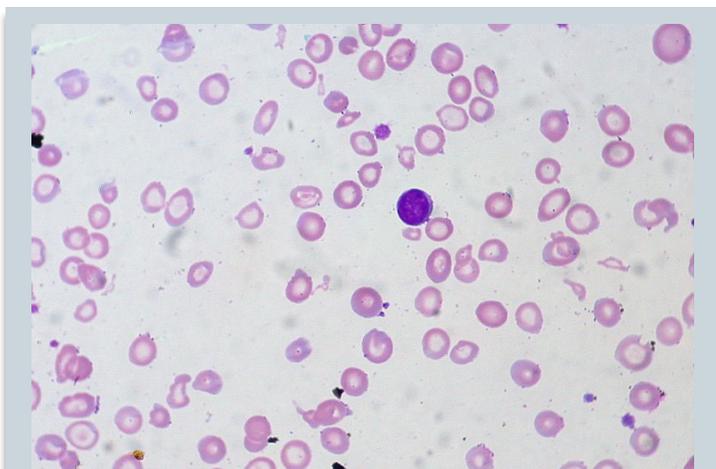


Figura 1. Caso muy grave de anemia microcítica hipocrómica característica de la deficiencia de hierro. (Autor: Uthman-Ed)

Algunos parámetros importantes para el diagnóstico de las anemias son la deshidrogenasa láctica (DHL), que se altera en casos de anemia hemolítica y leucemia linfoblástica aguda, las bilirrubinas elevadas en casos de anemias hemolíticas o anemias por deficiencia de vitamina B12, los niveles plaquetarios y leucocitarios que se alteran principalmente en leucemias y displasia de médula ósea, un frotis sanguíneo para corroborar los índices reticulocitarios y talasemias, la ferritina sérica, el hierro sérico, la vitamina B12 y los folatos.

## Anemia ferropénica

La anemia ferropénica es un síndrome que se caracteriza por una disminución de la eritropoyesis debido a un déficit de hierro causado por un desequilibrio entre el ingreso (absorción de alimentos) y la pérdida de este mineral (hemorragia), así como una reducción en su captación por los eritrocitos en formación. Desde el punto de vista morfológico, es una anemia microcítica con hipocromía marcada, y desde el punto de vista funcional, es una anemia arregenerativa porque el conteo de reticulocitos es bajo (Figura 1). Mediante la administración de hierro, el cuadro se convierte en una anemia regenerativa aproximadamente al séptimo día de tratamiento, sin embargo, el VCM sigue bajo y puede confundir al momento de realizar el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de este tipo de anemia son el síndrome de pica (pagofagia, geofagia), trastornos tróficos epiteliales como coiloniquia, caída de pelo, piel seca, síndrome de Plummer-Vinson (disfagia progresiva), escleróticas azules, infecciones frecuentes por una lactoferrina disminuida, cansancio, entre otros. El VCM y el CHCM están disminuidos al igual que el hierro sérico y la saturación de transferrina y ferritina. La amplitud de distribución eritrocitaria está aumentada. Es necesario realizar un frotis periférico para diferenciar de una talasemia.

Para el tratamiento se utiliza hierro oral (100 – 200 mg c/ 8-12 horas) por 3 – 6 meses y se debe tomar en ayunas, mínimo 30 minutos antes de la comida. Los efectos adversos más relevantes son el estreñimiento y la intolerancia gástrica y por estas causas los pacientes abandonan la terapia farmacológica. En pacientes en quienes no puede utilizarse la vía oral, el hierro se administra por vía intravenosa. Este es el caso de pacientes con cirugía de duodeno o estómago, pacientes que requieren una elevación rápida de hierro previa a una cirugía, en quienes se esté administrando eritropoyetina y exista ferropenia, en casos de anemia importante en testigos de Jehová o en pacientes que no toleran el hierro por vía oral.

Las reacciones adversas son raras y leves como prurito, enrojecimiento, dolores musculares y articulares.

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico, es esencial aplicar un tratamiento preventivo, como recomendar una dieta rica en hierro, suplementar con hierro ciertos alimentos básicos, suplementar con hierro a pacientes con dietas vegetarianas o mujeres en edad fértil que tienen menstruación abundante.

El tratamiento de última instancia, dedicado a pacientes que se encuentran con una anemia severa, es la transfusión de paquetes globulares. Antes de

realizar una transfusión se debe evaluar meticulosamente al paciente al que se planea administrar los paquetes globulares y comprobar que durante el proceso los errores humanos se descartaron y que el paciente cumple con los criterios transfusionales. Posteriormente a una transfusión, el paciente puede estar sujeto a infecciones, reacciones transfusionales agudas que derivan a la muerte, etc. Cabe recalcar que no es un tratamiento definitivo, hay que encontrar la causa principal y tratarla, en pocas palabras se obtiene más tiempo con este método y solo se debe utilizar en casos necesarios de urgencias.



## AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

Seminario de Actualización: Hematología – 22 de mayo del 2020

Ponente: *Dra. Siria María Carvajal-Lohr*

Redactó: *Javier Alejandro Picos -Contreras*

### Leucemia mieloide aguda (LMA)

La LMA es una neoplasia de la célula madre hematopoyética que afecta al linaje mieloide. Se caracteriza por la recurrencia de anomalías citogenéticas y mutaciones que la vuelven mortal y resistente al tratamiento. Entender esta diversidad genética permite conocer el fenotipo de la enfermedad, la respuesta a la terapia convencional, el riesgo de recaída y la supervivencia aproximada de los pacientes.

El 60% de los pacientes con LMA tiene un cariotipo normal al diagnóstico, sin embargo pueden presentar diferentes mutaciones que no son observables en el cariotipo, por lo que actualmente es de suma importancia conocer las alteraciones moleculares que presenta el paciente para darle una terapia dirigida, haciendo más probable su curación.

La terapia convencional que data desde 1970, consta de varios pasos: inducción a la remisión, que consiste en un esquema 7+3, es decir, siete días de citarabina y tres días de una antraciclina; y consolidaciones, que consisten en tres ciclos de dosis altas de citarabina, siempre y cuando el paciente alcance

una remisión o respuesta completa donde la leucemia desaparece. Esta terapia se emplea en todos los pacientes cuando no se conoce el riesgo molecular inicial. Ahora bien, ¿por qué se sigue impartiendo la misma terapia luego de tanto tiempo? Principalmente por los altos costos que implica la terapia molecular y a la poca remisión que puede conseguir.

Se habla de un pronóstico favorable cuando la leucemia es altamente curable mediante la terapia convencional, mientras que un pronóstico pobre se refiere al alto riesgo de recaída (la leucemia reaparece) y refractariedad (el paciente no puede alcanzar una respuesta completa).

A pesar de que los pacientes alcancen una respuesta completa, debido a la alta tasa de recaída, solo el 30% de los pacientes menores de 60 años y solo el 10% de los pacientes mayores de 60 años seguirán vivos luego de cinco años. La mortalidad relacionada al tratamiento es del 15-20%. El panorama es más desalentador para los pacientes “frail”, quienes debido a su estado físico y comorbilidades, solo pueden recibir dosis bajas de citarabina o agentes



hipometilantes como decitabina y azacitidina (inhibidores de la DNA metiltransferasa). Si bien la tasa de mortalidad relacionada al tratamiento es menor en estos pacientes, la supervivencia global es muy pobre, esto explica la necesidad de tratamientos más efectivos.

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de LMA caracterizada por promielocitos anaplásicos. Debido a una translocación t(15;17) se genera el oncogén PML/RARA que bloquea la diferenciación de los promielocitos, de manera que las células se quedan estancadas en esta fase. La terapia dirigida consiste en frenar a dicho oncogén mediante la combinación de ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO). Actualmente es una enfermedad de buen pronóstico debido a que el 99% de los pacientes alcanza la remisión completa y más del 96% sobrevive luego de 10 años.

Una tercera parte de los pacientes con LMA presenta mutación de FLT3, un receptor transmembrana que activa vías de señalización para que las células leucémicas comiencen a proliferar y sobrevivir, bloqueando su diferenciación. Estos pacientes también presentan alto riesgo de recaída y disminución de la supervivencia. Actualmente tres inhibidores de FLT3 han sido aprobados por la FDA: midostaurin, quizartinib y gilteritinib, de los cuales el primero ha incrementado notablemente los meses de supervivencia de los pacientes, siendo considerado como tratamiento de primera línea.

Otros fármacos novedosos son los inhibidores de IDH1 e IDH2, enzimas que interfieren en la regulación epigenética de la diferenciación hematopoyética. Están presentes en 10% de los pacientes con LMA. Entre estos agentes se encuentra ivodesinib, aprobado en 2019 como tratamiento de primera línea para los pacientes mayores de 75 años ("frail"), quienes pueden alcanzar una mayor supervivencia global.

Existen ciertos inhibidores de proteínas anti apoptóticas (BCL2, BCL-MX y MCL1) como venetoclax (inhibidor de BCL2). Añadir dicho fármaco a la terapia con agentes hipometilantes ha sido muy prometedor ya que 67% de los adultos mayores ha alcanzado la remisión completa, además de una su-

pervivencia global de 17.5 meses, cifras mayores a las obtenidas solamente con la terapia convencional.

Dentro del grupo de los anticuerpos monoclonales, se encuentra gemtuzumab, un anticuerpo anti CD33 que se une a las células malignas que expresen dicho receptor. Una vez internalizado en la célula, libera caliceamicina una clase de antibiótico que actúa en el núcleo para degradar a la célula. Combinado con la terapia convencional, gemtuzumab permite alcanzar una supervivencia global ligeramente mayor a los 6 años sin efectos adversos, siendo aprobado en 2017 como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con LMA cuyas células leucémicas expresen CD33.

### Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

En cuanto a la LLA se distinguen 2 grupos de pacientes principalmente: niños (2-5 años) y adultos (50 años). Tiene una incidencia de 1.6 casos por cada 100,000 personas, sin distinción entre sexos. A pesar de que la LLA es altamente curable en niños, es una neoplasia de mal pronóstico en adultos.

Acerca del curso terapéutico en adultos, luego de la inducción a la remisión, el 85-90% de los pacientes alcanzará una respuesta completa para avanzar a la

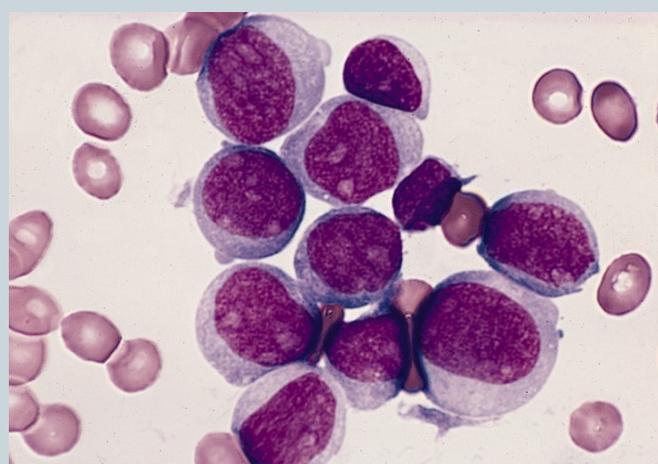


Figura 1. Médula ósea: Leucemia mieloide aguda sin maduración (AML-M1). Mieloblastos agranulares en un frotis de médula ósea de un paciente con LMA-M1 que muestran variación en el tamaño, cantidad de citoplasma y grado de basofilia citoplasmática. (Tinción Wright-Giemsa). (Autor: The Armed Forces Institute of Pathology)

consolidación y posteriormente al mantenimiento, sin embargo, el 15-10% restante no alcanzará dicha respuesta por lo que tendrá que cursar reinducción y trasplante de médula ósea, o bien si no es posible, quimioterapia. A pesar de la alta tasa de respuesta alcanzada con la inducción a la remisión, solo el 30-40% de los pacientes sobrevivirá a los cinco años debido a que la leucemia genera nuevas alteraciones citogenéticas y mutaciones, además de resistencia a los fármacos. El pronóstico es más desfavorable para aquellos pacientes mayores de 60 años ya que solo el 10-15% de los pacientes sobrevivirá luego de cinco años.

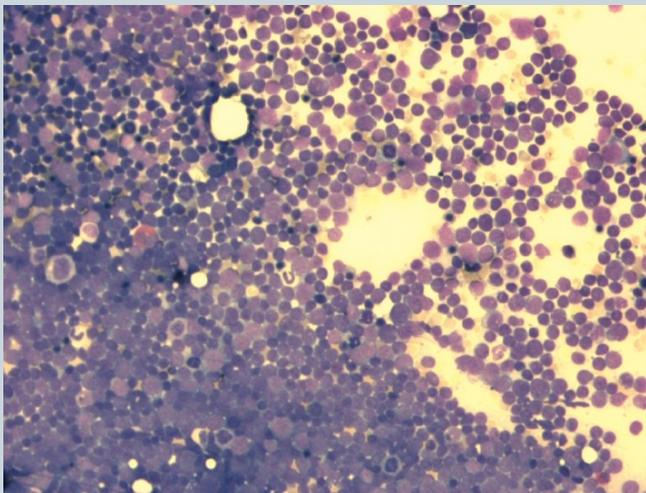


Figura 2. Frotis de médula ósea de un paciente con leucemia linfoblástica aguda. (Autor: Furfur)

El cromosoma Philadelphia (PH) está presente en distintas enfermedades, incluida la LLA. Resulta de una translocación entre los cromosomas 9 y 22 que produce el gen de fusión BCR-ABL, este codifica una tirosina cinasa que se fosforila constantemente, iniciando una cascada de señalización para que las células leucémicas sigan proliferando. Actualmente existe una terapia dirigida para la LLA con cromosoma PH que consiste en añadir un inhibidor de tirosina cinasa (ITK) a la quimioterapia convencional. Entre estos inhibidores se encuentran imatinib, dasatinib y nilotinib, fármacos que bloquean el sitio de unión del ATP en la oncoproteína. Mediante imatinib los pacientes pueden alcanzar una supervivencia global a cinco años del 43%, mientras que con dasatinib dicha supervivencia se eleva hasta

46% con una respuesta completa del 96%. El 75% de los pacientes que experimentan recaída presenta mutación de T315I, para tratar a estos pacientes se encuentra ponatinib, un inhibidor de T315I que combinado con Hyper-CVAD (terapia convencional) permite alcanzar una supervivencia global a tres años del 69%, a comparación del 32% obtenido mediante la quimioterapia convencional.

Un concepto importante es la enfermedad mínima residual (EMR) que se refiere a la presencia de niveles bajos de leucemia a pesar de que el paciente alcance una respuesta completa. Esta se determina mediante inmunofenotipo y técnicas de PCR. El objetivo de los nuevos tratamientos es alcanzar una EMR negativa, es decir, que las células leucémicas desaparezcan por completo de la médula ósea de modo que el riesgo de recaída disminuya y el trasplante de médula ósea sea viable.

Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20, se une a dicho receptor e induce apoptosis de las células leucémicas. Combinado con Hyper-CVAD, rituximab permite alcanzar una supervivencia global a tres años del 89%, a diferencia del 53% obtenido solamente con el tratamiento convencional. Ofatumumab también es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que difiere de rituximab en su sitio de unión, permite alcanzar una respuesta completa del 98% y una EMR negativa del 93%.

Similar al mecanismo de acción de gemtuzumab, inotuzumab es un anticuerpo monoclonal anti CD22 que contiene caliceamicina. Una vez internalizado, libera la caliceamicina degradando el núcleo e induciendo la apoptosis de la célula leucémica.

Al igual que en la LMA, los adultos mayores tienen un mal pronóstico en la LLA debido a la alta toxicidad de las terapias, de hecho, únicamente la mielosupresión ocasiona un tercio de las muertes en este grupo de pacientes. Tienen una mediana de supervivencia de 10 meses y una tasa de curación muy pobre (menor al 15%). La combinación de inotuzumab, blinatumumab y dosis bajas de quimioterapia para estos pacientes les ha permitido alcanzar una respuesta completa del 98% y una EMR negativa del 95%, además de una supervivencia global a tres años del 54%.

## CAR-T cells

Las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) son un tratamiento muy novedoso, diseñado para cada paciente con leucemia. Consiste en un procedimiento autólogo en el cual las propias células T del paciente son modificadas genéticamente, básicamente se les introduce un receptor CD19 mediante un virus para que sean capaces de reconocer las moléculas de células malignas y eliminarlas.

El tratamiento con estas células ha mostrado muy buenos resultados. En el primer estudio llevado a cabo en Estados Unidos se incluyó a 59 niños en recaída o refractariedad, el 93% alcanzó una respuesta completa y una supervivencia global a un año del 79%. En otro estudio a nivel global que in-

cluyó a 92 pacientes del grupo AYA (adolescentes y adultos jóvenes de 18-39 años) en recaída o refractariedad, el 100% alcanzó una EMR negativa y una supervivencia global a un año del 90%.

A pesar de los resultados prometedores conseguidos en pacientes jóvenes, en un estudio que incluyó a 83 pacientes adultos (más de 40 años) en recaída o refractariedad, el 83% alcanzó una respuesta completa y una mediana de supervivencia de 12.9 meses. Aun cuando los números parecen desfavorables, la respuesta completa da la pauta para trasplantar al paciente. Son necesarios más estudios en pacientes adultos para saber cómo complementar la terapia con células CAR-T y obtener mejores resultados.

## BIOMARCADORES EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

*Seminario virtual de Hematología - 23 de mayo del 2020*

*Ponente: Villela-Martínez Luis Mario*

*Redactó: Espinoza-Molina Ana Karen*

Entre la variedad de linfomas no Hodgkin se tiene que el más común, tanto en Estados Unidos como en México, es el linfoma difuso de células grandes (DLBCL). En México es aún más alto el porcentaje, por ello la importancia de estudiarlo y conocerlo. El DLBCL es una enfermedad heterogénea, tanto clínica como biológicamente hablando. El tratamiento de linfoma de células grandes ha evolucionado a lo largo de los años. En 1950 se utilizaba la radioterapia como única opción. Posteriormente, entre 1960 y 1970, la terapia cambió de manera que se utilizaba prednisona con algún elemento de quimioterapia, principalmente ciclofosfamida. En los años 80 se empezaron a usar los tratamientos "politerapia", entre ellos la combinación de ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina y prednisona (CHOP). Después, en el 2000 se agregó la inmunoterapia, esta utiliza un anticuerpo monoclonal llamado rituximab que va dirigido específicamente hacia el receptor CD20, resultando en terapia que se conoce como R-CHOP. Desde entonces la sobrevida global ha aumentado de un 10 a un

15%, por lo que se ha determinado al R-CHOP como el tratamiento de elección. Desafortunadamente sólo el 50% de los pacientes tratados van a lograr ser curados, mientras que el otro 50% presentarán una recaída o serán primariamente refractarios.

En México se han realizado estudios que argumentan que no hay necesidad de dar rituximab por características que puedan diferir en la población latinoamericana. La verdad es otra, ya que posteriormente se realizaron estudios que resultaron en gráficas y estadísticas que comparan poblaciones a las cuales se les administró solamente el tratamiento CHOP y poblaciones a las que se les administró CHOP + rituximab (R-CHOP), los resultados fueron claros: en cuanto a niveles de sobrevida, es mejor acompañar el tratamiento base con rituximab.

Se han realizado diversos estudios con la finalidad de obtener un mejor tratamiento para el DLBCL, ya sea con alternativas de tratamiento o agregando moléculas al tratamiento principal. Sin embargo, la mayoría de ellos no ha dado un buen resultado así



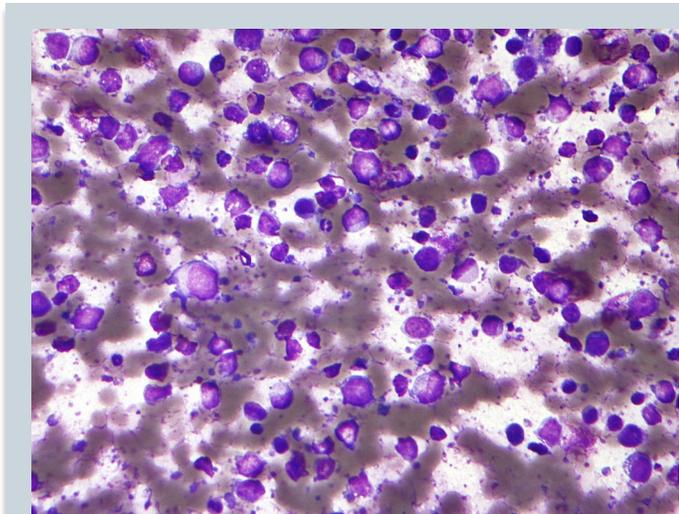


Figura 1. Micrografía de un linfoma difuso de células B grandes, abreviado DLBCL. (Autor: Nephron).

como tampoco demuestran aumentar o disminuir la efectividad del tratamiento. El único tratamiento que ha demostrado ser diferente al R-CHOP y ligeramente más efectivo, es un estudio francés en el que se da al paciente una quimioterapia con ciertos compuestos no disponibles en México, por lo que en nuestro país se sigue optando por R-CHOP como tratamiento ideal. Otros cuantos estudios se encuentran en marcha y parece que pudieran vencer al R-CHOP, sin embargo, no han llegado a la fase 3 de investigación, por lo que no pueden tomarse en cuenta aún.

### Biomarcadores

Un biomarcador tiene como característica que es medido de manera objetiva y evaluado como un indicador de procesos biológicos normales y patológicos, para medir las respuestas farmacológicas que tiene el individuo a una terapia de intervención. Se pudiera agregar que además es fácil de hacer, rápido, accesible y algunas veces barato. Otro punto importante es saber diferenciar entre el término predictivo y pronóstico. Una prueba pronóstica siempre va a ser retrospectiva y va a ayudar a determinar grupos de riesgo bajo o alto. Mientras que una prueba predictiva, normalmente se va a determinar cuando se compara un medicamento estándar de tratamiento versus la nueva molécula.

Un ejemplo de grupos de riesgo o de pronóstico se muestra en un estudio que se realizó en el año 2001, donde se buscaba qué factores pueden predecir la remisión completa en pacientes con refractariedad primaria o con una respuesta parcial y se obtuvo que la respuesta inicial del paciente es un dato pronóstico muy importante.

Otro estudio muestra que la mutación de ciertos genes del ritmo circadiano, en especial el Per3 puede dar un factor de buen pronóstico. Se compara un grupo de pacientes con el gen Per3 mutado, que resultan con una supervivencia del 100%, versus los pacientes que no presentaban la mutación, que resultaron con supervivencia de 38% a unos 32 meses.

La biología molecular es una rama que ha contribuido con los perfiles de expresión génica que puede predecir quiénes pueden presentar una curación y quiénes pueden presentar un curso refractario fatal.

Dentro de otro estudio se registró un polimorfismo que se encuentra en el cromosoma 8, llamado DGM1, como un biomarcador patentado capaz de detectar qué pacientes tendrán mejor resultado y cuales tendrán uno malo. En los pacientes con DGM1 positivo se encontró una mejor respuesta a R-CHOP agregando una pequeña molécula al tratamiento llamada enzastaurina.

### ¿Cómo evaluar a un paciente con linfoma?

En primer lugar, se deben de tomar en cuenta biomarcadores tradicionales, como lo son la edad, entre mayor sea ésta, menor será la supervivencia, otro es el estado funcional debido a que si se encuentra alterado es indicativo de una supervivencia menor, de igual manera la deshidrogenasa láctica al encontrarse elevada es factor pronóstico negativo, y viceversa. La afectación y el estadio según la escala de Ann Arbor indican la cantidad tumoral y la agresividad, y finalmente, la Beta-2-microglobulina, que determina también la cantidad tumoral, pero desafortunadamente no se pide con frecuencia en México.

Existen además biomarcadores, como el ratio linfocito-monocito, el ratio entre neutrófilo-linfocito, el ratio entre plaqueta-linfocito, que nos pueden

hablar de inflamación en el paciente, lo que indica un mal pronóstico, y entre otros marcadores están la hemoglobina y la albúmina sérica. Hablando de la albúmina sérica como marcador de pronóstico, lo que va a reflejar finalmente, es inflamación. En un estudio llevado a cabo en el MD Anderson, un hospital en Texas, se compararon los niveles de IL-6 sérica de pacientes con linfoma y pacientes controles, sin linfoma. Esto finalmente se tradujo a mortalidad, entre mayor IL-6 y menor albúmina sérica, es mayor la probabilidad de mortalidad y de que falle el tratamiento.

Otra forma de evaluar a los linfomas, es por el microambiente. Se han determinado dos tipos de microambientes, estromal-1 y estromal-2. El estromal 2, siendo el de peor pronóstico, se ha asociado mayormente a angiogénesis, cuenta con CD24+. Mientras tanto el tipo 1, es más de carácter inflamatorio e incluye biomarcadores como fibronectina, MMP9 y CTGF.

Mediante proteómica se separaron proteínas de alta y baja abundancia en el DLBCL y se encontraron distintas proteínas predominantes. La proteína que más llamó la atención fue la Glutación Peroxidasa 3 (GPX3), que está relacionada con inflamación y que se encontró en un alto porcentaje de pacientes con este tipo de linfoma. Los pacientes con mejor respuesta al tratamiento, eran los pacientes con niveles más altos de GPX3 y los de peor respuesta, eran los de niveles menores. Se determinó como un

Tabla 1. Índice pronóstico internacional: IPI. (Autor: De la Serna, Javier.)

Factores de riesgo	
Edad > 60 años	
Estado funcional del paciente ECOG > 1	
Estadíos Ann Arbor III o IV	
Niveles de LDH en suero elevados	
Más de una localización extraganglionar	
IPI	Grupos de riesgo
0-1	Bajo Riesgo
2	Riesgo Intermedio-Bajo
3	Riesgo Intermedio-Alto
4-5	Riesgo Alto

buen biomarcador, con una sensibilidad del 89% y una especificidad 71%.

El DLBCL es el linfoma no Hodgkin más predominante en México, por lo que su estudio es sumamente importante. Existen distintos biomarcadores, factores genéticos y proteínas que están dirigiendo las decisiones que se toman en cada paciente. Es una enfermedad compleja y heterogénea, por lo que aún no es posible unir todos los factores para tener terapias más precisas, sin embargo ya se conocen algunos marcadores pronósticos que han ayudado a detectar los grupos de riesgo y dar un tratamiento más específico al caso.

## DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS

*Seminario virtual de Hematología - 16 de mayo del 2020*

*Ponente: Lozano-Garcidueñas Mónica*

*Redactó: Guevara-Moreno Salma Paloma, Ramírez-Fernández Marielisa*

Es importante comprender la anemia en etapa pediátrica. Para poder hablar de anemia en pediatría se necesita tomar en cuenta tres puntos muy importantes, los cuales son la edad, el género y la altura sobre el nivel del mar. En primer lugar es la edad debido a que requiere guiarse por percentilas en base a las distintas edades pediátricas, ya que exis-

ten diferentes valores de corte que nos indican la normalidad, por este motivo es posible definir anemia como la disminución en las cifras de hemoglobina o de los eritrocitos, por debajo de los niveles considerados normales guiados en base a las percentilas estipuladas.



Con respecto al género, éste toma importancia a partir de la pubertad, puesto que la testosterona brinda un impacto y estimulación en la hematopoyesis, por consiguiente en el género masculino se espera una diferencia mayor de 1 - 1.5 gramos de hemoglobina. Así mismo, el último punto importante es la altura sobre el nivel del mar, esto es de suma importancia puesto que por cada 1,000 metros sobre el nivel del mar se requiere de 1 - 1.5 gramos más de hemoglobina por la curva de disociación de hemoglobina con relación a la hipoxia (oxígeno), en otras palabras, a mayor altura existe un mayor nivel de hipoxia por lo que se estimula la hematopoyesis.

De manera que siempre que se presente una anemia en pediatría es esencial abordar los tres puntos mencionados anteriormente, con el fin de tener un mejor manejo del paciente.

Una vez determinada la anemia en base a los tres factores esenciales es necesario clasificar la anemia. Existen 4 clasificaciones, las cuales son:

**1. Patogénica:** Misma que es dependiente de la respuesta reticulocitaria donde se indica la respuesta de la médula ósea, de manera que es posible clasificar la anemia en *regenerativa* o *arregenerativa*.

**2. Morfológica:** Esta clasificación es la más utilizada y es dependiente de los índices eritrocitarios.

- a. Normocítica, normocrómica
- b. Microcítica, hipocrómica
- c. Macroscítica, normocrómica.

**3. Velocidad de Instalación:** Dicha clasificación no se rige por el tiempo, es decir, se establece totalmente por las manifestaciones clínicas con los que se presenta el paciente a consulta.

- a. Aguda: Se presentan datos graves de descompensación.
- b. Crónica: No se encuentran datos clínicos muy relevantes.

**4. Fisiopatológica**

- a. Hemolítica / inmune- no inmune
- b. Hipoplasia o aplasia de la médula ósea

Es importante destacar que las 4 clasificaciones no

se sustituyen por lo que es fundamental obtener las 4 clasificaciones, ya que son complementarias para el entendimiento del padecimiento.

### **Anemias hemolíticas hereditarias**

En relación a las anemias hemolíticas hereditarias, las cuatro clasificaciones anteriormente presentadas se encuentran generalmente de la siguiente manera:

- **Patogénica:** regenerativa
- **Morfológica:** microcítica hipocrómica
- **Velocidad de instalación:** aguda/crónica
- **Fisiopatológica:** hemolítica/no inmune.

De igual manera es fundamental tomar en cuenta la edad de presentación, debido a que no todas las anemias hereditarias se presentan en recién nacidos, de manera que en la mayoría de los casos se presentan en la etapa lactante y en la etapa preescolar, puesto que durante los primeros dos años de vida predomina en el individuo la hemoglobina fetal, por lo que hasta ese momento la hemoglobina fetal sustituye a la hemoglobina alterada, demorando un poco las manifestaciones clínicas y el diagnóstico.

Así pues, la mayor parte de las anemias hemolíticas en la edad pediátrica son hereditarias y el defecto es intracorporal (intrínsecas al eritrocito).

En relación al por qué de las anemias hemolíticas hereditarias, éstas se explican por defectos congénitos de algunos de los tres componentes de los hematíes que pueden presentarse, los cuales son:

1. Alteraciones de las proteínas de membrana.
2. Defectos enzimáticos de los eritrocitos.
3. Cambios en la estructura de la hemoglobina.
4. Defectos en la síntesis de las cadenas de hemoglobina.

### **Hemoglobinopatías**

Las hemoglobinopatías se definen como las alteraciones o desórdenes hereditarios, ya sea por alteraciones estructurales de la hemoglobina o defectos en la síntesis de las cadenas de globina alfa o beta.

Para poder comprender del todo las hemoglobinopatías, cabe destacar que se crea la hemoglobina



embrionica a partir de la hemoglobina fetal, misma que es reemplazada lentamente hasta después del nacimiento por la hemoglobina adulta (Hb A y A<sub>2</sub>, n porcentajes debe predominar la Hb A).

Además, con base en qué cadenas se tienen en el tetrámero, existen las principales hemoglobinopatías:

- Hemoglobina S
- Hemoglobina C
- Hemoglobina D
- Hemoglobina E
- Hemoglobinas inestables

### Anormalidades en la biosíntesis de la hemoglobina

Referente a las anomalías de la biosíntesis de la hemoglobina se conocen aproximadamente 600 variaciones, y el principal defecto es la alteración de la secuencia de los aminoácidos, siendo las más frecuentes Hb S, C, D y E. También mutaciones en cadena beta y movilización más lenta que Hb A.

### Anemia drepanocítica

En la anemia drepanocítica hay presencia de hemoglobina S, ésta es considerada como la hemoglobinopatía más frecuente y posee una transmisión hereditaria recesiva. Por esta razón posee varios espectros de presentación, en el caso del homocigoto SS las manifestaciones clínicas son más severas. Con respecto al origen del problema se habla de una sustitución de aminoácidos en el carbono 6 de la cadena beta donde existe un cambio que conlleva a la alteración, específicamente un ácido glutámico por una valina.

→ Geografía de la anemia de células falciformes

La drepanocitosis o también denominada anemia de células falciformes tiende a afectar frecuentemente a individuos provenientes de África, debido a un cambio de protección genética contra la malaria. En el caso de México se tiene un predominio por la migración de la población negra, sobre todo en las costas del país.

→ Herencia

Tiene una herencia autosómica recesiva, lo que le confiere distintos espectros de presentación clínica. El homocigoto SS tiene hasta 80% de predominio de la hemoglobina S, y presenta la enfermedad con manifestaciones graves. El heterocigoto SA o doble heterocigoto tiene presentación junto con talasemia.

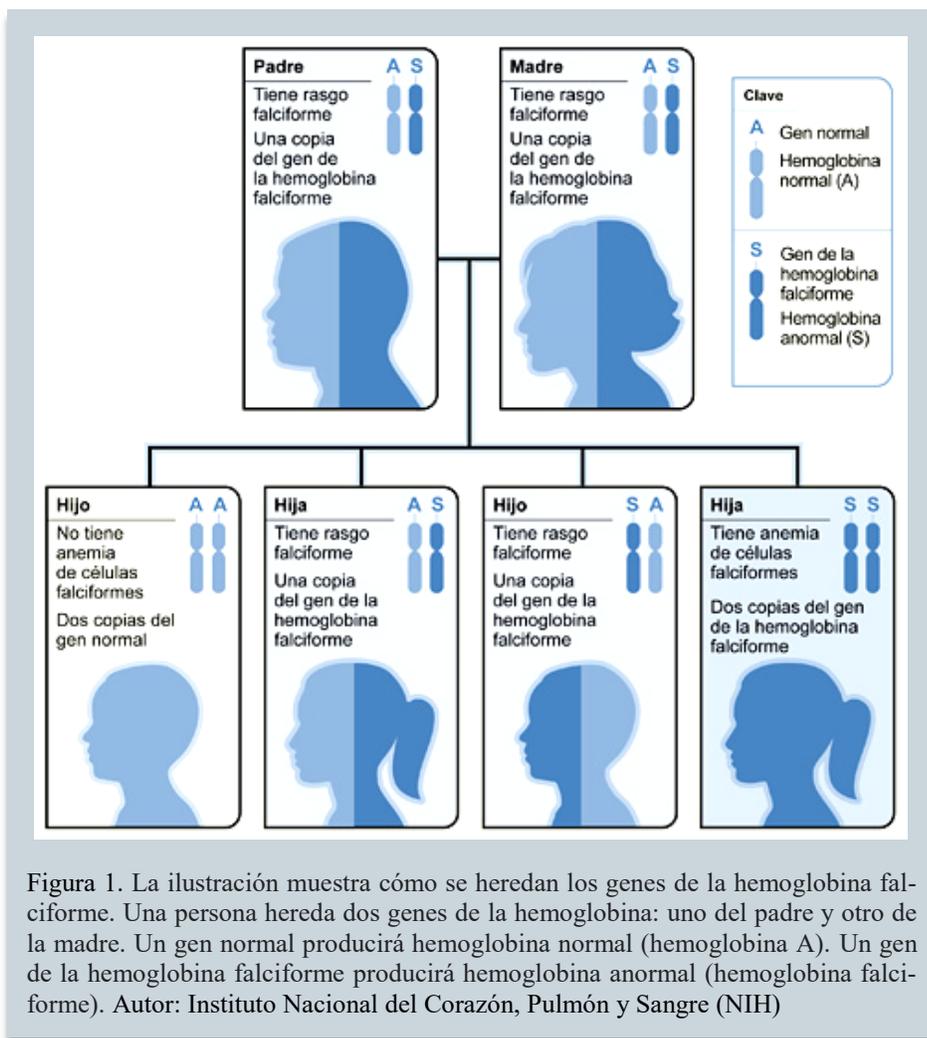


Figura 1. La ilustración muestra cómo se heredan los genes de la hemoglobina falciforme. Una persona hereda dos genes de la hemoglobina: uno del padre y otro de la madre. Un gen normal producirá hemoglobina normal (hemoglobina A). Un gen de la hemoglobina falciforme producirá hemoglobina anormal (hemoglobina falciforme). Autor: Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NIH)



Hay síndromes relacionados con la hemoglobina S en los cuales también puede haber talasemia como enfermedad o rasgo o portación de la talasemia:

- Hb SS
- Hb SC
- Hb S/B<sup>+</sup> talasemia
- Hb S/B<sup>o</sup> talasemia
- Hb SA

Existe una disminución de solubilidad de la hemoglobina cuando se encuentra a bajas tensiones de oxígeno, la hemoglobina defectuosa se precipita dentro del eritrocito, formando bandas fibrosas que elongan el eritrocito y condiciona la deformación del glóbulo rojo en forma de hoz. Además de la hemólisis, se origina vasooclusión, sobre todo en la microvasculatura, por las células falciformes, condicionando crisis vasooclusivas y crisis dolorosas.

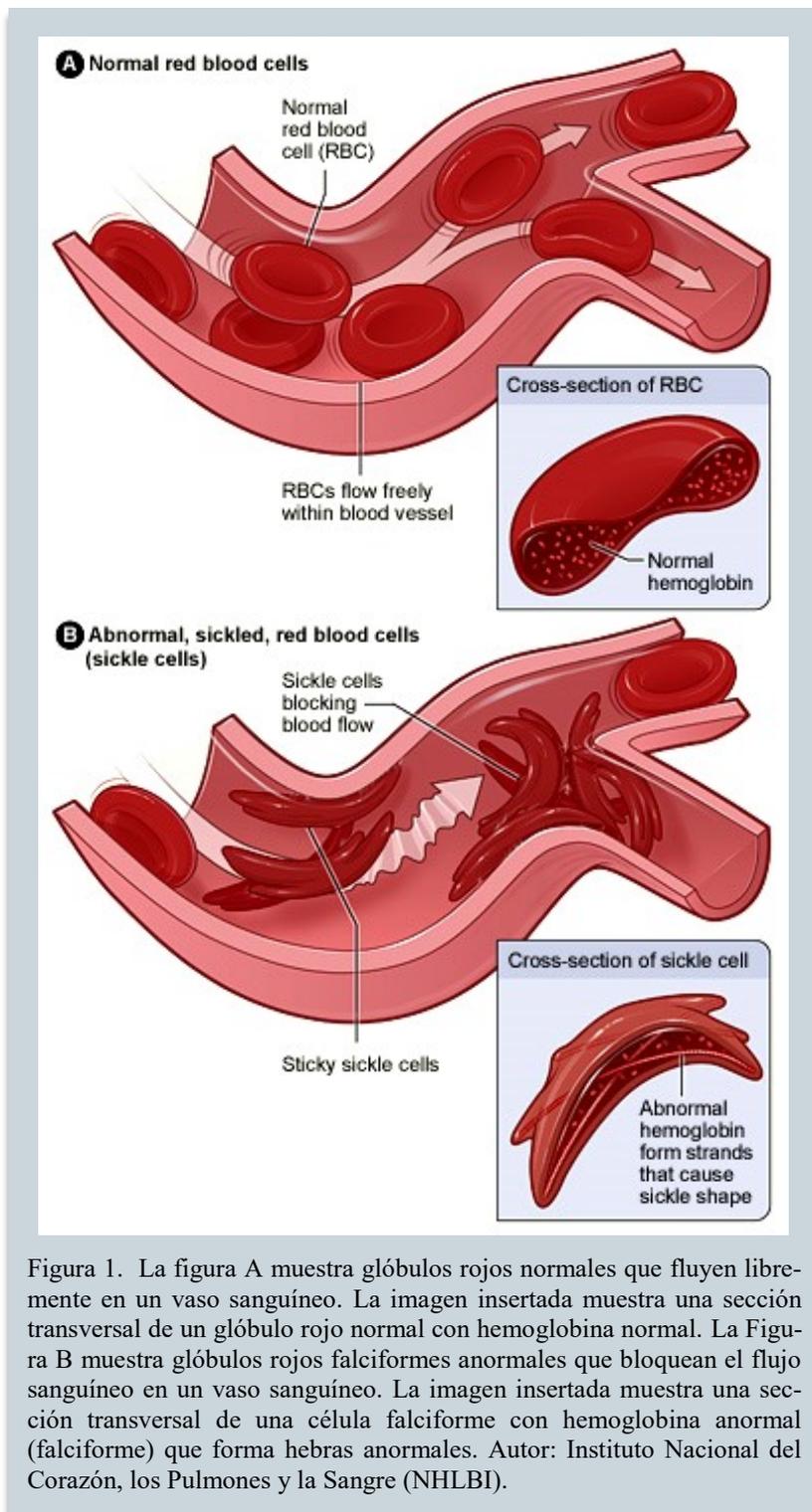
Se origina un círculo vicioso, debido a la hemoglobina anormal y a tener una propiedad de polimerización con la desoxigenación, se obtiene rigidez del eritrocito y la forma de hoz del eritrocito, también hay agregación en la microcirculación ocasionando hemólisis y crisis vasooclusivas. Las crisis vasooclusivas ocasionan más desoxigenación, condicionando más hemólisis entrando al círculo vicioso. La manera de corregirlo es mejorar la oxigenación y corregir la anemia de manera urgente.

→ Manifestaciones clínicas

Principalmente se presenta obstrucción del flujo sanguíneo, el cual ocasiona lesiones isquémicas y se tienen manifestaciones dependiendo del sitio o del órgano afectado.

Así mismo existen dos factores importantes y fundamentales de los que depende la gravedad de presentación de las manifestaciones clínicas, los cuales son la edad del paciente y la variante genética de la hemoglobinopatía. En relación a la edad, entre más

edad tenga el paciente se presentan más manifestaciones de vasooclusión. Por otro lado, la variante genética nos define si el paciente es homocigoto o



heterocigoto, ya que la intensidad de la enfermedad es de una manifestación distinta.

Los órganos blanco más característicos para esta presentación y la vasooclusión son:

- Riñón
- Pulmón
- Encéfalo
- Ojo
- Infartos isquémicos en piernas (raro en niños, aumenta su frecuencia con la edad)
- Crisis vasooclusivas a nivel abdominal y nivel mesentérico en población infantil, presentando datos de íleo metabólico y de íleo paralítico que pueden confundir con un cuadro de abdomen agudo.

→ Rasgo de hemoglobina S (SA)

En el rasgo de hemoglobina S menos de la mitad del porcentaje de hemoglobina es S. Ocasionalmente se puede presentar necrosis papilar. Además, en cuanto a manifestaciones renales se presenta inhabilidad para concentrar la orina. No obstante, no se produce la formación de las células en formas de hoz a menos que la concentración de oxígeno sea menor del 40% y las crisis dolorosas solo se presentan en casos de hipoxia severa.

→ Clínica de heterocigotos (SA)

Si es heterocigoto, es portador únicamente, y generalmente es asintomático.

→ Clínica de homocigotos (SS)

En estos pacientes hay anemia grave en relación a la hemólisis, en el frotis sanguíneo periférico hay presencia de drepanocitos, los reticulocitos siempre están aumentados >10%, la electroforesis de hemoglobina muestra más del 80% de Hb S, la hemólisis es variable y se puede desarrollar el síndrome mano-pie, que es por lo que se caracteriza la anemia drepanocítica.

→ Clínica en el adulto

Hay empeoramiento de la anemia, son importantes las crisis vasooclusivas y el dolor óseo, se presentan más frecuentemente manifestaciones a nivel

pulmonar y neurológico. Las úlceras crónicas en piernas son frecuentes, así como la colelitiasis.

→ Complicaciones

- Síndrome de mano-pie.
- Crisis dolorosas, sobre todo en la microvasculatura.
- Crisis aplásticas, se presentan sobre todo cuando hay una sobreinfección por parvovirus b19, este virus tiene predilección por los glóbulos rojos jóvenes que están en constante regeneración, característica de las anemias hemolíticas hereditarias.
- Crisis de secuestro esplénico, debido a las crisis vasooclusivas se desarrollan microinfartos a nivel esplénico y eso condiciona a autoasplenia.
- Síndromes pulmonares o cerebrales.
- Infecciones.
- Úlceras crónicas en piernas.
- Priapismo recurrente (10-40%).
- Necrosis aséptica de la cabeza del fémur.

→ Complicaciones en niños

- Retardo en el crecimiento.
- Retardo en la maduración sexual.
- Crisis dolorosas intermitentes.
- Doble heterocigoto: esplenomegalia, debido a que no hay tantas crisis vasooclusivas, pero si hay anemia de hemólisis crónica.
- Homocigotos SS: autoasplenia.

→ Diagnóstico

- Historia clínica: en relación a la herencia, ascendencia de la raza, edad de presentación.
- Frotis de sangre periférica: se observan las células en hoz.
- Electroforesis de hemoglobina: predomina la Hb S homocigoto 80%.
- Estudio familiar.

→ Tratamiento

No hay tratamiento específico. Se maneja con medidas profilácticas para prevenir los cuadros de desoxigenación que condicionan las crisis. Se reco-



mienda evitar estados de deshidratación, cambios de temperatura e infecciones que pueden condicionar a crisis, así como la prevención de streptococcus pneumoniae y haemophilus influenzae, virus de influenza y hepatitis B por la autoasplenia de los pacientes homocigotos. Las crisis dolorosas se deben tratar con hidratación, analgesia, oxígeno, cultivos y requerimiento transfusional.

Es importante determinar cuando hay una crisis pulmonar, para ello se evalúa el deterioro de gases sanguíneos, la disminución de la cuenta de plaquetas y de la Hb, así como sospechar del síndrome pulmonar al disminuir la concentración de la Hb S con recambio sanguíneo.

El secuestro esplénico requiere corregirse mediante transfusión. En cuanto a los síntomas neurológicos pueden llegar a recibir recambio sanguíneo y programa de transfusión para mantener la hemoglobina arriba de 12 g/dl. Se puede realizar una prevención de las crisis con hidroxiurea que tiene una mayor predilección por la hemoglobina fetal. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo del paciente, pero son pocos los pacientes que pueden tener un donador compatible.

### **Talasemia**

La talasemia es una enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por ser una anemia hemolítica microcítica e hipocrómica, regenerativa. Es consecuencia de un defecto en la síntesis de las cadenas globínicas a nivel de transcripción, procesamiento y maduración del RNAm, traducción o de la proteína. Es un déficit cuantitativo de cadenas de globina funcionales y es el grupo más común de enfermedades monogénicas.

→ Herencia

En el caso de la beta talasemia existen más de 150 mutaciones, los pacientes pueden ser homocigotos y presentar la enfermedad o heterocigotos y ser portadores, así pues al igual que la Hb S tiene herencia autosómico recesivo.

En el caso de las talasemias alfa son más complicadas porque cada persona normal tiene 2 genes de globina alfa en cada uno de sus cromosomas 16,

también se puede presentar talasemia alfa como portador y como presentador de la enfermedad.

→ Fisiopatología

Existe un desequilibrio entre globinas, hay deficiencia cuantitativamente de una globina mientras hay acumulo de la globina no afectada, ocasionando alteración del glóbulo rojo y su membrana con resultado de su destrucción precoz. Además, existe eritropoyesis ineficaz, destrucción precoz de los eritrocitos maduros en el bazo y hay reducción de la síntesis de hemoglobina, lo que conlleva a la presentación de la anemia.

En la beta-talasemia el exceso de cadena alfa que es inestable, condiciona a que exista más destrucción y más presentación de beta-talasemia. Existe la presencia de daño oxidativo, destrucción secundaria y se precipita en precursores intramedulares.

Por otro lado, en la alfa-talasemia, predominan las cadenas beta, las cuales cuentan con mayor estabilidad, por lo que tarda más en precipitarse, presentándose hemólisis periférica y no desde la médula a diferencia de la beta-talasemia. Por tanto en la beta-talasemia existen más manifestaciones clínicas que la alfa talasemia.

Además de la destrucción, puede haber también estado de hipercoagulabilidad, activación plaquetaria, activación endotelial y activación de la cascada de la coagulación, todo esto condicionando cambios secundarios en las proteínas de la coagulación.

→ Clasificación de las talasemias

La clasificación se realiza de acuerdo al gen de globina que se produce con dificultad, ya sea talasemia alfa o beta, siendo más frecuente la talasemia beta.

→ Manifestaciones clínicas

La talasemia muestra una considerable heterogeneidad clínica y fenotípica revelada por los parámetros hematológicos y bioquímicos. Con base en el estado clínico de los pacientes son clasificadas en:

- Talasemia mayor
- Talasemia intermedia
- Talasemia menor (rasgo talasémico)



→ Síndromes talasémicos

Se basan en cual es la cadena predominante. Para la alfa talasemia podemos tener un patrón normal en el cual no hay un síndrome, un patrón de alfa talasemia como homocigoto, un patrón de alfa talasemia como rasgo, o un tetrámero que se llama de hemoglobina H.

→ Manifestaciones clínicas para el rasgo de beta-talasemia (portador heterocigoto):

Se caracteriza por una anemia leve microcítica hipocrómica, generalmente el paciente es asintomático y cabe destacar que en estos pacientes se debe realizar diagnóstico diferencial de deficiencia de hierro. El ancho de distribución eritrocitaria nos ayuda a realizar este diagnóstico diferencial.

→ Talasemia mayor

Es ocasionada por la presencia de dos alelos anormales homocigotos. Tiene un inicio progresivo y grave en los primeros meses de vida con anemia hemolítica severa. Los pacientes tienen por lo general hepatoesplenomegalia importante, retraso en el desarrollo, empiezan a presentar cambios óseos por el aumento del diploe y la sobreproducción de la hematopoyesis a manera de compensación, lo que condiciona prominencia del cráneo y sobrecrecimiento de la región maxilar con facies mongoloide. De igual manera, pueden ocurrir crisis aplásicas o se puede presentar deficiencia de ácido fólico. Sin transfusiones la esperanza de vida no sobrepasa los 5 años de edad.

→ Clínica de talasemias alfas

- 1 gen alfa deleído: asintomático, una minoría muestra microcitosis.
- 2 genes alfa deleídos: hemoglobina normal o ligeramente disminuida, microcitosis e hipocromía, asintomáticos.
- 3 genes deleídos: enfermedad de la hemoglobina H, puede existir anemia moderada.
- 4 genes deleídos: Se denomina como hemoglobina de Bart y es incompatible con la vida.

→ Diagnóstico

- Biometría hemática: anemia crónica microcítica hipocrómica regenerativa.
- Frotis de sangre periférica: se observan células de blanco de tiro, punteado basófilo, puede haber eritrocitos nucleados en talasemia mayor por la constante regeneración de eritrocitos, hay variación amplia en el tamaño y forma de los eritrocitos.
- Electroforesis de hemoglobina.
- Al ser una anemia regenerativa se observan reticulocitos elevados.
- Índices indirectos de hemólisis elevados, los cuales son: bilirrubina indirecta, DHL y la transaminasa AST.
- También es importante realizar un Coombs para diferenciar entre una hemólisis inmune o no inmune, en el caso de las talasemias resulta negativo.

Así mismo, el ancho de distribución eritrocitaria es importante en el diagnóstico ya que mide la variación en el volumen y el tamaño de los glóbulos rojos, donde valores aumentados del ancho de distribución eritrocitaria indican que hay mayor variabilidad de formas y tamaños de los glóbulos rojos, que es característico de la deficiencia de hierro. En la talasemia los glóbulos rojos siempre son microcíticos e hipocrómicos por lo que no hay variabilidad y el resultado es normal.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con el compartimiento funcional del hierro, y el estándar de oro para la ferropenia es la ferritina sérica, misma no se debe cuantificar si existe un proceso infeccioso o inflamatorio, porque la ferritina es un recuento de fase aguda que se eleva en un proceso inflamatorio y puede dar falsos negativos.

→ Tratamiento

- Esplenectomía.
- Transfusión.
- Ácido fólico.
- Prevenir sobrecarga de hierro.
- Prevenir el riesgo de hepatitis B y C.
- Trasplante de células hematopoyéticas.



## Pandemia coronavirus 2020 y sus implicaciones actuales a través de una perspectiva epidemiológica



Fecha: 25 de julio de 2020.

**Entrevistador:** Karem Galindo Córdova, estudiante de 9no semestre de medicina de la Universidad de Sonora, presidenta del Comité Académico y directora del comité Editorial Estudiantil de REMUS.

**Entrevistado:** Dr. Gerardo Álvarez Hernández, director general de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades, médico epidemiólogo y maestro del Departamento de Medicina de la Universidad de Sonora.

### INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 fue notificada por primera vez la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, y fue declarada una pandemia mundial por la Organización Mundial

de la Salud el 11 de marzo de 2020, representando la emergencia pública más importante del siglo XXI. A la fecha la situación global sigue siendo crítica.

En esta entrevista nos enfocaremos en las implicaciones actuales que ha tenido la pandemia específicamente en el estado de Sonora. Nos dirigimos al Doctor Gerardo Álvarez Hernández, médico epidemiólogo y director general de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades, quien actualmente ocupa el puesto de vocero oficial de la Secretaría de Salud Pública sobre la situación del COVID-19 en Sonora. A tomar en cuenta que esta entrevista se realizó el sábado 25 de julio de 2020.

- **Karem Galindo:** Doctor, nos gustaría saber de manera general ¿cómo se está comportando la pandemia en México a diferencia del resto del mundo? y ¿cómo se está comportando en Sonora con relación al resto del país?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** En un panorama global se sabe que México es uno de los países con mayor carga de morbilidad y mortalidad. A la fecha ocupa el 6to lugar mundial en volumen de casos de COVID-19, es el 2do país en Latinoamérica y el 3ro en todo el continente americano (solamente detrás de EUA y Brasil) con el mayor volumen de casos. Otro factor importante y preocupante es que México ha ascendido de manera vertiginosa en cuanto a las defunciones ocupando el 4to lugar mundial en el volumen de muertes. Mientras que en el mundo la tasa de letalidad es de 4,6, en México por el momento es de 11,3. Todo esto nos evidencia un comportamiento más duro en nuestro país a comparación de otros.

Con lo que respecta a Sonora en relación con el resto del país, comenzó con una velocidad de contagios muy baja, esto porque se siguieron las recomendaciones de forma correcta, como lo es el no salir de casa y la restricción de la movilidad, sin embargo, a partir de mediados de mayo el crecimiento de la epidemia ha sido exponencial. Actualmente nos ubicamos en el 3er lugar nacional en el número de casos, somos el 7mo lugar nacional en defunciones y la letalidad es de 9,6. Por el momento somos el estado con más volumen de casos en todo el noroeste del país. Debemos de tomar en cuenta que en el Estado se buscan de forma intencionada los casos, se registran de la forma más rigurosa posible y se han hecho más pruebas de PCR (cerca de 900 pruebas por cada 100 mil habitantes) que en muchos estados del país, incluso estados que se encuentran en una mejor situación económica que Sonora. En este momento la velocidad de la pandemia en Sonora es muy acelerada y hay un creciente número de municipios teniendo casos, es decir hay una dispersión geográfica del evento.

- ♦ **Karem Galindo:** Acerca del número de defunciones en nuestra entidad, ¿cómo se compara éste con el de otros estados de la República?, y ¿qué características de nuestra población influyeron en la curva de defunciones para que se comportara así?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Como ya mencioné en la respuesta anterior, Sonora es el 7mo lugar nacional en número de defunciones y tiene una letalidad de 9,6 actualmente. Las características de la población sonorenses influyeron sustancialmente en el comportamiento de la curva de defunciones. Sonora tiene un reto muy grande por su elevada prevalencia de padecimientos crónicos no transmisibles, particularmente: sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. La prevalencia de los padecimientos anteriormente mencionados es superior a la media de nuestro país y son los factores que más se asocian a la mortalidad de COVID-19. Otro factor que es importante considerar es a las personas mayores de 60 años, pues son más vulnerables a los efectos de la enfermedad. Sonora tiene una población creciente de la tercera edad; hoy los grupos adultos son los que representan una mayor proporción en la población. Si en Sonora no se cambian los hábitos en relación con la alimentación y la actividad física, cualquier epidemia que se presente en el futuro tendrá el mismo efecto. Somos una población con muchos factores de riesgos subyacentes y con una prevalencia muy elevada de enfermedades crónicas no transmisibles; por lo tanto, somos una población muy frágil a padecimientos infecciosos. Este efecto también se observó con la influenza.

- ♦ **Karem Galindo:** De acuerdo con los modelos epidemiológicos en nuestra entidad, ¿cuándo se espera que empiece a disminuir la curva? De igual manera, ¿cuándo predice que se cambiará de color el semáforo en el estado? Por último, ¿de qué factores depende este cambio?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Es importante que sepamos que lo que se pronosticaba anteriormente tiene un gran volumen de incertidumbre. Para todos los expertos a nivel mundial, ha sido muy difícil esta pandemia porque su comportamiento es inédito. Existen modelos matemáticos que han hecho aproximaciones para plantear escenarios potenciales. En este sentido se pensaba que el comportamiento de esta epidemia seguiría una curva normal, es decir como una campana gaussiana con un pico único que una vez alcanzado comenzaría a descender. Lo que se ha observado a nivel mundial es que un país cierra sus actividades y disminuye la curva, posteriormente regresan a sus actividades normales y tiene rebotes. En el momento no existe la posibilidad de pronosticar con certeza qué sucederá, lo que sí se sabe es que en lugar de tener un comportamiento normal de una campana de gauss, sigue más bien una serie de olas a lo largo del tiempo, en donde existen pequeños picos que bajan y suben de acuerdo a la movilidad y el distanciamiento de la gente, en donde, entre más movilidad haya por parte de la población y menor sean adoptadas las medidas de distanciamiento, mayor será el pico de la curva. En un modelo que se realizó con personas del departamento de matemáticas de la Universidad de Sonora, se planteaba que para mediados de agosto de este año comenzaría a des-



cender de forma consistente el comportamiento de casos en Sonora, siempre y cuando la población adoptara de forma correcta las medidas de contingencia. Si las personas ignoran estas medidas los casos no van a descender hasta que haya una vacuna segura existente.

Con respecto al color del semáforo, en Sonora, éste acaba de cambiar el color de rojo a naranja; sin embargo, bajo la incertidumbre en la que nos encontramos, es probable que dentro de dos semanas vuelva a rojo. Es importante saber que el sistema del semáforo es para tratar de estimar el riesgo de transmisión y dar autorización a ciertas actividades económicas y sociales; sin embargo no es una certeza y es solo una sugerencia para poder hacer una estratificación del riesgo. Mi opinión como epidemiólogo, es que, en Sonora, donde actualmente el color cambió a naranja, realmente no estamos en naranja. Todos los días hay más de 300 casos en el estado, las defunciones continúan aumentando, los hospitales están llenos y la tasa de positivos sigue creciendo; de manera que aún no hay evidencia para decir que estamos en color naranja. Los factores que hacen que este semáforo cambie de color son básicamente los siguientes indicadores: número de contagios semanales, proporción de ocupación hospitalaria, proporción de casos críticos y la tasa de positividad. Basado en estos indicadores se establece la semaforización.

- ♦ **Karem Galindo:** ¿Cuál cree que sea la causa de la falta de cooperación de la población general con respecto a las medidas de precaución y prevención durante el tiempo transcurrido en esta pandemia?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Existen factores muy complejos para poder dar una respuesta definitiva a esta pregunta. En general, la falta de cooperación que se ha observado es de manera global. Todas las sociedades del mundo se han demostrado, en mayor o menor medida, renuentes a las medidas de contingencia sanitaria.

Las medidas de contingencia sanitarias más comunes son las siguientes: distanciamiento social, aislamiento y cuarentena de pacientes sospechosos a COVID-19 y sus contactos, el cierre de la actividad económica (que con ello se disminuye la movilidad), y recientemente se ha agregado el uso de cubrebocas. Estas medidas han desafiado a las sociedades. Por una parte existe resistencia para disciplinarse ante lo que un agente externo recomienda, en este caso el gobierno, y, por otro lado, se rechaza la evidencia científica. Además, se ha encontrado eco en personas que han desinformado, ya que esta pandemia se ha complicado por un hecho que es la “infodemia”, es decir, la desinformación que se hace a través de redes sociales. Este factor no sucedía antes, y es muy importante, pues tienen la capacidad de cambiar el pensamiento colectivo.

Lo mencionado anteriormente ha hecho que las sociedades del mundo hayan desafiado las recomendaciones. Como consecuencia hay una mezcla muy compleja de factores que polarizan a la sociedad. Existe toda una serie de determinantes distales a la salud, más la desinformación, que provocan que las personas no quieran adoptar las medidas de contingencia sanitaria. No existe una respuesta única para contestar esta pregunta, pero definitivamente influyen factores culturales, presiones tanto económicas como políticas y el factor de la desinformación.

- ♦ **Karem Galindo:** Se ha propuesto en diferentes medios que una alta tasa de infección entre la población (del 85 %) podría frenar la pandemia. ¿Qué inconvenientes tendría esta “estrategia de inmunidad” en nuestro país?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Esta es una propuesta muy interesante, no solo en nuestro país, si no en el mundo, ya que esta estrategia se pensó y se utilizó en modelos de otros padecimientos muy diferentes a COVID-19. Los últimos estudios que se han realizado sobre la seroprevalencia en muestras y



en diversas ciudades del mundo, tales como: Nueva York, Los Ángeles, Ginebra, Holanda, París, etc., han buscado la proporción de personas que tienen anticuerpos, pues existe una teoría que dice que, si el 85% de la población tiene inmunidad efectiva, evidentemente no hay forma de que ocurra una epidemia ya que se genera la inmunidad de masa. Sin embargo, este escenario está muy lejos de alcanzarse. Los estudios de seroprevalencia actuales han encontrado que no más del 10% de la población tiene anticuerpos. Esto quiere decir que la epidemia de SARS-COV-2 está apenas en su comienzo. Para que el 85% de la población tenga anticuerpos, que es el volumen adecuado para que haya inmunidad de masa, se requiere que pase una cantidad de tiempo muy considerable, y además de que haya una mayor tasa de exposición entre los humanos, es decir, que fuera mucho más grande la epidemia, que hubiera muchos más enfermos y por consecuencia más defunciones.

En términos generales estamos al inicio de la epidemia, por lo tanto, no es una buena estrategia en el contexto actual. Otro factor muy importante es que actualmente la evidencia científica nos indica que la inmunidad con anticuerpos IgG es transitoria, dura alrededor de 12 semanas. Esto nos habla de que, así como ocurre con otros agentes infecciosos respiratorios, no se genera inmunidad permanente, solamente de manera temporal.

- ♦ **Karem Galindo:** Con respecto al tema de las pruebas rápidas, se ha generado mucha incertidumbre acerca de los resultados que se obtienen de éstas. ¿Cuál es su opinión ante su uso para la población en general?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Las pruebas rápidas tienen el propósito de tamizar, son apenas un cernidor para detectar a un grupo de personas que se expusieron al virus, y que al exponerse crearon anticuerpos; es decir, estas pruebas son capaces de detectar inmunoglobulinas, específicamente IgM e IgG. Es importante señalar que su propósito no es el de confirmar casos y realizar un diagnóstico, ya que su especificidad y sensibilidad son muy bajas. Las pruebas rápidas solamente nos hablan de la probabilidad de que una persona ya ha estado expuesta al virus y así el médico pueda valorar bajo su criterio si es necesario realizarse la prueba confirmatoria, que se hace bajo la detección del RNA del virus mediante biología molecular con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa también conocida como “PCR”.

Es incorrecto pensar que un país es mejor que otro por realizar un mayor número de pruebas rápidas, ya que se tiene que tomar en cuenta que la especificidad y sensibilidad de estas pruebas solo han sido evaluadas a nivel experimental y no a nivel poblacional, esto nos indica que la probabilidad de falsos positivos y falsos negativos es alta. Lo más preocupante sucede en los casos donde hay falsos negativos, pues estas personas pueden encontrarse en la etapa transmisora de la enfermedad y al seguir con sus actividades normales ponen en riesgo a las personas que estén en contacto con ellas. En conclusión las pruebas rápidas son un buen método para tamizar, pero no para confirmar casos de COVID-19.

- ♦ **Karem Galindo:** Como bien sabemos, a nivel mundial existe una carrera por encontrar una vacuna frente al covid-19. ¿Cree que exista una vacuna antes de los 18 meses pensados?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Actualmente tenemos que los ensayos de vacunas se están realizando de manera impresionante en el mundo con una urgencia por obtener resultados inmediatos, lo cual, a su vez, desde el punto de vista científico, genera muchas dudas, pues nunca se ha probado en tan poco tiempo una vacuna.

Un ensayo vacunal se realiza en 18 meses, por eso es difícil pensar que tendremos una vacuna segura y eficaz antes de este tiempo. Se tiene que probar su seguridad, su beneficio, los efectos secundarios



tanto en el paciente como en su descendencia, entre otros factores. Debemos recordar que estamos ante fenómenos biológicos, no podemos apresurar este método. Los ensayos vacunales tienen cuatro diferentes etapas y cada una está estipulada por seguridad de las personas a las cuales se les aplicará. El ensayo clínico está hecho pensando en el máximo beneficio para la humanidad y es fundamental el apego al protocolo científico para obtener resultados exitosos.

- ♦ **Karem Galindo:** Se están llevando a cabo múltiples investigaciones sobre el uso de anticuerpos monoclonales, terapia con plasma de personas convalecientes, entre otros. En base a lo que se sabe actualmente de la enfermedad, ¿cree usted que los anticuerpos tendrán un papel importante como profilaxis o tratamiento de la enfermedad?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** El empleo de estas estrategias es muy promisorio. Teóricamente, habría un efecto favorable al darle a los pacientes inmunidad pasiva. En estos casos, los anticuerpos monoclonales han dado buena respuesta. Se debe tomar en cuenta que todo lo que se ha ensayado actualmente en el tratamiento, sobre todo en pacientes críticos, no se ha realizado bajo ensayos clínicos; por lo tanto, sólo existen opiniones, editoriales o resultados preliminares. Los anticuerpos monoclonales son una alternativa promisorio fundamentalmente para disminuir la endotelitis y la respuesta inflamatoria sistémica. En este momento existen ensayos clínicos grandes para poder evaluar la aplicación de estas terapias. Estos ensayos son exigentes y requieren de mucho cuidado y objetividad, y es algo que no se ha hecho prácticamente con ningún medicamento de los que se han ensayado por que se ha hecho bajo el principio de máximo beneficio y de humanidad. Lo mismo sucede con el plasma de personas convalecientes. Lamentablemente lo que se ha encontrado es que en pacientes críticos graves no parece haber cambiado los resultados primarios de interés. En algunos grupos de pacientes al utilizar plasma de personas convalecientes ha disminuido la carga viral, pero aún existen muchas preguntas por contestar, por ejemplo, en qué momento de la enfermedad es más recomendable aplicarlo y cuándo habrá realmente cambios sustanciales en los resultados más importantes, que son ventilación mecánica y muerte.

Por otro lado, el anticuerpo monoclonal tiene un costo elevado y esto hace que sea difícil que se integre como parte de una política pública, y en el caso del plasma de personas convalecientes, es sumamente riguroso el aceptar a donantes que cumplan con todos los criterios requeridos, y tampoco se podría masificar su uso, pues se requerirían cantidades impresionantes de donantes. En conclusión, puede ser útil para ciertos pacientes en ciertas condiciones, pero aún no se sabe cuáles. En el caso del plasma de personas convalecientes, tiene efectos positivos, por ejemplo, reduce la carga viral muy rápido; sin embargo, no está exento de los efectos secundarios que el receptor pueda presentar.

**Karem Galindo:** Sabemos que este virus llegó para quedarse. ¿De qué manera se abordará la situación de la capacidad de los hospitales en el futuro para poder seguir tratando tanto a los pacientes de COVID como a los pacientes de otras enfermedades?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** En este país y en el mundo en general tenemos que entender dos cosas fundamentales: primero, debemos mejorar la atención primaria y segundo, la salud pública debe tener un lugar preponderante en las sociedades.

En esta pandemia nos hemos dado cuenta de que necesitamos un sistema de salud más justo, más equitativo y con más recursos. El porcentaje del PIB que se le asigna al sector salud no es suficiente y como país debemos invertir más en salud y en general se tiene que mejorar todo el sistema de salud. Tenemos que ampliar el número de camas, capacitar a más médicos, fortalecer el volumen de enfermeros, hacer promoción de la salud, etc.



Otro factor importante es el de redireccionar la asignación de recursos hacia la atención primaria y hacia la atención médica, en donde cada uno reciba el 50% de ellos, ya que es tan importante evitar que el paciente se enferme como curarlo. Tenemos una oportunidad histórica de un experimento natural como lo es la pandemia y si seguimos igual cuando ésta acabe, quiere decir que no aprendimos nada de ella.

- ♦ **Karem Galindo:** Por último, Doctor, se han observado durante esta pandemia distintas áreas de oportunidad dentro del Sistema Nacional de Salud. ¿Cuáles cree usted que son las áreas más importantes que aplican en nuestro estado y de qué forma se está trabajando en ellas?

**R: Dr. Gerardo Álvarez:** Es fundamental ampliar y mejorar la respuesta de los centros de salud. En Sonora y en todo México, se le debe prestar más atención al médico general. Es importante que ellos estén altamente capacitados, que tengan un sueldo digno y que reciban el reconocimiento profesional que merecen, tanto por parte de la sociedad como del mismo gremio médico. Hemos visto una tendencia social de menospreciar al médico general sobre el especialista, y esto es un error, pues se requiere de médicos generales altamente capacitados para el buen funcionamiento del sistema de salud.

Con una atención primaria digna y sólida, el sistema de salud mejoraría fundamentalmente. Por ejemplo, en el caso de los pacientes diabéticos, estos estarían mejor controlados y tendrían un menor número de complicaciones o en el caso de los hospitales, estos no estarían llenos todo el tiempo como se observa actualmente. Sonora requiere cambiar su enfoque hacia la atención primaria.

De manera general, se debe incrementar la asignación presupuestal, que el PIB aumente los ingresos para el gasto en salud, que se reoriente el gasto, que se asigne más presupuesto a la atención primaria en Sonora y que haya un suficiente número de médicos generales altamente capacitados y hospitales bien equipados. La pandemia es un área de oportunidad para realmente ser mejores.

#### Colaboradoras:

- \*Fernanda Corrales Bay, estudiante de 9no semestre de medicina de la Universidad de Sonora.
- \*Diana Judith Leverda González, estudiante de 6to semestre de medicina de la Universidad de Sonora y colaboradora del Comité Editorial de REMUS.
- \*Lina María Valencia Núñez, estudiante de 9no semestre de medicina de la Universidad de Sonora.

### **Instrucciones para editorial**

Será un escrito que haga referencia al tema principal de la revista.

Reglamento del texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título de la editorial: 16
4. Tamaño de la fuente para sección curricular del autor: 10
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título del texto: Negro automático
7. Color de fuente para sección curricular del autor: Negro automático
8. Alineación del texto: Justificado
9. Interlineado: Múltiple en 1.08
10. Uso de negritas: Sólo en nombre del autor de la editorial
11. Uso de cursiva: Sólo en nombre de la editorial
12. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo del texto con sangría francesa
13. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
14. Número de columnas: 1
15. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
16. Uso de viñetas, numeración y lista multinivel: Están permitidas siempre y cuando faciliten la lectura del texto y sean usadas en solo parte del texto.

La foto que acompaña al texto de la editorial debe de pertenecer al autor de esta y debe mostrarse su cara para poder reconocerlo. Dicha foto no debe de interferir con el texto de la editorial y debajo de esta debe de venir el texto curricular del autor.

### **Instrucciones para artículo original de investigación**

Se hace referencia a todo aquel que hace aportación al conocimiento vigente o innovación en el ámbito científico.

Deberán de seguir la siguiente estructura del artículo:

1. Título: Máximo 15 palabras y debe hacer referencia a la información del trabajo.
2. Autores: Nombre, inicial del segundo nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos en orden de importancia para la realización del artículo (autor 1 = 1 asterisco, autor 2 = 2 asteriscos, etcétera) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado.



1. Resumen en español: Máximo de 250 palabras, que incluya referencias a antecedentes, objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
2. Resumen en inglés: Máximo de 250 palabras, que incluya referencia a antecedentes, objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
3. Palabras claves: Se definen de 3 a 5 palabras y se acomodan debajo del resumen.
4. Introducción: Incluir los antecedentes directos, el planteamiento del problema y el propósito del estudio en una redacción concisa y sustentada en la bibliografía.
5. Materiales y Métodos: Incluir fuentes de datos (por ejemplo bases de datos bibliográficas), estrategias de búsqueda, criterios de selección (inclusión y exclusión) y métodos estadísticos.
6. Resultados: Se describirán los resultados que se relacionen con el objetivo del trabajo, acompañados de las figuras o tablas que sean estrictamente necesarias. Si se utilizan estadísticas para describir resultados estas deberán ser significativas.
7. Discusión: Se analizan similitudes y discrepancias de los resultados obtenidos basados en los objetivos e hipótesis planteadas. Una vez finalizado, se señalarán limitantes identificadas del estudio y las perspectivas a futuro que se plantean con sus resultados.
8. Conclusiones: Se destacarán los puntos clave de los resultados de la investigación en una sección breve. Incluir: implicaciones de los hallazgos, interpretaciones de lo autores e identificación de preguntas no resueltas.
9. Agradecimientos: Se describirán agradecimientos a personas e instituciones estrictamente necesarias, así como financiamientos utilizados. Antes de mencionar el nombre de cualquier persona se debe tener el permiso de la persona y además se recomienda mostrarle esta sección del artículo antes de ser publicado.
10. Referencias: Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden
11. que aparecen señalados por primera vez en el texto. Si alguna cita excede de 6 autores, se incluyen únicamente los 6 primeros autores del trabajo seguido de et al; después del 6to autor. En caso de ser menos de 6, se incluyen todos. El estilo de referencia será en formato Vancouver.
12. Tablas: máximo 3, a doble espacio, numeradas en forma consecutiva y con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto. Deben contener títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas añadidas, incluir notas explicativas al pie. Solo tablas en español.
13. Figuras: máximo 3, tomar en cuenta la calidad, trazados y dibujos deben ser generados con programas gráficos de alta resolución. Los pies de figuras se escribirán con doble espacio y deben contener la información necesaria en el idioma español para interpretar correctamente la figura sin tener que recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original, en caso contrario citar referencia de origen y obtener previamente el permiso del autor. En las figuras no se deben de repetir datos ya descritos en el texto. Las fotografías de objetos deben de incluir una regla para calibrar medidas de referencia y en caso de ser microfotografías es necesario incluir ampliación microscópica. En caso de corresponder a pacientes, no deben aparecer nombre, cara ni datos personales del paciente, tanto en fotografías como figuras.



Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de la sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Negro automático
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En la palabra “Resumen” (define el principio de la sección de resumen), “Palabras clave” (define el principio de la sección de palabras clave), “Introducción” (define el principio de la sección de introducción), “Materiales y Métodos” (define el principio de la sección de materiales y métodos), “Resultados” (define el principio de la sección de resultados), “Discusión” (define el principio de la sección de discusión), “Conclusión” (define el principio de la sección de conclusión), “Agradecimientos” (define el principio de la sección de agradecimientos), “Referencias” (define el principio de la sección de referencias), “Tabla #.#: nombre de la tabla” (define la nomenclatura de la tabla) y “Figura #.#: nombre de la figura” (define la nomenclatura de la tabla).
10. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores y cuerpo de palabras clave.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 2 (las tablas pueden o no respetar la doble columna)
14. Márgenes de página: Normal (Sup. 2.5cm, Inf. 2.5cm, Izq. 3cm y Der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente. Los resúmenes se acomodan uno al lado del otro debajo de los autores en el artículo.

### **Instrucciones para artículo original de revisión**

Será sobre un tema de actualidad y relevancia médica, que aporten experiencias propias del autor y su grupo de trabajo, defina y clarifique un problema de salud; debe haber aportaciones útiles, resaltar la perspectiva en el campo del conocimiento y realizar propuestas relevantes sobre el tema. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área que se revisa y deberá anexar una lista bibliográfica de sus contribuciones en el tópico.

Deberá de seguir la siguiente estructura del artículo:



1. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor, aunque se recomiendan las siguientes secciones base para el caso de la revisión de una enfermedad (todas estas secciones deben de ir relacionado con la perspectiva de su trabajo en cuanto al tema a tratar):
  - Para la revisión de una enfermedad: definición, epidemiología (mundial, nacional y local) y factores de riesgo, fisiopatología, patogénesis, cuadro clínico, estudios diagnósticos, tratamiento, pronóstico, conclusión y bibliografía.
2. Título: Máximo 15 palabras, que haga referencia a la información del trabajo
3. Autores: Nombre, inicial del segundo nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos en orden de importancia para la realización del artículo (autor 1= 1 asterisco, autor 2= 2 asteriscos, etc.) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado.
4. Resumen en español: Máximo 250 palabras con un estilo libre de redacción (sin necesidad de incluir una parte de cada sección del artículo).
5. Resumen en inglés: Máximo 250 palabras con un estilo libre de redacción (sin necesidad de incluir una parte de cada sección del artículo).
6. Palabras clave: Se definen de 3 a 5 palabras y se acomodan debajo del resumen.
7. Tablas: Máximo de 2, numeradas en forma consecutiva y con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto. Deben contener títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas añadidas, incluir notas explicativas al pie. Solo tablas en español.
8. Figuras: Máximo de 2, tomar en cuenta la calidad, trazados y dibujos deben ser generados con programas gráficos de alta resolución. Los pies de figuras se escribirán con doble espacio y deben contener la información necesaria en el idioma español para interpretar correctamente la figura sin tener que recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original, en caso contrario citar referencia de origen y obtener previamente el permiso del autor. En las figuras no se deben de repetir datos ya descritos en el texto. Las fotografías de objetos deben de incluir una regla para calibrar medidas de referencia y en caso de ser microfotografías es necesario incluir ampliación microscópica. En caso de corresponder a pacientes, no deben aparecer nombre, cara ni datos personales del paciente, tanto en fotografías como figuras.
9. Referencias: Se indicarán con número arábigos en forma consecutiva y en el orden que aparecen señalados por primera vez en el texto. Si alguna cita excede de 6 autores, se incluyen únicamente los 6 primeros autores del trabajo seguido de et al; después del 6to autor. En caso de ser menos de 6, se incluyen todos. El estilo de referencia será en formato Vancouver. Se recomienda un número mínimo de bibliografías citadas entre 40 a 60 con una antigüedad de publicación de no más de 5 años en más del 75% de ellas.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12



1. Tamaño de fuente para título principal: 18
2. Tamaño de fuente para título de la sección: 14
3. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
  - Para la revisión de una enfermedad: definición, epidemiología (mundial, nacional y local) y factores de riesgo, fisiopatología, patogénesis, cuadro clínico, estudios diagnósticos, tratamiento, pronóstico, conclusión y bibliografía.
4. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
5. Alineación del texto: Justificado
6. Interlineado: Múltiple en 1.08
7. Uso de negritas: En la palabra que inicia la sección (ej. “Epidemiología”, “Cuadro Clínico”, “Métodos diagnósticos” ...), “Palabras Clave” (define el principio de la sección de palabras clave), “Conclusión” (define el inicio de la sección de conclusión), “Agradecimientos” (define el principio de la sección de agradecimientos), “Referencias” (define el principio de la sección de referencias), “Tabla #.#: nombre de la tabla” (define la nomenclatura de la tabla) y “Figura #.#: nombre de la figura” (define la nomenclatura de la tabla).
8. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores y cuerpo de palabras clave.
9. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
10. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
11. Número de columnas: 2 (las tablas pueden o no respetar la doble columna)
12. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
13. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente. Los resúmenes se acomodan uno al lado del otro debajo de los autores en el artículo.

### **Instrucciones para informes de conferencia**

Abarcará los datos más relevantes de cada ponencia de un determinado congreso o seminario.

Deberá de seguir la siguiente estructura los resúmenes de congreso que provengan de trabajos de investigación original:

1. Título: Máximo 15 palabras; claro y específico. No se aceptan siglas ni abreviaturas. Al lado del nombre de la plática debe de venir el nombre oficial del congreso en el cual se presentó.
2. Autores: Nombre, inicial del segundo nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos en orden de importancia para la realización del artículo (autor 1= 1 asterisco, autor 2= 2 asteriscos, etc.) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel



que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado. Todos los autores deben de dar su acreditación del resumen escrito a través de un manifiesto escrito y firmado.

3. Fecha: Se debe incluir la fecha en la cual se dio la ponencia de donde proviene este resumen.
4. Resumen en español: Límite de 250 palabras; deberá de transmitir la esencia del trabajo con claridad y de manera atractiva.
5. Introducción: Se debe responder a las preguntas: ¿Qué se sabe? o ¿Por qué? Se deben resumir, preferiblemente en una frase, los conocimientos actuales o el estado de la cuestión específicamente relacionado con el trabajo presentado.
6. Objetivo: Es el objetivo más fundamental de la investigación, de preferencia incluir el más relevante, aunque la investigación original tenga más de 1.
7. Materiales y Métodos: Se debe responder a la pregunta ¿qué se ha hecho y cómo?. La descripción de la metodología debe ser concisa y omitir muchos de los detalles. No obstante, en unas cuantas frases cortas se deben de plasmar el diseño del estudio, el emplazamiento, la muestra de pacientes y las variables analizadas. Debe de incluir elementos importantes como: tipo de diseño epidemiológico, algún criterio de inclusión o exclusión muy relevante para el estudio, las variables estudiadas más importantes.
8. Resultados: Principales hallazgos que respondan la pregunta formulada. Puede incluirse una tabla o figura únicamente cuando esto haga más clara la presentación que el texto solo (hay congresos que no permiten tablas o figuras). Expresar claramente las unidades. Utilizar los datos estadísticos apropiados (medias, desviación estándar, medianas, porcentaje, intervalos de confianza, significación estadística, etc.).
9. Conclusión: Breve explicación de por qué los resultados son importantes y cuál es el significado de estos. Deben estar basadas en los resultados presentados.
10. Deberá de seguir la siguiente estructura los resúmenes de congreso que provengan de un trabajo científico que no sea investigación original:
11. Título: máximo 15 palabras; claro y específico. No se aceptan siglas ni abreviaturas. Al lado del nombre de la plática debe de venir el nombre oficial del congreso en el cual se presentó.
12. Autores: Nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. Debe limitarse a un máximo de 6 autores, sólo aquellos que han realizado el estudio, ya sea como responsables del diseño, recogida de datos, análisis de resultados y/o redacción. El autor que presente el trabajo (el ponente) debe aparecer en primer lugar. Ordenados por su mayor contribución al trabajo. Todos los autores deben de dar su acreditación del resumen escrito a través de un manifiesto escrito y firmado.
13. Fecha: Se debe incluir la fecha en la cual se dio la ponencia de donde proviene este resumen.
14. Las secciones siguientes serán definidas según la estructura de la ponencia y deberán ser escritas de una manera breve y concisa, destacando los puntos más importantes.
15. Conclusión: Independientemente de que la estructura de la ponencia la incluya se deberá desarrollar una conclusión propia que logre, de forma breve, dar el mensaje más relevante de la plática y darle a este su justo significado dentro del contexto científico.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de la sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En la palabra “Resumen” (define el principio de la sección de resumen), “Introducción” (define el principio de la sección de introducción), “Materiales y Métodos” (define el principio de la sección de materiales y métodos), “Resultados” (define el principio de la sección de resultados), “Discusión” (define el principio de la sección de discusión), “Conclusión” (define el principio de la sección de conclusión), en la palabra que inicia la sección (ej. “Epidemiología”, “Cuadro Clínico”, “Métodos diagnósticos” ...) y “Tabla: nombre de la tabla” (define la nomenclatura de la tabla).
10. Uso de cursiva: para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores y fecha.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 1
14. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente.

### **Instrucciones para entrevistas con profesionales**

Deberá de seguir la siguiente estructura:

1. Se utilizará un escrito a manera de guión con la fórmula “pregunta-respuesta”.
2. La primera sección de la entrevista incluirá un párrafo introductorio con los datos del entrevistado y lugar donde la entrevista se llevó a cabo.
3. Las preguntas y respuestas deberán de seguir un orden lógico de comprensión más que respetar el orden cronológico en el cual las preguntas se hicieron.
4. Se deberán transcribir al tal cual fue la pregunta y la respuesta, no es válido en la transcripción la interpretación o el parafraseo.
5. Título: Máximo de 3 renglones. Puede venir originado de las habilidades, características, situación social/económica/política/laboral del entrevistado, directamente de una frase que haya mencionado



durante la entrevista y que esta ayude a dar una idea del contenido.

6. Entrevistado: Se escribirá debajo del título y antes de la entrada y debe de incluir: grado de estudios, nombre completo (uniendo ambos apellidos con un guión) y puesto que desempeña (si tiene más de 1 trabajo, se elegirá el puesto que tiene relación con el contenido de la entrevista).
7. Entrada: Será una breve introducción de la persona entrevistada pudiendo incluir los datos del entrevistado y el lugar donde se llevó a cabo la entrevista.
8. Cuerpo de la entrevista: Se utilizará un formato “pregunta-respuesta” en donde la primera pregunta y la primera respuesta serán identificadas con una viñeta (la del entrevistador y el entrevistado deben de ser distintas) y el nombre del entrevistador (ej. – “Nombre del entrevistador”: “Pregunta”) y entrevistado (ej. \* “Nombre del entrevistado”: “Respuesta”), respectivamente; después de esa primera ocasión se dejara de escribir el nombre del entrevistador y el nombre del entrevistado, para que preguntas y respuestas sean identificadas solamente con la viñeta designada en esa primera ocasión. Dentro del cuerpo se pueden incluir títulos de sección en caso de que la entrevista abarque distintos temas y estos ayuden a una secuencia más lógica de las preguntas; estos títulos de sección pueden ser acompañados posteriormente con una entrada secundaria (usarlos con discreción).
9. Fin de la entrevista: Se concluirá la transcripción de la entrevista con una pregunta que incluya una respuesta contundente y que de preferencia de cierre lógico a la secuencia de la entrevista. Después de transcribir la última palabra de la respuesta a esa pregunta la sección de cuerpo de la entrevista estará terminada.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Color de fuente para última respuesta de la entrevista: Dependiente la paleta de colores utilizada por el equipo de diseño en la actual edición.
8. Alineación del texto: Justificado
9. Acomodo de las preguntas y respuestas: La pregunta irá arriba de la respuesta y estas irán previamente identificadas de acuerdo con lo especificado anteriormente.
10. Interlineado: Variable
11. Uso de negritas: En los títulos de sección y en la última respuesta de la entrevista.
12. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores.
13. Uso de sangría: No se permite
14. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
15. Número de columnas: 1



16. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
17. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente. Los resúmenes se acomodan uno al lado del otro debajo de los autores en el artículo.

### **Instrucciones para caso clínico**

El objetivo del caso clínico es contribuir al conocimiento médico en donde se presenten aspectos nuevos e instructivos de una enfermedad determinada. Estos deben de cumplir con algunos de los siguientes objetivos:

- Presentación de un caso perteneciente a una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Demostrar la aplicación del método clínico en la investigación científica de la salud.
- Explicación de la fisiopatología de la enfermedad y su relación con los signos y síntomas.
- En caso de que exista, demostrar la relación que puede tener el caso clínico con enfermedades no descritas dentro de él.
- Describir las complicaciones que pueden generar el tratamiento o los fármaco utilizados para dicha enfermedad.
- Señalar un ejemplo de algún método novedoso para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad.
- Describir los aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo o prevención del problema o enfermedad.
- Discutir la evaluación de los costos de un mal enfoque diagnóstico o terapéutico contra un enfoque correcto de estos.
- Ilustrar síndromes no conocidos o de baja prevalencia.

Deberá de seguir la siguiente estructura del artículo:

1. Título: Máximo 15 palabras, que sea claro, específico, sencillo, impactante y llamativo.
2. Autores: Nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos (autor 1= 1 asterisco, autor 2= 2 asteriscos, etc.) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado.
3. Resumen en español: Máximo de 250 palabras, que describa los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado.
4. Palabras claves: Se definen de 3 a 5 palabras y se acomodan debajo del resumen.
5. Introducción: Deberá dar una idea específica del tema, debe estar sustentada con argumentos (epidemiológicos y/o clínicos) por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos similares, destacando la gravedad, dificultad para su reconocimiento, forma de presentación. Se debe incluir no más de 10 artículos como referencias dentro de esta sección.



6. Presentación del caso: Descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Se incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los datos importantes sobre la exploración física, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento, y el desenlace (mejoría, falta de respuesta, o muerte). En caso de usar pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Se debe narrar el proceso para llegar al diagnóstico. Al mencionar los medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis usadas. Para proteger la confidencialidad del paciente se omite el nombre, y el número de historia clínica, si se publica una foto ilustrativa del caso se protege su identificación, y se hace con autorización escrita del paciente o de su familia.

Para aquellos artículos que incluyen una serie de casos estudiados se pueden presentar de la siguiente manera:

- Se puede ampliar el primer caso (y el más representativo) aclarando en los demás las diferencias más importantes que existen entre ellos y el primer caso.
- Se pueden presentar todos los casos de manera resumida.

Sin importar que opción se prefiera se debe emplear un cuadro comparativo (a manera de resumen) donde se muestran los datos sobresalientes de todos los casos.

7. Discusión: Se hará un recuento de los hallazgos principales del caso clínico destacando sus particularidades o contrastes, comparándolo con lo ya escrito. Se debe sustentar el diagnóstico con evidencia clínica y de laboratorio; se debe hablar de las limitaciones de las evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con lo ya escrito, sus semejanzas y sus diferencias. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales, se enfatiza lo relevante y cuál es su aportación científica. No se deben hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.
8. Conclusiones: Al menos una conclusión donde se resalte alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. Incluye los comentarios de la solución del caso reseñando sus particularidades científicas, su novedad o cómo se manejó la incertidumbre. Sirve para clarificar aspectos discutibles. Por su finalidad educativa debemos tener una enseñanza que se proyecte en el futuro por medio de recomendaciones para el manejo de pacientes similares o las líneas de investigación que podrían originarse a propósito del caso.
9. Referencias: Se indicarán con número arábigos en forma consecutiva y en el orden que aparecen señalados por primera vez en el texto. Si alguna cita excede de 6 autores, se incluyen únicamente los 6 primeros autores del trabajo seguido de et al; después del 6to autor. En caso de ser menos de 6, se incluyen todos. El estilo de referencia será en formato Vancouver.
10. Tablas: A doble espacio, numeradas en forma consecutiva y con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto. Deben contener títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas añadidas, incluir notas explicativas al pie. Solo tablas en español.
11. Figuras: Tomar en cuenta la calidad, trazados y dibujos deben ser generados con programas gráficos de alta resolución. Los pies de figuras se escribirán con doble espacio y deben contener la información necesaria en el idioma español para interpretar correctamente la figura sin tener que recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original, en caso contrario citar referencia de origen y obtener previamente el permiso del autor. En las figuras no se deben repetir datos ya descritos en el texto. Las fotografías de objetos deben de incluir una regla para calibrar medidas de referencia y en caso de ser microfotografías es necesario incluir ampliación microscópica. En caso de corresponder a pa-



cientes, no deben aparecer nombre, cara ni datos personales del paciente, tanto en fotografías como figuras.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En los títulos de sección
10. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 2 (las tablas pueden o no respetar la doble columna)
14. Márgenes de página: Normal (Sup. 2.5cm, Inf. 2.5cm, Izq. 3cm y Der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente.



Correo general: revistaestudiantildemedicina@gmail.com

Correo presidente del Comité Editorial Estudiantil: karemgalc7@gmail.com

Facebook @UNISON.SEM

Twitter @SEMUNISON19

Página oficial <https://sem.unison.mx/>

### Agradecimiento;

Damos las gracias a todas las personas involucradas en este proyecto, desde alumnos hasta maestros, que han dedicado de su valioso tiempo para hacer esto posible. Un especial agradecimiento a Ana Bolena Campa Navarro y al Comité de Diseño por su esfuerzo para mejorar edición tras edición la revista.





CUPO LIMITADO

SEMINARIO VIRTUAL DE  
**GENÉTICA**  
**2020**

**NOVIEMBRE**

**DIRIGIDO A ALUMNOS DE MEDICINA  
UNISON, UVM, Y UDS**

**PRÓXIMAMENTE MÁS INFORMACIÓN**





# semana del **arte** en medicina

COMING SOON...

**NOVIEMBRE 2020**





---

AGOSTO 2020

---