

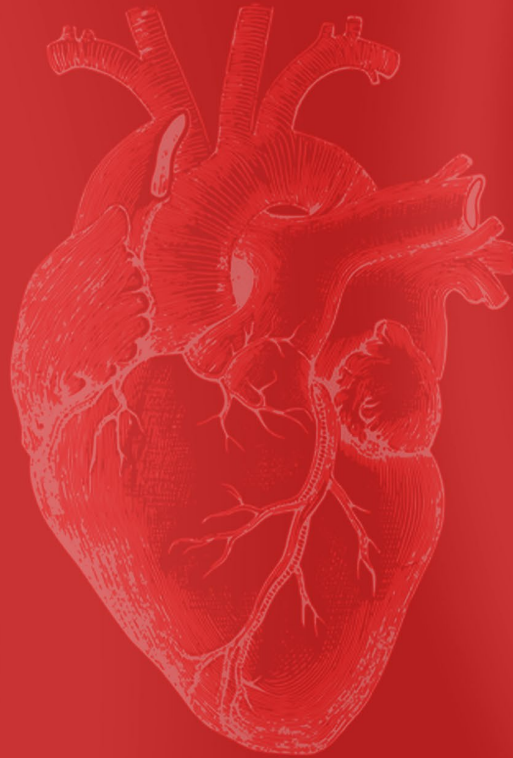
MEDICINA

— UFM —

Abordaje terapéutico para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral

Actitud, conocimiento y práctica preventiva de la tuberculosis en estudiantes de medicina

Neuromonitorización rutinaria como herramienta para guiar la extensión de la resección glandular en cirugía tiroidea



VOLUMEN 2

Tercera Época No. 1

Enero - Junio 2024



ADMINISTRACIÓN Y EDICIÓN

Dr. Federico Alfaro Arellano

Decano
Facultad de Medicina

Dr. Manuel Ramírez Zea

Director del Departamento de Investigación
Facultad de Medicina

Dr. Jorge Tulio Rodríguez

Editor en Jefe
Revista de la Facultad de Medicina

Dr. Juan Pablo Cóbar Ligorria

Editor ejecutivo
Revista de la Facultad de Medicina

Lcda. Regina de De la Vega

Editora asociada
Revista de la Facultad de Medicina

Lcda. Mayra Franke

Editora de redacción y forma
Revista de la Facultad de Medicina

Lic. Diego Díaz

Diseño Gráfico
Departamento de Publicaciones UFM

Ing. Gerson García

Sub Director
UFM Labs

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Marco Antonio Peñalongo**Dr. Juan Emmanuel Guevara****Dra. Annabella Alfaro****Dra. Delia K. Porras****Dr. Danilo Torselli****Dr. Carlos R. Cordón**

ÍNDICE

EDITORIAL

- 4**..... **Interacción medicamentosa**

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

- 8**..... **Abordaje terapéutico para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral**

Therapeutic Approach for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity

- 20** **Actitud, conocimiento y práctica preventiva de la tuberculosis en estudiantes de medicina**

Attitude, knowledge, and preventive practice of tuberculosis in medical students

- 35** **Neuromonitorización rutinaria como herramienta para guiar la extensión de la resección glandular en cirugía tiroidea**

Routine neuromonitoring as a tool to guide the extent of glandular resection in thyroid surgery

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 46** **Nefritis Lúpica: Una Revisión Sistemática de su Manejo**

Lupus Nephritis: A Systematic Review of Management

REPORTE DE CASOS

- 68** **Neumonía adquirida en la comunidad con patrón atípico y síncope recurrentes: Un reporte de caso.**

Community-acquired pneumonia with atypical presentation and recurrent syncope: A Case Report

Interacción medicamentosa

EDITORIAL

El 19 de noviembre de 1975, por invitación nuestra, el Dr. Kenneth L. Melmon, en ese entonces, jefe de la División de Farmacología Clínica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), presentó la Conferencia Inaugural del XXVI Congreso Nacional de Medicina: “Interacción de Drogas”. Fue un éxito rotundo, que generó muchas preguntas e inquietudes. El tema fue de interés general, pues abarcó a todas las especialidades. Fue uno de los primeros detonantes de alerta para los médicos nacionales. Fue el inicio de una labor intensa para orientar el buen uso de medicamentos y evitar, o por lo menos disminuir, y reconocer las reacciones adversas, debido a interacciones por drogas.

En 1979 publicamos un editorial con el título de “Interacción Medicamentosa” en la Revista del Colegio Médico. ⁽¹⁾ El propósito fue continuar con la diseminación de conceptos importantes en el quehacer médico, en lo que respecta al uso de medicamentos. A continuación, un extracto de dicho editorial, que, en mi opinión, aún tiene prestancia después de 45 años:

“Este tópico es de relevancia debido al número cada vez mayor de medicamentos y al número también creciente de pacientes a quienes se les administra más de un medicamento. La polifarmacia se ha impuesto y el médico es, en gran parte, responsable de ello; hemos desarrollado reflejos condicionados para prescribir, sin analizar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y la acción farmacológica del medicamento a administrar. Así también, hemos cedido ante la presión del paciente que espera siempre la prescripción después de la consulta. Es tiempo que el médico reclame su lugar, no como dispensador de medicamentos, sino como el individuo mejor capacitado para interpretar, diagnosticar y resolver los problemas de los pacientes que lo consultan.

Naturalmente, en ocasiones, esto necesitará del uso de algún procedimiento o medicamento, que, utilizado de forma juiciosa, podrá dar resultados predecibles. Desafortunadamente, esto pocas veces sucede. Por el contrario, las recetas llegan en ocasiones a desarrollar, reacciones en cadena, siendo un hecho frecuente la prescripción de algún medicamento para contrarrestar los efectos secundarios que ha producido otro. Usualmente, no se omite el medicamento causante del efecto indeseable, sino que se busca otro para contrarrestarlos. El concepto de usar antidotos es muy prevalente”.

El espectro de las interacciones medicamentosas varía desde interacciones clínicamente irrelevantes, hasta interacciones benéficas, interacciones aditivas y/o sinérgicas, a interacciones con efectos adversos serios. Las categorías pueden deberse a interacciones droga/droga, droga/alimentos o droga/suplementos/hierbas. En tal sentido, la documentación tiene que ser exhaustiva, que conlleve un interrogatorio detallado, puesto que usualmente los pacientes no reportan el uso de medicamentos de compra libre, mucho menos los considerados

“recreacionales” y los suplementos, las hierbas, y/o los alimentos. En esta última categoría hay que considerar cafeína, alcohol y jugo de toronja, entre otros.

Dos conceptos centrales para la comprensión de la interacción medicamentosa son los siguientes:

1. La farmacocinética estudia los aspectos relacionados con la absorción, distribución, biodisponibilidad, metabolismo y excreción de un medicamento. En tal sentido, analiza aspectos de incompatibilidad química o física en soluciones; comúnmente se recomienda no mezclar dos medicamentos en una solución para la administración endovenosa. Analiza aspectos de la absorción gastrointestinal y la velocidad del vaciamiento gástrico, que pueden ser alterados por distintos medicamentos (por ej.: anticolinérgicos, metoclopramida, narcóticos, etc.); así como las interacciones debidas a alteración del funcionamiento hepático y/o renal. Los porcentajes de unión a las proteínas del medicamento en la circulación o en los tejidos determina la acción de este. Su efecto se debe, en gran medida, al medicamento libre (no unido a proteína). En general, solo la droga libre (no unida a albúmina) ejerce acción farmacológica.

En los últimos años, los procesos microsómicos de inhibición o inducción enzimática por medicamentos han tenido mayor relevancia. Varios medicamentos tienen el potencial de causar inhibición o inducción enzimática; esta actividad se

expresa a nivel del sistema de citocromos P450 (CYP). Ejemplos de medicamentos inhibidores de actividad enzimática son ciprofloxacina, eritromicina, fluconazol y metronidazol. Ejemplos de medicamentos inductores de actividad enzimática son dexametasona, griseofulvina, rifampicina y tabaco. La inhibición enzimática es más común y más rápida que la inducción enzimática, que usualmente requiere más tiempo para sintetizar isoenzimas.

2. La farmacodinámica, estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de un medicamento, y sus mecanismos de acción específicos a nivel del organismo y a nivel celular. Parálisis neuromuscular y apnea pueden suceder al administrar un aminoglucósido en pacientes quirúrgicos que recibieron drogas para el bloqueo neuromuscular durante la anestesia. Otros ejemplos de interacciones aditivas o antagonistas son el uso simultáneo de hidrocortisona e hidroclorotiazida que puede causar hiperglicemia o hipocalcemia u ototoxicidad por el uso simultáneo de aminoglucósidos y furosemida.

De gran importancia fue el retiro del mercado (1997-1999) de dos antihistamínicos terfinadina (Seldane) y astemizol (Hismanal) por causar arritmias cardiacas incluso *torsades de pointes* al ser administrados en dosis altas o por interacción medicamentosa con eritromicina, ketoconazol, etc. Consecuentemente, estos eventos reforzaron la necesidad de estudiar cuidadosamente las interacciones medicamentosas.

Dos definiciones sencillas y puntuales:

- Farmacocinética: acción del organismo sobre el medicamento.
- Farmacodinámica: acción del medicamento sobre el organismo.

“A medida que el número de medicamentos que se administra a un paciente aumenta, el número de posibilidades de interacción se multiplica, lo que hace difícil su análisis. Por otro lado, los pacientes con frecuencia se automedican y no dan la información pertinente por considerarla no importante; y así analgésicos, vitaminas, hipnóticos, laxantes, vasoconstrictores nasales, etc. no son reportados al médico, quien al ignorarlos no podrá detectar interacciones de importancia” ⁽¹⁾

Simplificando parte de lo anterior, el administrar dos o más medicamentos puede resultar en un efecto aumentado o disminuido; beneficioso o nocivo, en por lo menos, uno de los dos medicamentos. La situación tiende a complicarse más cuando el paciente es atendido en instituciones diferentes y por médicos diferentes sin que exista comunicación entre estos.

En un sentido más amplio, las interacciones no solo son entre medicamentos, sino también con alimentos o suplementos. En el año 2002 se publicó en los *Annals of Internal Medicine* ⁽²⁾ un artículo de revisión acerca del perfil de riesgo-beneficio de seis productos herbarios (Ginkgo biloba, St. John's wort (hipérico, hierba de San Juan), ginseng, equinácea, Saw Palmetto (*Serenoa repens*, palma enana) y pimienta intoxicante (kava). El artículo está clínicamente orientado con respecto a la eficacia y seguridad de tales productos. Es una revisión

sistemática con un enfoque para discernir la información de estudios controlados, sobre la utilidad, el riesgo o la ineficacia de tales productos. La situación se hizo más compleja en los últimos 10 años, con el incremento del uso de productos naturales/suplementos y la variabilidad de contenido de estos productos bajo un mismo nombre.

Para un manejo adecuado, y ante la necesidad de recetar varios fármacos a un paciente, es recomendable tomar en cuenta lo siguiente:

- Revisar periódicamente (cada 2-3 meses) con el paciente todos los medicamentos que esté usando, de receta médica o de venta libre e incluir suplementos y alimentos.
- En 2011, Schiff GD y colaboradores ⁽³⁾ enunciaron seis principios para la prescripción conservadora:
 1. Ir más lejos que los medicamentos. Tratar la causa subyacente, no los síntomas. Usar alternativas no medicamentosas.
 2. Recetar estratégicamente. Usar pocas drogas y aprender a usarlas bien. Minimizar cambios frecuentes de drogas.
 3. Mantener una alerta en la vigilancia de efectos adversos. Educar a los pacientes a detectar eventos adversos.
 4. Ser cauteloso en el uso de nuevos medicamentos.
 5. Compartir con el paciente una agenda del manejo medicamentoso. Descontinuar medicamentos que ya no son necesarios. No

dejarse influenciar, fácilmente, por solicitudes de los pacientes para usar medicamentos que se anuncian con frecuencia.

6. Considerar impactos más amplios y a largo plazo.

- Consultar las bases de datos disponibles de interacciones medicamentosas. Entre las bases de datos disponibles, las más usadas son:
- Lexicomp, Micromedex, Medscape, WebMD Interactive Checker y Epocrates.
- La última actualización del 13 de febrero 2024 de “Stockley’s Drug Interactions” contiene 4 monografías nuevas y 52 monografías actualizadas, que incluyen información sobre drogas que causan prolongación de QTc y torsades de pointes. Tiene un costo aproximado de USD 350.

Un área de interés reciente en lo que respecta a la interacción medicamentosa es la que corresponde a los transportadores hepáticos primarios responsables de la captación de drogas en el hígado. Se conocen como polipéptidos de transportadores de aniones orgánicos (“Organic Anion-Transporting Polypeptides: OATPs). Potencialmente, son mediadores de interacciones droga/droga. Las agencias reguladoras recomiendan que sean evaluadas estas interacciones durante los procesos del desarrollo de medicamentos. El grupo de drogas más representado son las de tipo oncológico. En el desarrollo de estos medicamentos, es importante implementar estrategias sofisticadas para el manejo de

pacientes con cáncer, quienes usualmente reciben varios medicamentos.

No es productivo ni recomendable tratar de memorizar un número grande de interacciones medicamentosas. No obstante, es importante la consulta frecuente de las bases de datos disponibles para no cometer errores en el manejo terapéutico de nuestros pacientes.

En resumen, la tendencia en el uso de medicamentos debe ser orientada a usar el menor número de ellos, aplicando los principios de medicina basada en evidencia.

Dr. Jacobo Sabbaj

REFERENCIAS

- ¹ Sabbaj J. Interacción Medicamentosa. *Rev Col Med Guatemala*. 1979, 30:29-30.
- ² Ernst E. The Risk-Benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John’s Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto and Kava. *Ann Intern Med*. 2002; 136:42-53.
- ³ Schiff GD, Galanter WL, Duhing J, *et al*. Principles of Conservative Prescribing. *JAMA* 2011;171:1433-40. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.256

Abordaje terapéutico para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral

José Javier Quevedo Fernández¹, Juan Pablo Díaz Molina²

¹Clínica Nugenesis Plastic Surgery

²Centro Clínico de Cabeza y Cuello

Fecha de envío: 17/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

Fecha de publicación: 31/5/2024

Citación: Quevedo Fernández. J.J., Díaz Molina, J.P. Abordaje terapéutico para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. *Rev. Fac. Med.*, 2024, Mayo; 2(1), III Época: 8-19.

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v2i1.116>

Correo electrónico: javierquevedo@ufm.edu

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



RESUMEN

Introducción: El cáncer más común de cabeza y cuello es el cáncer de cavidad oral, conformado hasta un 90 % por carcinoma de células escamosas. Los sitios anatómicos más afectados son lengua, labios y piso de la boca.

Objetivo: Determinar diferencias del abordaje terapéutico con criterios TNM octava edición AJCC vs. séptima edición para carcinoma de células escamosas de la cavidad oral en pacientes de un centro avanzado de otorrinolaringología privado.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, realizado por comparación cualitativa de 40 pacientes identificados del 27/02/2009 al 18/11/2021 de un centro avanzado de otorrinolaringología.

Resultados: El 70 % (28 casos) corresponden al carcinoma de células escamosas, asignados en dos grupos. Del primer grupo, el 28.57 % presentó márgenes quirúrgicos con malignidad, el 75 % recurrencia; segundo grupo, el 35.71 % presentó márgenes con malignidad, el 0 % recurrencia. El estadio I fue más frecuente con un 64.29 % y un 50 %, respectivamente. El tratamiento principal fue cirugía únicamente con un 71.43 % y un 57.14 %, respectivamente.

Conclusión: Este estudio reflejó que no existe diferencia en abordaje terapéutico, aunque sí observó diferencia en edad de presentación entre ambos sexos, estadificación y recurrencia del carcinoma de células

escamosas de la cavidad oral en un centro avanzado de otorrinolaringología privado.

Palabras clave: carcinoma de células escamosas, márgenes quirúrgicos, recurrencia

Therapeutic Approach for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity

ABSTRACT

Introduction: The most common head and neck cancer is cancer of the oral cavity, up to 90% of which is squamous cell carcinoma. The most frequently affected anatomical sites are the tongue, lips, and floor of the mouth.

Objective: To determine differences in the therapeutic approach with the TNM criteria of the eighth edition of the AJCC vs. the seventh edition for squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients of a private advanced otolaryngology center. **Methods:** Retrospective descriptive study, conducted by means of a qualitative comparison of the data of 40 patients identified from 02/27/2009 to 11/18/2021 from an advanced otorhinolaryngology center.

Results: 70% of the cases of oral cancer correspond to squamous cell carcinoma, these 28 cases were assigned into two groups. In the first group, 28.57% presented surgical margins with malignancy, 75% presented recurrence; in the second group, 35.71% presented surgical margins with malignancy and 0% presented

recurrence. Stage I was the most frequent in both groups with 64.29% and 50%, respectively. The main treatment was surgery only with 71.43% and 57.14%, respectively. **Conclusion:** This study showed that there is no difference in therapeutic approach although, there was a difference in the age of presentation between both sexes, staging and recurrence of squamous cell carcinoma of the oral cavity in a private advanced otolaryngology center.

Keywords: squamous cell carcinoma, surgical margins, recurrence

INTRODUCCIÓN

El cáncer más común de la cabeza y del cuello es el cáncer de la cavidad oral, el carcinoma de células escamosas conforma hasta un 90 % de este. Los sitios anatómicos más frecuentemente afectados son la lengua, los labios y el piso de la boca.⁽¹⁾ Exclusivamente el cáncer de lengua representa el 0.9 % de los cánceres y el 0.5 % de la mortalidad asociada a todos los tipos de cánceres. La supervivencia a los 5 años del diagnóstico es del 68.8 % en Estados Unidos de América ⁽²⁾ para el cáncer de lengua. El cáncer de cavidad oral es el decimonoveno más incidente entre todos los tipos de cánceres.⁽²⁾ Su incidencia en EE. UU. es de 3.6 casos por cada 100 000 personas.⁽²⁾ Entre los factores de riesgo más importantes, se deben mencionar dos: fumar tabaco y el consumo de alcohol en grandes cantidades.^(1, 2) Sin embargo, existen otros factores de riesgo, como ser de raza blanca no hispana, contraer el virus de papiloma humano y ser hombre.⁽²⁾

La estadificación del cáncer es el método por el cual los médicos clasifican la severidad de la neoplasia de cada paciente, se identifica la cantidad de tumor que el paciente presenta en el tejido que lo origina, si afecta algún ganglio linfático o grupo de estos, y si presenta o no metástasis. El estadiaje también sirve como información pronóstica. Otro beneficio de estadificar el cáncer es la facilidad que este brinda al momento de describir el cáncer entre médicos, ya que el cáncer es una patología que debe ser abordada de forma multidisciplinaria. Adicionalmente, no todos los cánceres se estadifican de la misma manera; por ejemplo, una leucemia no se puede estadificar

con base en la cantidad de tejido neoplásico macroscópico, mientras que un tumor sólido se puede estadificar mediante estudios de imagen.⁽³⁾

Los datos para estadificar el cáncer difieren en cada caso particular, pero pueden ser examen físico e historia clínica (por ejemplo, una masa palpable, pérdida de peso sin intención, etc.), estudios de imagen (por ejemplo, tomografías, ultrasonidos, resonancias magnéticas, entre otros); se pueden hacer estudios invasivos como endoscopías, colonoscopías o videolaparoscopia para visualizar la neoplasia y tomar una biopsia; también se pueden realizar estudios de laboratorio principalmente marcadores bioquímicos.⁽³⁾

Hay diferentes tipos de estadiaje, entre ellos, el estadiaje clínico que se basa en los exámenes que se le realizan al paciente previo al inicio del tratamiento, usualmente se hace en el momento del diagnóstico. También se realiza el estadiaje patológico, en el que se utilizan datos de la cirugía y de los resultados de patología, este es más útil que el clínico, y puede ayudar a predecir cómo se comportará el cáncer y cómo responderá al tratamiento también. En cánceres donde se necesita de otro tratamiento diferente a la cirugía o previo a esta, se debe realizar el estadiaje postterapia (en el caso de quimioterapia, radioterapia, etc.) o, si es luego de un tratamiento con el propósito de disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía, sería un estadiaje postterapia neoadyuvante. En recurrencias se debería reevaluar el estadiaje, en donde se realizaría un nuevo estadiaje el cual se añade al estadiaje brindado anteriormente, no se reemplaza por el anterior; y se llama reestadificación.⁽³⁾

Existen muchos métodos de estadificación; sin embargo, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC) recomiendan la utilización del sistema TNM (tumor, nódulo [linfático], metástasis) en la mayoría de las neoplasias como sistema de estadificación universal.⁽³⁾

La clasificación TNM para el cáncer de la cavidad oral se divide de la siguiente manera:

T corresponde al tamaño del tumor, se clasifica de T1 hasta T4, donde es T1 si el tumor es igual o menor a dos centímetros y profundidad de invasión (DOI, *depth of invasion*) ≤ 5 mm, T2: para tumores ≤ 2 cm y DOI 5 a ≤ 10 mm o tamaño 2 a ≤ 4 cm y DOI ≤ 10 mm, T3: tumores mayores a cuatro centímetros o DOI >10 mm.⁽⁴⁾

N evalúa la migración a nodos linfáticos y se clasifica como N0 y N1 a N3, donde N0 es cuando no hay evidencia de metástasis a nódulos linfáticos; N1 ganglios menores a 3 cm; N2 se divide en N2a (solo un ganglio linfático ipsilateral, 3 a ≤ 6 cm en tamaño), N2b (múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, todos ≤ 6 cm en tamaño) y N2c (cualquier nódulo linfático bilateral o contralateral, todos ≤ 6 cm en tamaño); de N0 a N2 deben tener extensión extranodal presente (ENE, *extranodal extension*) (-); N3 se divide en N3a (cualquier nódulo linfático >6 cm y ENE (-)) y N3b (ENE (+) clínica o radiológica).⁽⁴⁾

M corresponde a la presencia o no de metástasis, donde M0 significa que no se evidencia metástasis a distancia, y M1 es el hallazgo positivo para metástasis.⁽⁴⁾

La clasificación TNM puede ser clínica o patológica, la clasificación clínica (cTNM) es la que realiza el médico en el consultorio con datos del examen físico y estudios de

imagen, mientras que la clasificación patológica (pTNM) se realiza con los resultados histopatológicos de una biopsia y la información recolectada en la cirugía.⁽⁵⁾

Entre los cambios realizados en el TNM entre la séptima y la octava edición de la AJCC para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, se considera que el cambio más importante se encuentra en la categoría de la T, en la cual ahora se toma en cuenta la profundidad de invasión. El tratamiento varía de acuerdo al estadiaje que reciba el paciente, por ejemplo, un estadiaje I o II puede ser tratado con cirugía o radiación. En los estadios III y IV se combinan modalidades terapéuticas y se realiza cirugía con radiación (se puede agregar quimioterapia) usualmente. ^(1, 4, 5, 6, 7)

Un dato importante que no se evalúa en la clasificación TNM, que puede ayudar a predecir el pronóstico de los pacientes, son los márgenes quirúrgicos.⁽⁸⁾ Los márgenes quirúrgicos se pueden agrupar en la clasificación R, se encuentran 4 categorías: R0 indica que no hay residuo del tumor en el margen quirúrgico de la pieza de patología, R1 indica residuo microscópico del tumor en el margen quirúrgico, R2 indica residuo macroscópico en el margen quirúrgico (este incluso lo puede describir el cirujano) y, RX indica que no se pudo evaluar si existen o no residuos tumorales en el margen quirúrgico.⁽⁹⁾

El propósito de esta investigación es poder determinar si existe diferencia en el abordaje terapéutico para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral en pacientes de un centro privado de otorrinolaringología entre la octava y la séptima edición de la AJCC para el carcinoma de

células escamosas de la cavidad oral; asimismo, comparar los márgenes quirúrgicos y la recurrencia.

METODOLOGÍA

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue determinar diferencias en el abordaje terapéutico con los nuevos criterios TNM de la octava edición de la AJCC vs. la séptima edición para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral en pacientes de un centro avanzado de otorrinolaringología privado.

Variables:

- Tamaño del tumor
- Profundidad de invasión
- Presencia de ganglios linfáticos
- Tamaño de los ganglios linfáticos
- Presencia de metástasis
- Márgenes quirúrgicos macro- y microscópicos
- Diagnóstico por patología
- Estadiaje
- Abordaje terapéutico
- Recurrencia

Análisis de datos:

El presente estudio es de carácter descriptivo por lo que se realizó una comparación cualitativa de los datos recolectados por medio de estadística descriptiva a través del paquete estadístico Excel (versión 16.61.1 año 2022 © *Microsoft Corporation*) por medio de pruebas estadísticas descriptivas y se presentaron en porcentajes y frecuencias.

Población y muestra:

Se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión identificados del 27/02/2009 al 18/11/2021:

- Criterios de inclusión:
 1. Pacientes con cáncer oral diagnosticado por patología
 2. Poseer un récord operatorio en el cual se especifiquen los márgenes quirúrgicos macroscópicos
 3. Poseer el reporte de patología donde se especifique el estadio de los márgenes quirúrgicos microscópicos

- Criterios de exclusión:
 1. Tener antecedente de tratamiento de cáncer de cabeza y cuello
 2. Antecedente de cirugía de cabeza y cuello

RESULTADOS

Se contó con un total de 40 expedientes de pacientes con cáncer de la cavidad oral, de los cuales solamente 28 (70 %) correspondían a carcinoma de células escamosas. Los 28 expedientes fueron divididos en 2 partes, la primera correspondió a los pacientes tratados del 27 de febrero del 2009 al 31 de diciembre del 2018, la otra mitad fueron los pacientes tratados entre el 1 de enero del 2019 al 18 de noviembre del 2021. Ambos grupos contaban con 14 sujetos, de los cuales 7 eran masculinos y 7, femeninos. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 64.4 años entre los 28 sujetos; fue de 59.5 años para las mujeres y de 69.7 años para los hombres. En el primer grupo se encontró que el 28.57 % tuvo márgenes quirúrgicos

con presencia de malignidad, de los cuales el 75 % presentó recurrencia; mientras que, en el segundo grupo, el 35.71 % presentó márgenes con malignidad y el 0 %, recurrencia. El estadiaje más frecuente en ambos grupos fue el estadio I con un 64.29 % en el primer grupo y un 50 % en el segundo. El tratamiento predominante fue cirugía solamente, con un 71.43 % en el primer grupo y un 57.14 % en el segundo. En el primer grupo, el 64.29 % de los sujetos presentaron recurrencia de la enfermedad mientras que en el segundo grupo un 0 % presentó recurrencia.

Tabla 1: Localización anatómica afectada

		Grupo 1	
Localización anatómica	Lengua	12	85.72%
	Piso de la boca	1	7.14%
	Paladar blando	0	0.00%
	Lengua y pilar amigdalino	0	0.00%
	Lengua y piso de la boca	1	0.14%
Total		14	100%

		Grupo 2	
Localización anatómica	Lengua	12	85.72%
	Piso de la boca	0	0.00%
	Paladar blando	1	7.14%
	Lengua y pilar amigdalino	1	7.14%
	Lengua y piso de la boca	0	0.00%
Total		14	100%

Nota. La tabla 1 demuestra la frecuencia de localización del carcinoma según el sitio anatómico de la cavidad oral en ambos grupos.

Tabla 2: Estadía en ambos grupos

		Grupo 1	
Estadio	I	9	64.29%
	II	1	7.14%
	III	1	7.14%
	IVa	3	21.43%
Total		14	100%

		Grupo 2	
Estadio	I	7	50.00%
	II	6	42.86%
	III	0	0.00%
	IV	1	7.14%
Total		14	100%

Nota. La tabla 2 demuestra la frecuencia y discrepancia en estadía utilizando ambos métodos de estadía en los diferentes grupos.

Tabla 3: Abordajes terapéuticos

		Grupo 1	
Abordaje terapéutico	Cirugía	10	71.43%
	Cirugía con radioterapia	1	7.14%
	Radioterapia con quimioterapia	1	7.14%
	Cirugía + radioterapia + quimioterapia	2	14.29%
Total		14	100%

		Grupo 2	
Abordajes terapéuticos	Cirugía	8	57.14%
	Cirugía con radioterapia	3	21.43%
	Radioterapia con quimioterapia	1	7.14%
	Cirugía + radioterapia + quimioterapia	2	14.29%
Total		14	100%

Nota. La tabla 3 demuestra la frecuencia de los abordajes terapéuticos en cada grupo.

Tabla 4: Márgenes quirúrgicos y recurrencia

		Grupo 1			Total
		Con recurrencia	Sin recurrencia	Sin seguimiento	
Márgenes quirúrgicos libres		6 (42.86%)	3 (21.43%)	1 (7.14%)	10 (71.43%)
Márgenes quirúrgicos tomados		3 (21.43%)	1 (7.14%)	0 (0.00%)	4(28.57%)
Total		9(64.29%)	4(28.57%)	1(7.14%)	14(100%)

		Grupo 2			Total
		Con recurrencia	Sin recurrencia	Sin seguimiento	
Márgenes quirúrgicos libres		0 (0.00%)	8 (57.14%)	1 (7.14%)	9 (64.29%)
Márgenes quirúrgicos tomados		0 (0.00%)	3 (21.43%)	2 (14.29%)	5 (35.71%)
Total		0 (0.00%)	11 (78.57%)	3 (21.43%)	14 (100%)

Nota. La tabla 4 demuestra la frecuencia de recurrencia y atrición en cada grupo descrito.

DISCUSIÓN

El cáncer de la cavidad oral es el más común de la cabeza y del cuello, el más frecuente es el de células escamosas hasta con un 90 %, como lo menciona Gonzalez, et.al. En los datos obtenidos, se puede observar que el 70 % de los cánceres de la cavidad oral de los pacientes corresponde a carcinoma de células escamosas. Ciertos estudios reportan que el sitio anatómico afectado más común es la lengua, le siguen los labios, la encía y el piso de la boca ^(10, 11). Como se puede observar en la tabla 1, la lengua con un 85.72 % afectada por sí sola en cada grupo y un 7.14 % extra al ser asociada a otras estructuras en ambos grupos, como el piso de la boca o el paladar blando. Los datos obtenidos muestran que el 50 % de ambos grupos corresponden a cada sexo, dato que difiere de la literatura, ya que esta indica que los hombres son los más propensos a presentarlo. McCullough *et al* describen que la mayoría de estos casos se presentan en personas mayores de 55 años de edad; como se observó en este estudio, la edad promedio fue de 64.4 años en ambos sexos y, específicamente, 59.5 años para las mujeres y 69.7 años para los hombres.

Para poder evaluar de manera más objetiva el caso de cada paciente, fue necesario realizar una estadificación del cáncer, se realizó por medio del sistema TNM, en el cual se combinó el tamaño del tumor, la migración a nódulos linfáticos y la metástasis, con el fin de brindar un estadiaje clínico o patológico. Los resultados obtenidos en la tabla 2 indican que la mayoría de los sujetos contaban con un estadio I al momento del diagnóstico, un 64.29 % corresponde al

primer grupo y un 50 % al segundo; el segundo estadio más frecuente en el primer grupo fue el estadio IVa con un 21.43 % y en el segundo grupo un estadio II con un 42.86 %, lo cual indica que en los últimos años se han realizado diagnósticos de manera más temprana que en los años que corresponden al primer grupo. Lo esperado según la literatura era que la mayoría de los pacientes presentaran un estadio avanzado (III o IV) al momento del diagnóstico como es descrito por Amezaga-Fernandez *et al* cuyo estudio reportó un 23.9 % de sujetos con estadio I y un 39.5 % de sujetos con estadio IV. Ya que la mayoría de los sujetos de este estudio presentaban un estadiaje bajo (I o II) al momento del diagnóstico, se esperaba que el tratamiento fuese acorde a este y esto fue lo observado en los datos de la tabla 3, donde se muestra que, en el primer grupo, el abordaje terapéutico principal fue solamente cirugía, la cual corresponde al 71.43 % de los casos al igual que en el grupo 2, en el que corresponde al 57.14 %.

Zanoni *et al.* describen una relación de factores predictores de supervivencia específica a la enfermedad, entre los cuales se encuentran los márgenes quirúrgicos, estos presentan un valor estadísticamente significativo ($p < 0.001$), al igual que Loree *et al.*, quienes describen una recurrencia local del doble en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos. Por lo tanto, un dato relevante encontrado con respecto a la recurrencia en este estudio es que, en el segundo grupo, no se encontró ningún caso (0.00 %) a pesar de tener 3 sujetos con márgenes quirúrgicos con presencia de malignidad; mientras que, en el primer grupo, hay 9 (64.29 %) casos de recurrencia, de los

cuales, 6 presentaban márgenes quirúrgicos libres de enfermedad; razón para esto podría ser el corto seguimiento a los casos del segundo grupo por el poco tiempo de evolución. Cabe resaltar que, en el segundo grupo, 3 casos no presentaban seguimiento luego del abordaje terapéutico.

Tomando en cuenta lo anterior, es importante fomentar la educación a los pacientes sobre las lesiones premalignas y malignas con el fin de reconocerlas y realizar un diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno.

Se considera que el estudio se vio limitado por el tamaño de la muestra, ya que, al tratarse de un centro privado, los pacientes son los que buscan al médico y deben costear todo el tratamiento; además, al segundo grupo se le dio poco tiempo de seguimiento. Por lo cual se justifica realizar más estudios sobre el cáncer oral, su relación con factores de riesgo y aumentar la muestra al incluir más centros de otorrinolaringología.

CONCLUSIÓN

Este estudio reflejó que no existe diferencia en el abordaje terapéutico, aunque sí se observó diferencia en cuanto a la edad de presentación entre ambos sexos, estadificación y recurrencia del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral en un centro avanzado de otorrinolaringología privado.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ González, M., Riera March, A. Tongue Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 January. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562324/>
- ² National Cancer Institute. Tongue Cancer—*Cancer Stat Facts*. SEER. 2024. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/tongue.html>
- ³ American Cancer Society. Cancer staging. *Diagnosing and staging cancer*. 2018, February, (Last revised) <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html>
- ⁴ Kato, M.G., Baek, C.H. Update on oral and oropharyngeal cancer staging—International perspectives. *World J Otorhinolaryngology Head Neck Surg*. 2020, Mar. 6; 6(1): 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2019.06.001>
- ⁵ Mannelli, G., Arcuri, F. Classification of tongue cancer resection and treatment algorithm. *J Surg Oncol*. 2018, April; 117(5): 1092-1099. <https://doi.org/10.1002/jso.24991>
- ⁶ Piazza, C., Bresciani, L., Giannini, L. Depth of invasion for prognostic stratification in oral cavity cancer: do we need further validation? *Ann Transl Med*. 2019, Jul; 7(Suppl 3): S84. <https://atm.amegroups.org/article/view/25107/24560>
- ⁷ Kirtane, K., & Rodríguez, C.P. Postoperative Combined Modality Treatment in High Risk Resected Locally Advanced Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck (HNSCC). *Frontiers in Oncology*. 2018, Dec.; vol. 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00588>
- ⁸ Hinni, M. L., Ferlito, A. Brandwein-Gensler, M.S., Takes, R.P., Silver, C.E., Westra, W.H., et al. Surgical margins in head and neck cancer: A contemporary review. *Head & Neck*, 2013, Sept.; 35(9): 1362–1370. <https://doi.org/10.1002/hed.23110>
- ⁹ Hermanek, P., & Wittekind, C. The Pathologist and the Residual Tumor (R) Classification. *Pathology Research and Practice*. 1994, Feb.; 190(2): 115–123. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80700-4](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80700-4)
- ¹⁰ Rivera, C. Essentials of oral cancer. *Int. J. Clin Exp Pathol*. 2015, Sept.; 8(9): 11884-11894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637760/>
- ¹¹ Ettinger, K.S., Ganry, L., & Fernandes, R.P. Oral cavity cancer. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 2019. Feb.: 31(1), 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.08.002>
- ¹² McCullough, M.J., Prasad, G., & Farah, C.S. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis, and management. *Australian Dental Journal*, 2010, May; 55(s1): 61–65. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01200.x>

- ¹³ Amezaga-Fernández, I., Aguirre-Urizar, J.M., Suárez-Peñaranda, J.M., Chamorro-Petronacci, C., Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I., Marichalar-Mendía, X., *et al.* Epidemiological, clinical, and prognostic analysis of oral squamous cell carcinoma diagnosed and treated in a single hospital in Galicia (Spain): a retrospective study with 5-year follow-up. *Medicina oral patología oral y cirugía bucal*. 2024, Jan., 29(1): e36-43. <https://doi.org/10.4317/medoral.26047>
- ¹⁴ Zanoni, D.K., Montero, P.H., Migliacci, J.C., Shah, J.P., Wong, R.J., Ganly, I., *et al.* Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncology*. 2019, March; 90: 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.001>
- ¹⁵ Loree, T.R., & Strong, E.W. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2019, Oct.; 160(4), 410–414. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80555-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80555-0)



Copyright © 2024 José Javier Quevedo Fernández y Juan Pablo Díaz Molina

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: **Compartir** – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. **Adaptar** – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: **Atribución** – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. **No comercial** – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. **Compartir igual** – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. **No hay restricciones adicionales** – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)

Actitud, conocimiento y práctica preventiva de la tuberculosis en estudiantes de medicina

Ricardo Andrés Caravantes Armas¹, Luisa María Cruz Chang²

¹Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

²Hospital Obras Sociales del Santo Hermano Pedro

Fecha de envío: 18/03/2024

Fecha de aceptación: 18/04/2024

Fecha de publicación: 31/5/2024

Citación: Caravantes Armas, R.A., Cruz Chang, L.M. Actitud, conocimiento y práctica preventiva de la tuberculosis en estudiantes de medicina. *Rev. Fac. Med.*, 2024, Mayo; 2(1), III Época: 20-34.

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v2i1.117>

Correo electrónico: ricardocaravantes20@ufm.edu

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (TB) es un desafío global en la salud pública. Para garantizar una atención clínica efectiva, es crucial que los futuros médicos estén preparados para abordar la enfermedad desde un enfoque clínico efectivo y basado en evidencia. **Objetivo:** Evaluar el conocimiento, las actitudes y las prácticas relacionadas con la TB en estudiantes de medicina, especialmente aquellos próximos a prácticas clínicas en hospitales. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio transversal entre abril y mayo de 2023 con estudiantes de medicina de primer a cuarto año de la Universidad Francisco Marroquín (UFM). Para la recolección de datos, se empleó un cuestionario previamente validado. El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el *software* STATA. **Resultados:** Este estudio observacional revela deficiencias en la comprensión de la tuberculosis entre estudiantes de medicina, particularmente en los primeros años. Aunque la mayoría reconoce la transmisión aérea, el conocimiento detallado y las prácticas de prevención son insuficientes, lo cual evidencia una falta de educación estructurada y específica sobre la enfermedad. Se observó una dependencia de fuentes menos fiables como medios de comunicación en los cursos inferiores. La interpretación estadística precisa y el uso coherente de unidades de medida son necesarios para

clarificar los resultados y mejorar la relevancia del estudio en la formación médica. **Conclusión:** Se identificó un aumento en el conocimiento de la tuberculosis con el avance académico, con deficiencias significativas. Notablemente, se observó un conocimiento insuficiente en lo que respecta a las prácticas preventivas y al reconocimiento de síntomas entre estudiantes.

Palabras clave: tuberculosis, Guatemala, país endémico, América Latina, estudiantes de medicina

Attitude, knowledge, and preventive practice of tuberculosis in medical students

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is a global challenge for public health, to ensure effective clinical care, it's crucial that future physicians are prepared to address the disease through an evidence-based and clinically effective approach.

Objective: Assess knowledge, attitudes, and practices related to TB among medical students, especially focusing on those nearing clinical rotations in hospitals.

Methods: A cross-sectional study was conducted between April and May 2023 with first to fourth year medical students at Universidad Francisco Marroquín (UFM). Data collection was done using a previously validated questionnaire.

Statistical analysis of the data was conducted using STATA software.

Results: This observational study reveals deficiencies in the understanding of tuberculosis among medical students, particularly in the early years. Although most students recognize airborne transmission, detailed knowledge and preventive practices are inadequate, demonstrating lack of structures and specific education about the disease. A dependence on less reliable sources such as the media was observed in lower-level courses. Accurate statistical interpretation and consistent use of measurement units are necessary to clarify the results and enhance the relevance of the study in medical education.

Conclusion: We identified an increase tuberculosis knowledge with academic progression, albeit with significant deficiencies. Notably, insufficient knowledge was observed regarding preventive practices and symptoms recognition among students.

Key Words: Tuberculosis, Guatemala, Endemic Country, Latin America, Medical Students

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite principalmente por el aire, afecta no solo a quienes presentan la enfermedad, sino que representa un riesgo latente para quienes están en constante exposición, como es el caso del personal de salud y, particularmente, los estudiantes de medicina.^[1]

En el 2011 se produjeron un total de 268 400 casos nuevos en América, 17 % de estos fueron en Centroamérica y México.^[2] En Guatemala se estima una incidencia de más de 18 casos por cada 100 000 habitantes. Los departamentos más afectados son Izabal, San Marcos, Quetzaltenango, Retalhuleu, Suchitepéquez, Escuintla, Guatemala y Zacapa, correspondientes estos a más del 60 % de los casos reportados. En el 2023 la mayoría de los casos de TB multidrogorresistente se reportaron en los departamentos de Guatemala, San Marcos y Retalhuleu.^[3-4]

Su propagación en entornos médicos se ha destacado por la insuficiente eliminación de gotículas infecciosas y la recirculación del aire contaminado, lo cual pone en alerta a las instituciones como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), que en 2005 emitieron guías para controlar su difusión.^[5] Estas, validadas por investigaciones como la de Fox *et al.* en 2020, subrayan la importancia de medidas administrativas como la detección temprana, el aislamiento y la formación adecuada del personal de salud.^[6]

Sin embargo, diversos estudios han evidenciado un déficit de conocimiento sobre la tuberculosis entre estudiantes de medicina. Muestra de ello son las encuestas

aplicadas en Río de Janeiro y Estados Unidos, en las que se evidencia que un gran porcentaje de estudiantes y residentes no tiene claro el proceso de transmisión ni el tratamiento adecuado de tuberculosis.^[7-8] Estas lagunas en la educación médica se correlacionan, según estudios en China, con una falta de experiencia clínica y con deficiencias en el modelo pedagógico.^[9]

El desconocimiento no solo se traduce en un manejo inadecuado de pacientes con TB, sino que también enlaza con la percepción de riesgo entre los propios estudiantes y profesionales de salud. Se ha observado que muchos de ellos, aun teniendo conocimiento teórico sobre la enfermedad, no adoptan las medidas de prevención necesarias, y se exponen a la infección.^[10-11] La falta de identificación de síntomas primarios de TB o desconocimiento de aspectos básicos del tratamiento, puede derivar en casos de tuberculosis drogorresistente.^[12-15]

Es en este contexto que emerge la necesidad de esta investigación. Diversos estudios han arrojado luces sobre las áreas de oportunidad en la formación médica con relación a la TB, y la importancia de una detección temprana y prevención en el ámbito médico.^[16] La revisión y evaluación de los conocimientos y actitudes sobre los factores de riesgo en estudiantes de medicina se postula como esencial, pues un déficit en estos aspectos puede desencadenar en altas tasas de contagio entre ellos. Con la meta de informar y fortalecer estas áreas, la presente investigación aspira a brindar herramientas y directrices para mejorar la formación de quienes están en primera línea contra la propagación de la tuberculosis.

La profundidad y la amplitud de conocimiento sobre la tuberculosis (TB) en estudiantes de medicina y personal de salud se ha explorado ampliamente. La comprensión adecuada de esta enfermedad es esencial para el tratamiento, manejo de los pacientes, prevención y contención de brotes, en especial en entornos médicos y académicos. En un estudio realizado en la India, uno de los países con mayor incidencia de TB, se identificó que, mientras la mayoría de los estudiantes de medicina estaban familiarizados con los síntomas clásicos, la mayoría no conocía las últimas directrices del tratamiento ni los protocolos de prevención.^[17] Similarmente, en África, donde la TB es endémica, los estudios han mostrado que hay un conocimiento general sobre la enfermedad, sin embargo hay lagunas significativas en cuanto a protocolos de manejo y prevención.^[17]

En Europa, un estudio en España demostró que, aunque el sistema educativo médico ofrece una formación robusta sobre enfermedades infecciosas, existen deficiencias específicas en la formación sobre TB, lo que lleva a un nivel insuficiente de conocimiento práctico y preventivo entre los estudiantes de medicina.^[18] Estas observaciones se corroboran con investigaciones en Alemania, donde la TB no es endémica, pero la migración ha llevado a un incremento en los casos. Aquí, los estudiantes también mostraron desconocimiento en áreas clave como la identificación de grupos de riesgo o la implementación de medidas de aislamiento.^[19]

El Medio Oriente no es ajeno a esta problemática. En un estudio llevado a cabo en Arabia Saudita, se encontró que, si bien los estudiantes tenían un conocimiento teórico aceptable, mostraban actitudes incorrectas y

peligrosas hacia la prevención y el manejo de TB, lo que podría traducirse en mayor exposición al patógeno.^[20] El conocimiento debe adaptarse a nuevas cepas de TB resistentes a múltiples fármacos. Un estudio en Canadá reveló un retraso en la implementación de actualizaciones en la educación de la TB.^[17]

Estos hallazgos reiteran la urgencia de fortalecer la educación médica en relación con la TB. Además de asegurar que los futuros médicos estén adecuadamente informados, es esencial que adopten actitudes y comportamientos que mitiguen el riesgo de contagio y propagación de esta enfermedad. Por lo que se evaluó el conocimiento, las actitudes y las prácticas relacionadas con la TB en estudiantes de medicina.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, prospectivo en el año 2023 en la Facultad de Medicina de la Universidad Francisco Marroquín (UFM), con una duración de 2 meses, con el objetivo de evaluar el conocimiento, la actitud y las prácticas preventivas con respecto a la tuberculosis en una muestra de estudiantes de medicina de primero a cuarto año de licenciatura. Además de determinar el conocimiento en los estudiantes de ciencias básicas y externos de 4.º año con respecto a los factores de riesgo para contraer una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se describieron las actitudes con respecto a la tuberculosis en los estudiantes de ciencias básicas y externos de 4.º año e identificó el conocimiento de prácticas preventivas sobre tuberculosis en los estudiantes de ciencias básicas y externos de 4.º año. La población fueron estudiantes

de la UFM que se encontraban cursando el área básica (alumnos de 1.º, 2.º, 3.º) y alumnos de 4.º año. La muestra fue no probabilística elegida debido a la accesibilidad y disponibilidad de los estudiantes, donde se les dio la oportunidad a todos a participar en el estudio. Se incluyeron estudiantes que pertenecían a la Facultad de Medicina que cursaban en ese momento de 1.º a 4.º año de la Universidad Francisco Marroquín. Se excluyeron estudiantes que no deseaban participar en el estudio.

Procedimiento

El autor del estudio invitó a los estudiantes a participar, de manera voluntaria y anónima. Se explicaron los objetivos, los riesgos y los beneficios del estudio. El cuestionario se encuentra formado de cuatro partes. Con un total de 16 preguntas. Se otorgaron 20 minutos para responder la encuesta. Esta midió variables demográficas, percepción y conocimiento de la tuberculosis, y prácticas preventivas hacia la enfermedad. El cuestionario es de opción múltiple validado, extraído de "Advocacy, communication and social mobilization for TB control. A guide to developing knowledge, attitude, and practice surveys" de la OMS.

Análisis estadístico

Para la evaluación del conocimiento sobre la tuberculosis entre los estudiantes, se utilizó el siguiente sistema de puntuación; cada respuesta correcta a una pregunta de conocimiento se puntuó con 1. El máximo puntaje posible fue 15. Los niveles de conocimiento fueron 'excelente' (> 80 %), 'bueno'

(> 60–80 %), 'intermedio' (> 40–60 %) y 'pobre' (< 40 %). Actitudes y prácticas se registraron cualitativamente. Esta metodología se basa en el estudio realizado por Vigenschow *et al.* en Moyen-Ogooué Province, Gabón.

La actitud hacia la tuberculosis se evaluó con seis afirmaciones en una escala de Likert (5 puntos). Se consideró positiva si superaba el 50 %.

Las prácticas preventivas se evaluaron con 9 incisos. Se consideró "buena práctica preventiva" si superaba el 50 % o más de las opciones marcadas. Deficiente, si no.

La sociodemografía se analizó mediante estadística descriptiva, clasificándolos según sexo y año que cursaban. Se calculó la frecuencia de las respuestas a las preguntas individuales. Los datos se tabularon y se analizaron en STATA de acuerdo con la variable cuantitativa: calificación obtenida en el cuestionario. Se determinaron las medidas de tendencia central: la media, la mediana y la moda; la medida de dispersión: la desviación estándar; y el Chi cuadrado para las variables categóricas.

RESULTADOS

Se invitaron 227 estudiantes de los cuales 147 fueron incluidos (64.76 %). La razón principal de exclusión fueron los alumnos que no desearon participar en el estudio. La edad media fue de 19 años, con una desviación estándar de 0.96 años. El sexo femenino fue predominante en la encuesta, que corresponde al 60.5 %. La distribución de los estudiantes, según su año académico, fue la siguiente: el 40 % (58 alumnos) correspondió a estudiantes de primer año, el 23.4 % (34 alumnos) a estudiantes de segundo año, el

19.3 % (28 alumnos) a estudiantes de tercer año y el 17.2 % (25 alumnos) a estudiantes de cuarto año.

En cuanto a la familiaridad con la tuberculosis, se evidenció que el 97.9 % afirmó tener conocimiento previo acerca de esta enfermedad. Un 2.1 % indicó no haberla escuchado antes, el total de este último porcentaje correspondió a estudiantes de primer año.

Respecto a fuentes de información primaria sobre la tuberculosis entre estudiantes universitarios, se observó que, entre los estudiantes de primer año, 28 (19.0%) identificaron una combinación de medios de comunicación, familiares, amigos, colegas y profesionales de la salud como su principal fuente; mientras que 18 (31 %) señalaron exclusivamente a familiares, amigos y colegas. Otros 5 (8.62 %) estudiantes de este grupo identificaron los medios de comunicación y otros 5 (8.62 %) a los trabajadores de salud como sus fuentes principales. Entre los estudiantes de segundo año, el 50 % indicó a los profesionales de la salud como su principal fuente, mientras que 11 (32.35 %) se inclinaron por una combinación de las anteriores fuentes mencionadas. Para el tercer año, el 42.86 % identificó tanto a los profesionales de salud como la combinación de las tres fuentes principales. 13 (21.54 %) eligieron exclusivamente a trabajadores de salud como su fuente principal y 3 (10.71 %) a la familia, amigos y colegas como única fuente de información. 5 (17.86 %) seleccionaron tanto a trabajadores de salud, familia, amigos y colegas. 1 (3 %) alumno identificó los medios de comunicación como su fuente de información principal en cuanto a los estudiantes de cuarto año, el 52 % señaló a los profesionales de la salud como su fuente primaria, 5 (20 %) estudiantes eligieron una combinación de

las tres fuentes y otros 5 (20 %) seleccionaron exclusivamente a familiares, amigos y colegas. Adicionalmente, sobre la comprensión de la causa de la tuberculosis, el 83.6 % de los estudiantes identificó correctamente la enfermedad. Sin embargo, del 16.4% que no lo hizo, la mayoría eran estudiantes de primer año, con una distribución menor en los otros años académicos.

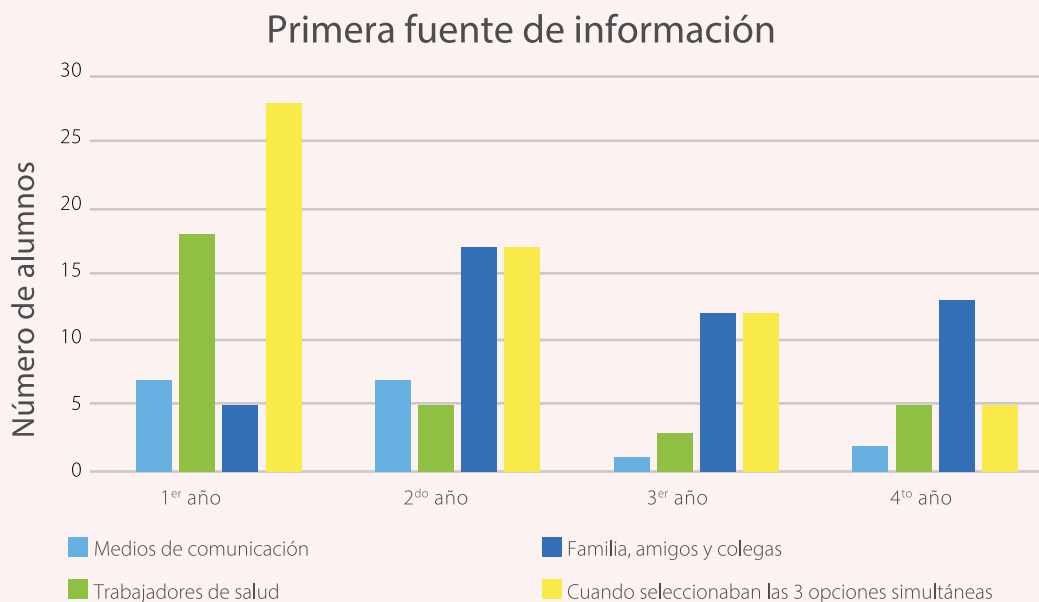
El 83.6 % de los estudiantes logró identificar correctamente la causa de la tuberculosis. No obstante, al desglosar este dato, se observó que, del 16.4 % restante que erró en su respuesta, el 14.28 % correspondía a alumnos

del primer año académico, con 2 (1.36 %) del segundo año y 1 (0.68 %) del cuarto año.

La capacidad de identificar a pacientes con un riesgo elevado de tuberculosis y reconocer los síntomas de la enfermedad también mostró una tendencia ascendente en función del año de estudio, con diferencias significativas ($p < 0.020$). Sin embargo, se observa que aún en cursos avanzados, como el cuarto año, hay deficiencias en estos conocimientos, lo que destaca la necesidad de intensificar la formación en estas áreas.

En cuanto a la vía de transmisión, el 85.6 % concordó en que es por vía aérea, pero al examinarlo por año académico, solo

Gráfica 1: Pregunta "Primera fuente de información"



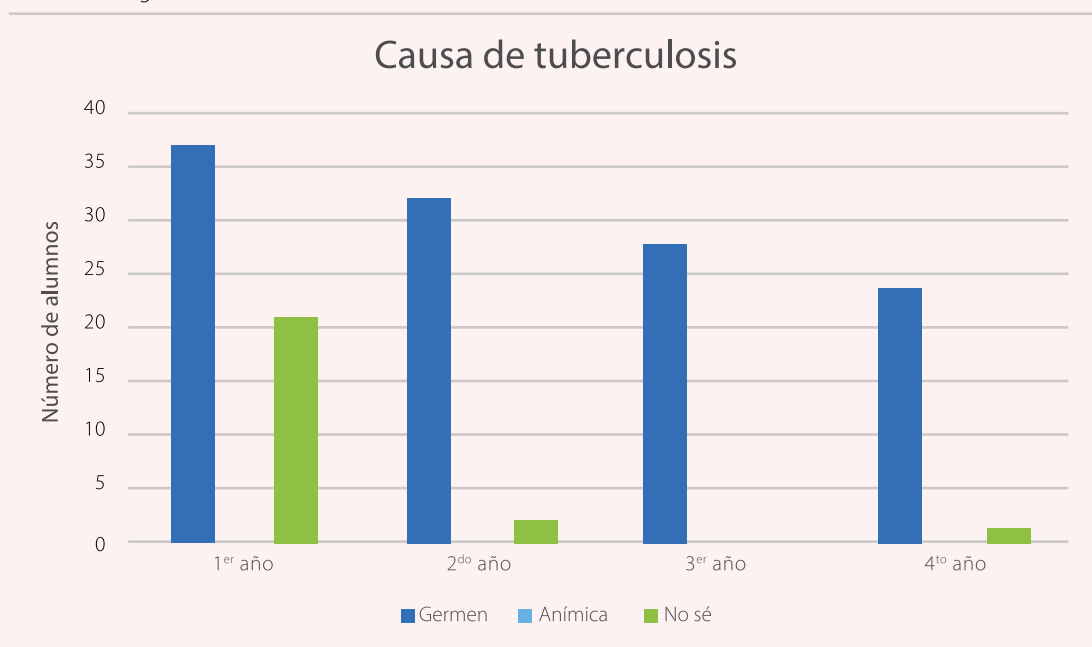
Nota: La gráfica 1 demuestra la frecuencia de primera fuente de información acerca de tuberculosis para los estudiantes de 1^o a 4^o año de medicina.

el 18.96 % de los alumnos de primer año lo identificaron adecuadamente, contrastando con el 56 % del segundo año, el 76 % del tercer año y el 60 % del cuarto año.

Al indagar sobre los grupos en mayor riesgo de contraer tuberculosis, los estudiantes destacaron a las personas sin hogar (63 %),

pacientes con VIH/SIDA (74.7 %), prisioneros (52.7 %), fumadores (57.5 %) y alcohólicos (37.7 %). El 11.6 % seleccionó la opción "no sé". Por último, en relación con el reconocimiento de síntomas de la enfermedad, solo el 22.42 % de los alumnos de primer año, el 17.65 % de segundo año, el 35.71 % de tercero

Gráfica 2: Pregunta "Causa de tuberculosis"



Nota: La gráfica demuestra la tendencia de creencia de la causa de tuberculosis

y el 28 % de cuarto año pudieron identificarlos correctamente.

El 52.1 % de los encuestados (76 estudiantes) concuerda plenamente con que nadie está exento de contraer tuberculosis. Solo un 4.8 % (7 estudiantes) está en desacuerdo, mientras que un 13.7 % (20 estudiantes) mostró una

actitud neutra ante esta afirmación. Respecto a la percepción de la tuberculosis como una enfermedad grave, el 55.5 % (81 estudiantes) estuvo plenamente de acuerdo. Los demás estudiantes se inclinaron hacia el acuerdo o adoptaron una postura imparcial o indiferente.

Ningún estudiante estaba en desacuerdo o totalmente en desacuerdo con esta premisa.

En respuesta a la afirmación de que las personas con tuberculosis pulmonar no deberían ser aisladas, el 58.9 % (86 estudiantes) manifestó desacuerdo o total desacuerdo, mientras que el 19.2 % (28 estudiantes) expresó acuerdo o total acuerdo. Con relación a la percepción de la tuberculosis como un problema grave en la sociedad, el 67.8 % (99 estudiantes) estuvo plenamente de acuerdo, mientras que un 25.3 % (37 estudiantes) adoptó una postura indiferente.

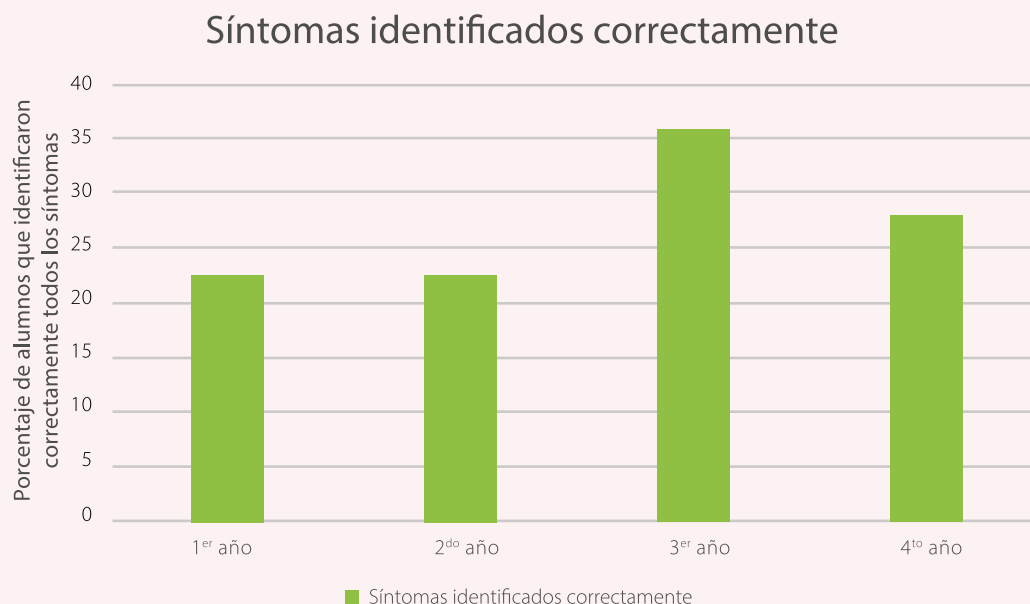
En la oración “es importante proteger a las personas de la tuberculosis” el 96.6 % de la población estuvo de acuerdo o totalmente

de acuerdo en esta afirmación. Solo un 1.4 % (2 estudiantes) estaba en desacuerdo o totalmente en desacuerdo.

El 92.4 % de los alumnos estaba totalmente de acuerdo o de acuerdo en que los tuberculosos no deben sentirse avergonzados de contraer la enfermedad, mientras que un 2.8 % (4 estudiantes) estaban en desacuerdo o totalmente en desacuerdo.

Con respecto a la pregunta “La tuberculosis es un problema serio en nuestra sociedad”, el 67.58 % de los alumnos se encuentra de acuerdo o totalmente de acuerdo y 10 alumnos mostraron estar en desacuerdo o totalmente desacuerdo.

Gráfica 3: Pregunta “Síntomas de la tuberculosis”



Nota: En esta gráfica se midió la cantidad de estudiantes que seleccionaron todas las respuestas correctas a la cuestión. Los síntomas listados incluyen: “tos persistente por más de 2 semanas, hemoptisis, pérdida de peso, fiebre, dolor torácico, sudores nocturnos y dificultad para respirar”.

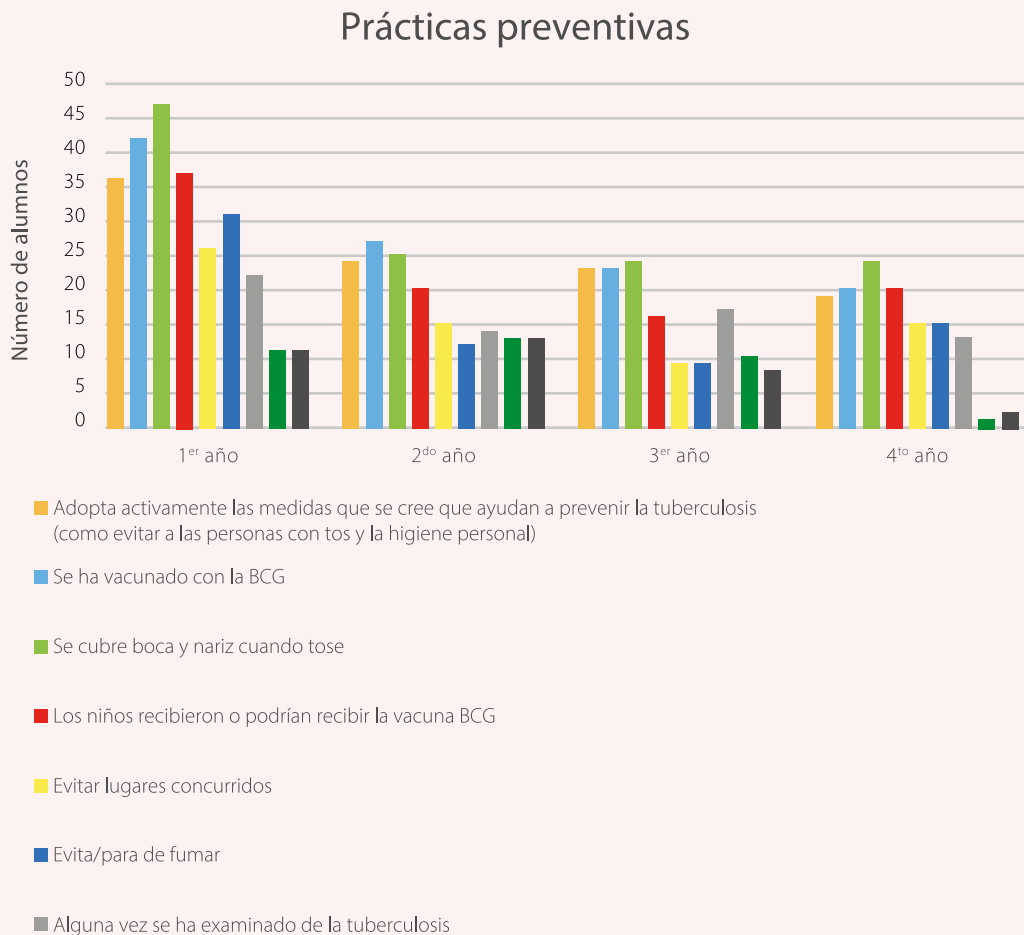
El 71 % de los estudiantes (103 individuos) toman medidas activas que se consideran efectivas para prevenir la tuberculosis, como mantener distancia de personas que tosen y practicar una higiene personal adecuada. El 77.9 % de los estudiantes (113 personas) recibieron la vacuna BCG. El 83.4 % (121 estudiantes) adopta la práctica de cubrirse boca y nariz al toser. Sin embargo, solo el 46.9 % (68 estudiantes) se ha sometido a pruebas de detección para la tuberculosis activa o latente. A pesar de haber sido vacunados con la BCG, menos del 25 % obtuvo resultados positivos en dichas pruebas (tuberculina e interferón *gamma*). Adicionalmente, alrededor del 45 % de los estudiantes prefieren evitar lugares con aglomeración y el 47 % (68 estudiantes) ha decidido dejar de fumar o evita hacerlo.

En cuanto a las actitudes y a las percepciones sobre la tuberculosis, es alentador observar que la mayoría de los estudiantes reconocen la gravedad de la enfermedad, con un valor P de 0.000, se observa que hay una diferencia significativa en la percepción de la gravedad de la tuberculosis en la sociedad entre los diferentes años académicos de los estudiantes de medicina. Como se pudo observar en el enunciado "Es importante proteger a las personas de la tuberculosis", el valor P de 0.053 indica que no hay diferencia con respecto a la importancia de proteger a las personas de la tuberculosis entre los diferentes años de estudios de los estudiantes de medicina. No obstante, es esencial reforzar la importancia de prácticas preventivas, especialmente en un contexto universitario, para evitar la propagación de la enfermedad entre estudiantes y las potenciales complicaciones. En este estudio, que se centra en evaluar la percepción y el entendimiento de la

tuberculosis (TB) entre estudiantes de medicina de diferentes niveles académicos, emergen hallazgos significativos. Los estudiantes de cuarto año, utilizando un sistema de puntuación basado en el estudio de Vigneschow *et al.* de la Provincia de Moyon-Ogooué, Gabón, alcanzan una media del 67 % en respuestas acertadas, lo que los categoriza como de conocimiento "bueno". A pesar de que el 96 % de ellos muestra actitudes positivas hacia la TB, solo el 68 % evidencia prácticas preventivas óptimas, lo cual deja a un 32 % con espacio para mejorar. Por otro lado, los estudiantes de tercer año muestran un sólido entendimiento sobre la TB, con un puntaje del 66 %, y un 84 % refleja una actitud favorable hacia la enfermedad; sin embargo, solo el 39 % ha adoptado prácticas preventivas adecuadas. Los estudiantes de segundo año logran un puntaje del 64 % en conocimiento y, aunque todos expresan una actitud positiva, solo el 35 % manifiesta tener prácticas preventivas eficientes, lo que sitúa al 65 % en un área de mejora. Los estudiantes de primer año presentan un conocimiento "pobre" con un 34 % de aciertos; sin embargo, todos demuestran una actitud positiva con un 79 %. Pese a esta actitud, un 46 % presenta prácticas deficientes en relación con la TB. Estos hallazgos resaltan la necesidad de adaptar y fortalecer las estrategias educativas frente a la TB a lo largo de la formación médica.

Los hallazgos demuestran variaciones significativas en función del año de estudio de los alumnos, que se respaldan por diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$ para las fuentes de información y $p < 0.014$ y $p < 0.020$ para la vía de transmisión y reconocimiento de pacientes en riesgo, respectivamente).

Gráfica 4: Preguntas "Prácticas preventivas"



Nota: La gráfica demuestra el conocimiento acerca de prácticas preventivas de acuerdo al año que el estudiante cursa en la carrera de medicina.

DISCUSIÓN

La TB es crucial en la salud pública. Por lo tanto, es esencial que los estudiantes de medicina comprendan bien la enfermedad. Este estudio, enfocado en los estudiantes de la UFM, proporciona una perspectiva clara sobre la procedencia de la información que tienen los

estudiantes sobre la TB, así como su grado de conocimiento y las actitudes asociadas.

En cuanto a la primera fuente de información, se observa que los alumnos de los primeros tres años de estudio predominantemente adquieren información sobre la TB a través de fuentes empíricas como la familia, amigos y colegas. Estos datos concuerdan con el estudio

de Junaid *et al.* (2021), aunque el contraste con el cuarto año resulta notable, ya que la principal fuente para estos estudiantes son los trabajadores de salud. Esta tendencia destaca la importancia de incentivar a los estudiantes desde sus primeros años a acceder a fuentes científicas confiables.

Como se puede observar en la gráfica 1, el papel de los medios de comunicación como fuente primaria para un 12 % de los alumnos de primer año, superior al 4 % reportado en otros estudios, subraya la influencia y responsabilidad que tienen estos medios en la diseminación de información precisa y veraz sobre temas de salud (valor P de 0.001).

En términos de reconocimiento del agente causal y de la vía de transmisión de la tuberculosis, se observa una mejora sustancial a medida que los estudiantes avanzan en su formación, si bien aún existe margen de mejora. El contraste con estudios en otros países, como Omán, donde el reconocimiento de la vía transmisión fue notablemente superior, recalca la necesidad de reforzar estos conceptos en los currículos académicos.^[22]

Desde un punto de vista académico, el valor intrínseco de este estudio se manifiesta en su capacidad para identificar áreas de mejora en los protocolos educativos actuales relacionados con la TB. Se han discernido áreas críticas en las cuales predomina el conocimiento empírico sobre la instrucción basada en evidencia, subrayando la imperativa necesidad de fortificar la formación con fuentes científicas verificadas. Además, el estudio resalta la trascendencia de intensificar las estrategias preventivas en el ámbito universitario con el propósito de mitigar la exposición y la transmisión entre la población estudiantil.

CONCLUSIÓN

Con base en la investigación, se observa que es necesario mejorar el conocimiento, las actitudes y las prácticas preventivas de los estudiantes de medicina de la UFM. A pesar de una evolución positiva en la comprensión de la TB según el año académico cursado, existen deficiencias significativas en las etapas iniciales de formación.

Es importante reconocer las limitaciones inherentes a este estudio. El alcance se limita a una única entidad académica, lo que podría no ser representativo del panorama general del país. La metodología basada en cuestionarios autorreportados puede introducir sesgos de informante. Adicionalmente, podría haber un sesgo de selección, considerando que los estudiantes con predisposición o interés particular hacia el tema de la TB podrían haber sido más propensos a participar.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ Mitchell, R.N., Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª. Ed., Barcelona España, Elsevier, 2017. https://medicina2023.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/03/compendio-de-robbins-y-cotran-patologia-estructural-y-funcional-9a-edicion_booksmedicos.org_.pdf
- ² Organización Panamericana de la Salud. Perfil del País Guatemala. *Salud en las Américas*. 2022. <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-guatemala>
- ³ Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Subgerencia de Prestaciones en Salud. Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia (GPC-BE) "Tuberculosis." *GPC-BE* No. 96 Guatemala, 2017; 92 p. https://www.igss-gt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/medicina_interna/96TUBERCULOSIS.pdf
- ⁴ Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Dirección de Epidemiología y Gestión del Riesgo. Análisis de tuberculosis Guatemala. *Situación de enfermedades respiratorias agudas*. 2024; 15-2024. <https://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/vigilancia-epidemiologica/salas-situacionales>
- ⁵ Jensen, P.A., Lambert, L.A., Iademarco, M.F., Ridzon, R., Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005, Dec.; 54(RR-17): 1-141. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm>
- ⁶ Fox, G.J., Redwood, L., Chang, V., Ho, J. The effectiveness of individual and environmental infection control measures in reducing the transmission of *mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020, Jan.; 72(1): 15-26. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa719>
- ⁷ Teixeira, E.G., Menzies, D., Alves Cunha, A.J.L., Raggio Luiz, R., Ruffino-Netto, A., Scartozzoni, M.S., *et al*. Knowledge and practices of medical students to prevent tuberculosis transmission in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*; 2008, Oct.; 24(4): 265-270. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892008001000006>
- ⁸ Karakousis, P.C., Sifakis, F.G., Montes de Oca, R., Amorosa, V.C., Page, K.R., Manabe, Y.C., *et al*. U.S. medical resident familiarity with national tuberculosis guidelines. *BMC Infectious Diseases*. 2007, Aug.; 7: 89. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-89>
- ⁹ Ou, Y., Luo, Z., Mou, J., Ming, H., Wang, X., Yan, S., *et al*. Knowledge and determinants regarding tuberculosis among medical students in Hunan, China: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2018, Jun.; 18(1): 730. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5636-x>

- ¹⁰ Nathavitharana, R.R., Bond, P., Dramowski, A., Kotze, K., Lederer, P., Oxley, I., *et al.* Agents of change: the role of healthcare workers in the prevention of nosocomial and occupational tuberculosis. *Presse Med.* 2017, Mar.; 46(2 Pt. 2): e53–e62. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.014>
- ¹¹ Carvalho, C.deF., Zanon Ponce, M.A.Z., da Silva-Sobrinho, R.A., Della Rosa Mendez, R., Dos Santos, M.A., Dos Santos, E.M., *et al.* Tuberculosis: knowledge among nursing undergraduate students. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2019, Sep.; 72(5): 1279–1287. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0384>
- ¹² Berg-Johnsen, A., Hådem, S.O., Tamrakar, D., & Harstad, I. A questionnaire of knowledge, attitude and practices on tuberculosis among medical interns in Nepal. *J. Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020, Aug.; 20: 100173. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100173>
- ¹³ Khan, J.A., Zahid, S., Khan, R., Hussain, S.F., Rizvi, N., Rab, A., *et al.* Medical interns knowledge of TB in Pakistan. *Tropical Doctor.* 2005, Jul.; 35(3): 144–147. <https://doi.org/10.1258/0049475054620770>
- ¹⁴ Charkazi, A.R., Kouchaki, G., Nejad, M.S., & Gholizade, A.H. Medical interns' knowledge of tuberculosis and DOTS strategy in northern Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2012, Dec.; 16(12): 1251–1256. <https://iris.who.int/handle/10665/118063>
- ¹⁵ Laurenti, P., Federico, B., Raponi, M., Furia, G., Ricciardi, W., & Damiani, G. Knowledge, experiences, and attitudes of medical students in Rome about tuberculosis. *Medical Science Monitor.* 2013, Oct.; 19(1): 865–874. <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/889515>
- ¹⁶ Bhebhe, L.T., Van Rooyen, C., Steinberg, W.J. Attitudes, knowledge and practices of healthcare workers regarding occupational exposure of pulmonary tuberculosis. *African J Prim Heal Care Fam Med.* 2014; 6(1): E16. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.788833>
- ¹⁷ Emili, J., Norman, G.R., Upshur, R.E., Scott, F., John, K.R., & Schmuck, M.L. Knowledge and practices regarding tuberculosis: a survey of final-year medical students from Canada, India and Uganda. *Medical education.* 2001, Jun.; 35(6): 530–536. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2923.2001.00918.x>
- ¹⁸ Esteban, J., Gadea, I., Fernandez-Roblas, R., Granizo, J.J., & Soriano, F. Tuberculous infection in student nurses in Madrid, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001, Jun.; 5(6): 583–584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11409589/>
- ¹⁹ Bozorgmehr, K., Menzel-Severing, J., Schubert, K., & Tinnemann, P. Global Health Education: a cross-sectional study among German medical students to identify needs, deficits and potential benefits (Part 2 of 2: Knowledge gaps and potential benefits). *BMC medical*

education. 2010, Oct.; 10: 67. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-10-67>

- ²⁰ Murad, M.A., & Abdulmageed, S.S. Tuberculosis screening among health sciences students in Saudi Arabia in 2010. *Annals of Saudi medicine*. 2012, Sep-Oct.; 32(5): 527–529. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2012.527>
- ²¹ Junaid, S.A., Kanma-Okafor, O.J., Olufunlayo, T.F., Odugbemi, B.A., & Ozoh, O.B. Tuberculosis Stigma: Assessing Tuberculosis Knowledge, Attitude and Preventive Practices in Surulere, Lagos, Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2021, Jul-Sep.; 20(3): 184-192. https://doi.org/10.4103/aam.aam_40_20
- ²² Al-Jabri, A.A., Dorvlo, A.S.S., Al-Rahbi, S., Al-Abri, J., & Al-Adawi, S. Knowledge of tuberculosis among medical professionals and university students in Oman. 2006, Sep.; 12(5): 509-521. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/117144>



Copyright © 2024 Ricardo Andrés Caravantes Armas y Luisa María Cruz Chang

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: Compartir – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Adaptar – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: Atribución – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. No comercial – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. Compartir igual – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. No hay restricciones adicionales – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)

Neuromonitorización rutinaria como herramienta para guiar la extensión de la resección glandular en cirugía tiroidea

Julio Roberto Cobar De León¹, Carlos René Cordón Fernández^{1,2}
y Marco Antonio Peñalongo Bendfeldt^{1,2}

¹Centro de Tiroides y Paratiroides (CTP)

²INTEGRA Cancer Institute

Fecha de envío: 27/10/2023

Fecha de aceptación: 19/03/2024

Fecha de publicación: 31/05/2024

Citación: Cobar De León, J.R., Cordón Fernández, C.R., Peñalongo Bendfeldt, M.A. Neuromonitorización rutinaria como herramienta para guiar la extensión de la resección glandular en cirugía tiroidea. *Rev. Fac. Med.*, 2024, Mayo; 2(1), III Época: 35-45.

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v1i36.111>

Correo electrónico: juliocobar@ufm.edu

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



RESUMEN

Introducción: La preservación del nervio laríngeo recurrente es uno de los retos más grandes en la cirugía tiroidea. Este estudio buscó determinar si el desarrollo de una lesión en el lado inicial durante una tiroidectomía modifica la extensión tiroidea planificada al lado contralateral.

Métodos: Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo con una cohorte de 88 pacientes del centro de Tiroides y Paratiroides, a los cuales se les realizaron 48 tiroidectomías y 40 lobectomías, procedimientos durante los cuales hubo 136 nervios en riesgo identificados por neuromonitorización. **Resultados:** Se documentaron 10 pérdidas de señal verdaderas, en las cuales no se modificó la extensión de la resección tiroidea planificada debido a enfermedad carcinomatosa extensa. **Conclusión:** El uso rutinario de neuromonitorización ayuda en la identificación del nervio laríngeo recurrente y permite conocer su funcionamiento postoperatorio. Al haber pérdida de señal en el lado inicial, cuando sea posible, posponer la resección del lóbulo contralateral evitará lesiones nerviosas bilaterales.

Palabras clave: neuromonitorización, nervio laríngeo recurrente, tiroidectomía

Routine neuromonitoring as a tool to guide the extent of glandular resection in thyroid surgery

ABSTRACT

Introduction: Preservation of the recurrent laryngeal nerve is one of the greatest challenges during thyroid surgery. This study sought to determine if the development of a lesion on the initial side during thyroidectomy modifies the planned thyroid extension to the contralateral side. **Methods:** This is a descriptive retrospective study with a cohort of 88 patients from Centro de Tiroides y Paratiroides, on whom 48 thyroidectomies and 40 lobectomies were performed, during which 136 nerves at risk were identified by neuromonitoring. **Results:** 10 true signal losses were documented, in which the extent of the planned thyroid resection was not changed due to extensive carcinomatous disease. **Conclusion:** The routine use of neuromonitoring helps in the identification of the recurrent laryngeal nerve and allows knowing its postoperative function. When there is loss of signal on the initial side, when possible, postponing resection of the contralateral lobe will avoid bilateral nerve injury.

Key words: neuromonitoring, recurrent laryngeal nerve, thyroidectomy

INTRODUCCIÓN

Debido a su inervación a los músculos intrínsecos de la laringe, las lesiones del nervio laríngeo recurrente durante una tiroidectomía pueden generar graves complicaciones; al haber lesiones unilaterales se puede observar: parálisis ipsilateral de la cuerda vocal, disfonía y disfagia. Las lesiones bilaterales pueden poner en riesgo la vida del paciente al comprometer el funcionamiento correcto de la vía aérea superior, por lo que, algunos pacientes, pueden llegar a requerir una traqueostomía.^[1] Las lesiones del nervio laríngeo recurrente se pueden clasificar de acuerdo al tiempo de duración como transitorias o permanentes, al perdurar por más de 6 meses.^[2] La incidencia de las lesiones permanentes se encuentra entre 0 y 11 %, y la incidencia de parálisis transitoria entre 0 y 7.1 %.^[3-6]

La neuromonitorización del nervio laríngeo recurrente permite su identificación y evaluación de manera dinámica durante el transcurso de la tiroidectomía.^[2] Su uso puede tener una alta utilidad en procedimientos de alta dificultad como reintervenciones^[7]; resecciones de bocio subesternal y/o de gran tamaño; resecciones por cáncer tiroideo avanzado; pacientes que posean variantes anatómicas del trayecto del nervio recurrente laríngeo.^[8] Debido a su utilidad para determinar la función del nervio laríngeo recurrente, la neuromonitorización puede utilizarse para guiar la toma de decisiones transoperatorias.^[9] Su uso rutinario ha sido propuesto para reducir la incidencia de lesión bilateral del nervio laríngeo recurrente. En casos planificados para tiroidectomía total, si hay pérdida de la señal del lado inicial,

se puede diferir la resección del lóbulo del otro lado para evitar lesionar el nervio contralateral.^[10] Si no se determina una causa de pérdida de señal, no relacionada con lesión del nervio recurrente laríngeo, se aconseja: a) suspender el procedimiento y posponer su completación, b) realizar una tiroidectomía subtotal del lado contralateral o c) continuar y proceder a completar el procedimiento con el riesgo de lesionar el nervio contralateral.^[11]

Las ventajas del uso de la neuromonitorización se han documentado en distintos estudios realizados a nivel internacional. En un estudio doble ciego aleatorizado realizado por Barczynski M. *et al.*^[12] se observó que, durante una cirugía tiroidea, su utilización redujo la incidencia de parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente; sin embargo, no afectó la incidencia de parálisis permanente. En un estudio realizado por Zhou L. *et al.*^[13] en el cual se utilizó la neuromonitorización durante una cirugía para pacientes con enfermedad de Graves, se notó una reducción en el tiempo operatorio y en la morbilidad. Se ha observado que también puede resultar ventajosa para la identificación del nervio laríngeo recurrente a nivel transoperatorio. En un estudio retrospectivo realizado por Pei M. *et al.*^[14], en el cual se comparó el uso de la neuromonitorización con la visualización en pacientes durante reintervenciones, su uso presentó un 96.8 % de identificación del nervio laríngeo recurrente en comparación con un 75.4 % en el grupo que exclusivamente utilizó la visualización.

En Guatemala, la disponibilidad de equipos de neuroestimulación es reciente y, hasta la fecha, son utilizados rutinariamente por muy pocos cirujanos. Nuestro trabajo pretendió analizar, en caso de pérdida de señal

del lado inicial de la cirugía, el grado en que el uso de la neuromonitorización modifica la extensión de la resección tiroidea planeada.

METODOLOGÍA

Objetivo general

Describir los hallazgos observados con el uso de neuromonitorización rutinaria durante su implementación inicial en la población guatemalteca con patología tiroidea para guiar la extensión de la resección glandular en cirugía tiroidea.

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo analizando a los pacientes operados con patología tiroidea por los cirujanos del Centro de Tiroides y Paratiroides, desde el 12 de mayo del 2018 hasta el 16 de noviembre del 2022, a quienes se les realizó una lobectomía, una tiroidectomía total (TT) o una TT con vaciamiento ganglionar, utilizando rutinariamente equipo de neuromonitorización.

La muestra fue seleccionada por medio de conveniencia y fue conformada por un total de 88 pacientes, excluidos todos los pacientes en quienes no se utilizó la neuromonitorización rutinaria y fueron operados por patología paratiroidea.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado autorizando la utilización de su información con propósitos académicos de enseñanza e investigación. Se respetó la privacidad de los pacientes, registrando su información en una base de datos donde solo podían ser identificados por el investigador principal.

Las variables analizadas fueron sexo, diagnóstico preoperatorio y diagnóstico

postoperatorio; procedimiento realizado: lobectomía derecha, lobectomía izquierda, tiroidectomía total (TT) o tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar; número y porcentaje de los casos en los que hubo pérdida de señal; número de pacientes en quienes la pérdida de señal fue transitoria o verdadera; número de nervios en riesgo: 1. lobectomía y tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar; 2. número y porcentaje de lesiones visibles del nervio laríngeo recurrente (lesión tipo I y lesión segmentaria); número y porcentaje de los casos en los que las lesiones fueron detectadas por el neuromonitor, pero que no fueron visibles (lesión global y tipo II).

Al obtener la muestra por conveniencia, se realizó una tabla de recolección de datos en Microsoft Excel identificando a los pacientes con sus datos demográficos. Se determinó la cantidad total de los nervios laríngeos recurrentes que estuvieron en riesgo durante los procedimientos, hubo 2 en tiroidectomías totales y 1 en lobectomías. Posteriormente, se obtuvo el porcentaje representativo del total de los nervios en riesgo donde se evidenció: pérdida de señal, pérdida de señal transitoria y pérdida de señal verdadera. En los casos de pérdida de señal verdadera, se evaluó el grupo representativo del total de los nervios en riesgo de pacientes quienes presentaron pérdida de señal segmentaria (tipo I) o global (tipo II).

RESULTADOS

Se estableció una muestra por conveniencia de 88 pacientes, con una edad promedio de 49 años, la mayoría del sexo femenino (78 %), a quienes se les practicaron 42 tiroidectomías

totales, 40 lobectomías y 6 tiroidectomías totales con vaciamiento ganglionar, por lo que hubo 136 nervios en riesgo de ser lesionados durante la cirugía (tabla 1). Uno (1.1 %) de los pacientes, programados para lobectomía, tenía una lesión recurrencial preexistente por cirugía tiroidea previa.

Las indicaciones más frecuentes de cirugía fueron enfermedad nodular folicular tiroidea, adenomas foliculares y carcinoma papilar de tiroides (tabla 2).

Los 136 nervios recurrentes laríngeos (NRL) en riesgo de ser lesionados fueron identificados visualmente por el cirujano, con luz blanca, durante la cirugía. De los 136 NRL en riesgo, hubo pérdida de señal verdadera en 10 (7.35 %) y pérdida de señal transitoria en 3 (1.47 %). De las pérdidas de señal verdaderas, 3/10 (30 %) fueron segmentarias o tipo I, y 7/10 (70 %) fueron globales o de tipo II. De los pacientes con pérdida de señal verdadera, 7 estaban programados para una TT y, pese a la pérdida de señal del lado operado inicialmente, en todos ellos se procedió a realizar la tiroidectomía total sin modificar la extensión de la cirugía planificada. En 1 caso, planificado para lobectomía para completar la tiroidectomía, con una parálisis preexistente de la cuerda vocal del lado operado previamente, la pérdida de señal verdadera confirmó una lesión tipo II con nervio intacto, facilitando la decisión de realizar una traqueostomía antes de extubar a la paciente (tabla 3).

Las lesiones tipo I fueron secundarias a lesión térmica en 2/3 casos (66.6 %) y en 1/3 (33.3 %) a elongación y tracción del nervio recurrente laríngeo. En las lesiones tipo 2, con nervio intacto, no pudo identificarse la causa. Las pérdidas de señal catalogadas

como transitorias fueron aquellas en las que la señal fue recuperada al relajar la tensión ejercida sobre el nervio o al final de la disección. La patología tiroidea que más se asoció a la pérdida de señal verdadera fue cáncer papilar en 6/10 (60 %) casos.

Tabla 1: Detalle de procedimientos realizados y nervios en riesgo

	Cantidad	Porcentaje
Tiroidectomías totales	42	47.72 %
Lobectomías derechas	20	22.72 %
Lobectomías izquierdas	20	22.72 %
Tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar	6	6.81 %
Total de los nervios en riesgo	136	100 %
Nervios derechos en riesgo	68	50 %
Nervios izquierdos en riesgo	68	50 %

Nota. La tabla 1 describe la frecuencia de los procedimientos realizados en la muestra y los nervios puestos en riesgo de acuerdo con los procedimientos quirúrgicos.

Tabla 2: Indicaciones de la cirugía

	Casos	Porcentaje
Carcinomas papilares	33	37.5%
Enfermedad folicular nodular tiroidea	31	35.2%
Adenomas foliculares	20	22.7%
Bocio hiperplásico por enfermedad de Graves	2	2.2%
Adenoma funcional autónomo	1	1.3%
Tiroiditis de Hashimoto	1	1.3%
Total	88	100%

Nota. La tabla 2 describe las indicaciones quirúrgicas de los pacientes de la muestra. Los datos están presentados como porcentaje de la muestra.

Tabla 3: Pérdida de señal detectada por neuromonitorización

	Número de nervios con pérdida de señal	Porcentaje
Pérdida de señal	13/136	9.5%
Pérdida transitoria	3/136	2.2%
Pérdida verdadera	10/136	7.3%
Pérdida segmentaria (tipo I)	3/136	2.2%
Pérdida global (tipo 2)	7/136	5.1%
Modificación del procedimiento planificado	1/88	1.1%

Nota. La tabla 3 describe las pérdidas de señal detectadas a través de la neuromonitorización.

DISCUSIÓN

En el estudio, se identificaron 10 pérdidas verdaderas de señal en 136 nervios recurrentes en riesgo de ser lesionados, lo que equivale al 7.3 %. De estas pérdidas de señal verdaderas, la mayoría fueron secundarias a lesiones tipo II o globales, con el nervio visualmente intacto. Como ha sido reportado, las lesiones tipo II tienen una mayor probabilidad de recuperarse en relación con lesiones tipo I o segmentarias.^[1,15] En estos casos, por regla general, en el 67-93 %, la causa es neuropraxia, provocada por tracción y elongación del nervio durante la disección.^[16-18] Las lesiones por neuropraxia pueden tomar de horas a meses para recuperarse, como ha sido reportado^[1], a diferencia de las lesiones segmentarias o tipo I, que usualmente

obedecen a una sección del nervio o quemadura por difusión del calor secundaria al uso del electrocauterio, lo que hace muy poco probable su recuperación, aun cuando se haya hecho una neurorrafia.^[19,20] Tomando en cuenta lo antes expuesto, el porcentaje de las pérdidas verdaderas de señal durante la cirugía tiroidea no es equiparable a la tasa de lesión recurrential definitiva. Para poder establecerla con certeza, todos estos pacientes deberán ser reevaluados al cumplir un año de operados, para determinar el número exacto de nervios recurrentes laríngeos lesionados que provocaron una parálisis de cuerda vocal permanente o definitiva.^[2] En todos los pacientes fueron utilizados relajantes musculares no polarizantes, únicamente durante la inducción, y se mantuvieron

niveles profundos de anestesia durante todo el procedimiento.

El objetivo principal del estudio fue conocer si la pérdida de señal verdadera, después de la resección del primer lóbulo tiroideo, modificaba la decisión de resecar el lóbulo contralateral. Las guías y la mayoría de los estudios^{19, 11, 21, 22} recomiendan, para evitar una eventual lesión nerviosa bilateral, considerar diferir la resección del lóbulo contralateral o hacer una lobectomía subtotal contralateral; y solo en casos en que estas opciones no sean posibles o las condiciones del paciente o de la patología que se está tratando no permitan exponerlo a una nueva cirugía, resecar el lóbulo contralateral. En ninguno de los 10 casos con pérdida de señal verdadera en nuestra serie se modificó la estrategia quirúrgica. En todos ellos se decidió resecar el lóbulo contralateral pese al riesgo de exponer a los pacientes a una lesión bilateral. En la mayoría, se trataba de carcinomas papilares con extensa enfermedad ganglionar en el cuello. Afortunadamente, no se produjo ninguna lesión nerviosa contralateral. Sin embargo, se considera que, en casos futuros, cuando sea posible, lo prudente será diferir la resección del lóbulo contralateral en los casos de pérdida de señal verdadera en el lado inicial.

Hubo necesidad de hacer una traqueostomía en una paciente con una parálisis recurrencial producida años antes por una lobectomía derecha, que fue reintervenida por enfermedad nodular folicular tiroidea de gran volumen del lado izquierdo. La pérdida de señal verdadera fue producida por una lesión tipo II o global con nervio visualmente intacto. En este caso, la neuromonitorización facilitó la decisión de hacer una

traqueostomía antes de extubar a la paciente y se vio la necesidad de hacerla de urgencia unas horas después por distrés respiratorio.

CONCLUSIÓN

Se considera que el uso rutinario de la neuromonitorización en cirugía tiroidea ayuda en la identificación de los nervios recurrentes laríngeos, confirma su funcionamiento al final de la disección y previene las lesiones nerviosas bilaterales. La interpretación de la información que ofrece debe ser analizada cuidadosamente y es un elemento adicional que puede ayudar en la toma de decisiones sobre la extensión de la resección quirúrgica. Requiere de una curva de aprendizaje y su uso no debe limitarse a los casos difíciles o reintervenciones.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ Dionigi, G., Wu, C-W., Kim, H.Y., Rausei, S., Boni, L., Chiang, F-Y. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. *World J Sur.* 2016, Jan.; 40(6): 1373–1381. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3415-3>
- ² Wang, T.S., Lyden, M.L., & Sosa J.A. Thyroidectomy. *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com/contents/thyroidectomy>
- ³ Tuggle, C.T., Roman, S.A., Wang, T.S., Boudourakis, L., Thomas, D.C., Udelsman, R., et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery.* 2008, Dec.; 144(6): 869–877; discussion 877. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.033>
- ⁴ Sosa, J.A., Mehta, P.J., Wang, T.S., Boudourakis, L., Roman, S.A. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg.* 2008, Jun.; 206(6): 1097–1105. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.023>
- ⁵ Boudourakis, L.D., Wang, T.S., Roman, S.A., Desai, R., Sosa, J.A. Evolution of the surgeon-volume, patient-outcome relationship. *Ann Surg.* 2009, Jul.; 250(1): 159–165. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181a77cb3>
- ⁶ Dralle, H., Sekulla, C., Lorenz, K., Brauckhoff, M., Machens, A., The German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg.* 2008, Jul.; 32(7): 1358–1366. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9483-2>
- ⁷ Chuang, Y-C., Huang, S-M. Protective effect of intraoperative nerve monitoring against recurrent laryngeal nerve injury during re-exploration of the thyroid. *World J Surg Oncol.* 2013, April; 11, 94. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-94>
- ⁸ Calò, P.G., Pisano, G., Medas, F., Tatti, A., Pittau, M.R., Demontis, R., et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? *Clin Ter.* 2013, May-June; 164(3): e193-198. <https://doi.org/10.7417/ct.2013.1567>
- ⁹ Randolph, G.W., Dralle, H., International Intraoperative Monitoring Study Group, Abdullah, H., Barczynski, M., Bellantone, R., et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2011, Jan.; 121 Suppl 1(S1): S1-S16. <https://doi.org/10.1002/lary.21119>
- ¹⁰ Al-Qurayshi, Z., Kandil, E., Randolph, G.W. Cost-effectiveness of intraoperative nerve monitoring in avoidance of bilateral recurrent laryngeal nerve injury in patients undergoing total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2017, Oct.; 104(11): 1523–1531. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.10582>

- ¹¹ Wu, C-W., Sun, H., Zhang, G., Kim, H.Y., Catalfamo, A., Portinari, M., *et al.* Staged thyroidectomy: A single institution perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2018, Aug.; 3(4): 326–332. <https://doi.org/10.1002/lio2.171>
- ¹² Barczyński, M., Konturek, A., Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg*. 2009, March; 96(3): 240–246. <https://doi.org/10.1002/bjs.6417>
- ¹³ Zhou, L., Dionigi, G., Pontin, A., Pino, A., Caruso, E., Wu, C-W., *et al.* How does neural monitoring help during thyroid surgery for Graves' disease? *J Clin Transl Endocrinol*. 2019, March; 15: 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.11.002>
- ¹⁴ Pei, M., Zhu, S., Zhang, C., Wang, G., Hu, M. The value of intraoperative nerve monitoring against recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations. *Medicine (Baltimore)* 2021, Dec.; 100(51): e28233. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028233>
- ¹⁵ Hydman, J., Björck, G., Persson, J.K.E., Zedenius, J., & Mattsson, P. Diagnosis and prognosis of iatrogenic injury of the recurrent laryngeal nerve. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2009, July; 118(7), 506–511. <https://doi.org/10.1177/00034894091180070>
- ¹⁶ Chiang, F-Y., Lu, I-C., Kuo, W-R., Lee, K-W., Chang, N-C., Wu, C-W. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery*. 2008, June; 143(6): 743–749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.02.006>
- ¹⁷ Snyder, S.K., Lairmore, T.C., Hendricks, J.C., Roberts, J.W. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2008, Jan.; 206(1): 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.017>
- ¹⁸ Chiang, F-Y., Lee, K-W., Chen, H-C., Chen, H-Y., Lu, I-C., Kuo, W-R., *et al.* Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg*. 2010, Feb.; 34(2): 223–229. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-009-0316-8>
- ¹⁹ Chen, D., Chen, S., Wang, W., Zhang, C., & Zheng, H. Spontaneous regeneration of recurrent laryngeal nerve following long-term vocal fold paralysis in humans: histologic evidence: Laryngeal Spontaneous Reinnervation. *The Laryngoscope*. 2011, May; 121(5): 1035–1039. <https://doi.org/10.1002/lary.21739>
- ²⁰ Sand, J.P., Park, A.M., Bhatt, N., Desai, S.C., Marquardt, L., Sakiyama-Elbert, S., *et al.* Comparison of conventional, revascularized, and bioengineered methods of recurrent laryngeal nerve reconstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 142(6): 526–532. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.0151>

- ²¹ Sadowski, S.M., Soardo, P., Leuchter, I., Robert, J.H., & Triponez, F. Systematic use of recurrent laryngeal nerve neuromonitoring changes the operative strategy in planned bilateral thyroidectomy. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid*. 2013, Mar.; 23(3): 329–333. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0368>
- ²² Goretzki. P.E., Schwarz, K., Brinkmann, J., Wirowski, D, Lammers BJ. The impact of intraoperative neuromonitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it worth the effort? *World J Surg*. 2010, June; 34(6): 1274–1284. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-009-0353-3>



Copyright © 2024 Julio Roberto Cobar De León, Carlos René Cordón Fernández y Marco Antonio Peñalongo Bendfeldt

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: **Compartir** – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. **Adaptar** – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: **Atribución** – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. **No comercial** – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. **Compartir igual** – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. **No hay restricciones adicionales** – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)

Nefritis Lúpica: Una Revisión Sistemática de su Manejo

María Isabel Bojórquez Ortiz¹ e Izabel Paola Hernández Cabrera¹

¹Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

Fecha de envío: 18/2/2024

Fecha de aceptación: 20/3/2024

Fecha de publicación: 31/5/2024

Citación: Bojórquez Ortiz, M.I., Hernández-Cabrera, I.P. Nefritis lúpica en adultos: una revisión sistemática de su manejo. *Rev. Fac. Med.*, 2024, Mayo; 2(1), III Época: 46-67

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v2i1.115>

Correo electrónico: mariabojoquez@ufm.edu

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



RESUMEN

Introducción: La nefritis lúpica (NL) es una complicación grave del lupus eritematoso sistémico (LES). Afecta principalmente a las mujeres y, en ellas, tiene una tasa de mortalidad seis veces mayor que la población general. La inmunopatología de la NL implica el depósito de complejos inmunes en los glomérulos y su clasificación histopatológica se basa en la biopsia renal. **Objetivos:** Evaluar la eficacia y la seguridad de los tratamientos disponibles para la NL en adultos e identificar las intervenciones emergentes para su manejo. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática según las directrices PRISMA, abarcando estudios publicados hasta enero de 2024. La búsqueda se realizó en PubMed, la biblioteca de Cochrane y Google Académico, con dos revisores encargados de la selección y extracción de datos, evaluando el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la herramienta Cochrane. **Resultados:** Se revisaron 212 artículos, eliminando 31 duplicados y 35 por falta de relevancia. De los 146 restantes, se excluyeron aquellos con defectos en el diseño, objetivos o población inadecuados, quedaron finalmente 31 artículos que cumplían los criterios de inclusión, incluidos 21 estudios analíticos y 10 ECA. **Discusión:** Se recomienda el tratamiento inmunosupresor para NL clase III y IV, mientras que para NL clase I o II se evalúa el uso de glucocorticoides

con otros agentes inmunosupresores si hay síndrome nefrótico o proteinuria en rango nefrótico. En casos refractarios, terapias emergentes, como guselkumab, ofrecen nuevas perspectivas. Es crucial garantizar un cumplimiento adecuado al tratamiento para maximizar los resultados terapéuticos en estos casos. **Conclusiones:** Para el manejo de la NL, se resalta la importancia de reducir la proteinuria y se recomienda hidroxiclороquina (HCQ) para todos estos pacientes. Se sugieren diferentes tratamientos inmunosupresores según la clase de nefritis. La retirada segura de la inmunosupresión es un desafío, requiere de evaluación y seguimiento cercano para evitar riesgos de brotes renales.

Palabras clave: nefritis lúpica; belimumab; ciclofosfamida; hidroxiclороquina; inmunoglobulina intravenosa; tacrolimus.

Lupus Nephritis: A Systematic Review of Management

ABSTRACT

Introduction: Lupus nephritis (LN) is a serious complication of systemic lupus erythematosus (SLE). Primarily affecting women and carrying a six-fold higher mortality rate than the general population. LN's immunopathology involves immune complex deposition in the glomeruli, and its histopathological classification is primarily based on renal biopsy. **Objectives:** To assess the efficacy and safety of available treatments for LN in adults and identify emerging

interventions for its management. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, including studies published up to January 2024. Searches were conducted in PubMed, the Cochrane Library, and Google Scholar, with two reviewers responsible for selection and data extraction, assessing the risk of bias in randomized controlled trials (RCTs) using the Cochrane tool. **Results:** A total of 212 articles were reviewed, 31 duplicates and 35 deemed irrelevant were eliminated. From the remaining 146, those with design flaws, inappropriate objectives, or inadequate population were excluded, leaving 31 articles meeting inclusion criteria, including 21 analytical studies and 10 RCTs. **Discussion:** Immunosuppressive therapy is recommended for LN class III and IV, while for class I or II, glucocorticoids with other immunosuppressive agents are recommended if nephrotic syndrome or proteinuria in the nephrotic range is present. In refractory cases, emerging therapies, such as guselkumab, offer new perspectives. Ensuring adequate treatment adherence is crucial to maximize therapeutic outcomes in these cases. **Conclusions:** The importance of reducing proteinuria is emphasized in LN management, with hydroxychloroquine (HCQ) recommended for these patients. Different immunosuppressive treatments are suggested based on the class of nephritis. Safe withdrawal of immunosuppression poses a challenge, requiring close evaluation and monitoring to avoid risks of renal flares.

Keywords: lupus nephritis; belimumab; cyclophosphamide; hydroxychloroquine; intravenous immunoglobulin; tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune crónica cuya respuesta inmunológica aberrante desencadena una inflamación multiorgánica que se presenta a través de un amplio espectro de manifestaciones clínicas.⁽⁷⁾ Una de las complicaciones más graves es la NL. Los síntomas de la NL pueden variar desde leves, con una función renal preservada, hasta graves, con proteinuria, hematuria, edema, hipertensión arterial y disminución progresiva de la función renal. Ocurre aproximadamente en el 20-65 % de las personas diagnosticadas con LES.⁽²⁾ Afecta predominantemente al sexo femenino, con una proporción de 3:1 entre mujeres y hombres.⁽²⁾ En general, se estima que los pacientes con NL tienen una tasa de mortalidad seis veces mayor que la población general.⁽²⁾

En 2021, la NL tuvo una distribución mundial de 30.9 por cada 100 000 habitantes; es importante considerar su variabilidad según la etnia y la región geográfica.⁽⁷⁻¹⁰⁾ En un estudio epidemiológico de Barranquilla, Colombia, se encontró que la mayoría de la población estudiada eran mujeres (96 %), con mayor representación en grupos de edad menores de 21 años (27.3 %) y de 34 a 45 años (27.3 %).⁽¹¹⁾ En otro estudio sobre la caracterización del paciente con NL en Santander, Colombia, se observó que la edad promedio de diagnóstico fue a los 36 años, se destaca la clase histopatológica IV como la más común; además, la terapia de mantenimiento más frecuente fue el uso exclusivo de corticoesteroides (36 %), seguido de corticoesteroides y micofenolato (29 %).⁽¹²⁾ Mientras, en México, un estudio retrospectivo evidenció una larga evolución de la NL

(13.1 ± 28.1 meses); la nefropatía clase IV es la más frecuente (79 %); además, se reportó que el 10 % de la población necesitó terapia dialítica a los 12 meses.⁽¹²⁾

En Guatemala, aún no se han realizado estudios sobre la prevalencia de NL. Sin embargo, al hacer un cálculo basado en la prevalencia mundial de NL en el 2021, considerando la población nacional total para ese mismo año (17 109 740), se estima una prevalencia aproximada de 5535 casos por cada 100 000 habitantes.⁽¹⁴⁾ En una investigación sobre la caracterización del paciente con NL en el Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, se observó una mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva (15-30 años) y de etnia no indígena; el tratamiento más común incluyó esteroides orales, ciclofosfamida (CIC) intravenosa e HCQ, y la recaída se presentó en el 37 % de los casos.⁽¹⁵⁾ En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital General San Juan de Dios, ocupó el segundo lugar entre las glomerulopatías más frecuentes.⁽¹⁶⁾

La inmunopatología de la NL es mediada por el depósito de complejos inmunes de IgM, IgA e IgG (figura 1). Según la duración y la gravedad de la NL, los complejos inmunes se pueden depositar en el mesangio o en los espacios subendotelial y/o subepitelial. En el 2004, la Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal desarrolló la clasificación de NL (tabla 1),^(17,18) basándose principalmente en la biopsia renal. Para un análisis patológico preciso, la biopsia debe incluir al menos 10 glomérulos para el análisis microscópico convencional.⁽¹⁸⁾ La inmunofluorescencia es esencial y debe

incluir tinción para diversos componentes, como los isotipos de IgG, IgA e IgM, cadenas ligeras *kappa* y *lambda*, y los componentes del complemento C3 y C1q.^(18,19) Además, es común que los pacientes experimenten cambios en la clasificación histopatológica a medida que progresa la enfermedad e, incluso, pueden presentar la coexistencia de dos clases histopatológicas al mismo tiempo.^(18,19)

El manejo de la NL es particularmente desafiante. Los agentes terapéuticos empleados actualmente no han contribuido significativamente a mejorar la mortalidad ocasionada por la NL.⁽²⁾ Aunque el uso prolongado de agentes inmunosupresores puede tener efectos secundarios graves, tales como las infecciones, los beneficios terapéuticos superan los riesgos. Una educación adecuada para el paciente puede ayudar a controlar y prevenir muchos de estos efectos secundarios. Es fundamental que el paciente comprenda su condición y la medicación recetada para garantizar el éxito del tratamiento. La gravedad de la NL y, por ende, la elección del tratamiento, no solo se basa en la lesión renal, sino también en las comorbilidades asociadas. Cada brote de NL ocasiona una pérdida irreversible de nefronas, lo que reduce significativamente la función renal a lo largo del tiempo. En consecuencia, los objetivos del tratamiento de la NL deben centrarse en inducir y mantener una respuesta renal completa para prevenir nuevos brotes y una mayor pérdida de nefronas.^(4,5,19) En esta revisión sistemática de la literatura médica, se exponen las áreas de investigación en la búsqueda de tratamientos más efectivos y seguros para el tratamiento de la NL.

Figura 1: Inmunopatología de NL ^(1,4,7)

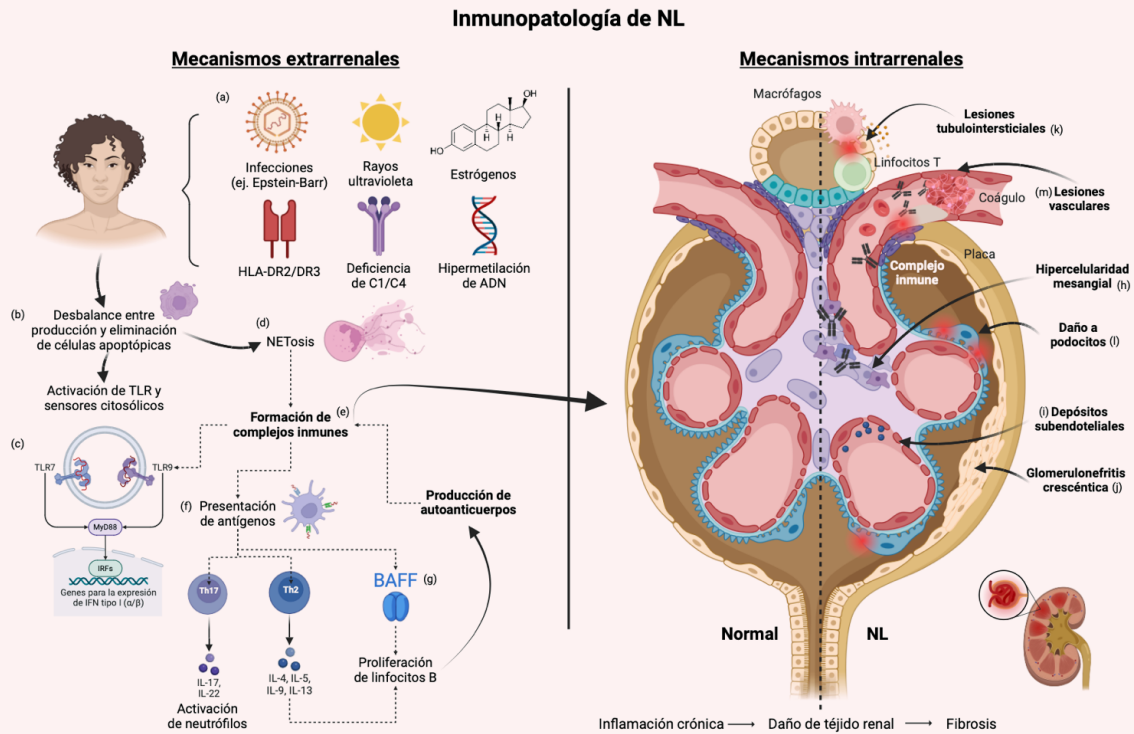


Fig 1. El desarrollo de la NL implica mecanismos extrarrenales e intrarrenales. **Mecanismos extrarrenales:** La presencia de factores de riesgo^(a) puede desencadenar un desbalance entre la producción y la eliminación de células apoptóticas.^(b) Esto resulta en la activación de receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9, lo cual genera una respuesta antiviral en la cual se libera interferón (IFN) tipo I.^(c) Los neutrófilos liberan trampas extracelulares (NETosis)^(d) que, al unirse con autoanticuerpos circulantes, forman complejos inmunes.^(e) Los complejos inmunes pueden actuar como antígenos,^(f) lo que desencadena una respuesta autoinmune adaptativa que resulta en activación de neutrófilos y producción del factor activador de linfocitos B (BAFF).^(g) **Mecanismos intrarrenales:** Los autoanticuerpos circulantes se depositan en los riñones. Esto desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por cambios glomerulares, como hiperplasia mesangial^(h) y la formación de depósitos subendoteliales.⁽ⁱ⁾ Estos depósitos pueden desencadenar una glomerulonefritis crónica.^(j) Además, se observan lesiones tubulointersticiales^(k) e infiltración inflamatoria que ocasiona daño a podocitos.^(l) También se pueden observar cambios vasculares,^(m) como vasculitis y trombosis.

Figura creada por los autores en el sitio web de BioRender.com

Tabla 1: Clasificación histopatológica de la NL ^(4,5)

Clase	Definición	Hallazgos histopatológicos	Hallazgos clínicos o serológicos
I	NL mesangial mínima	MO ^a : normal MEI ^b : depósito inmune mesangial	UA ^c : normal o proteinuria mínima
II	NL mesangial proliferativa	MO: hiper celularidad mesangial pura o expansión de la matriz mesangial con depósito inmune mesangial MEI: posibles depósitos inmune mesangiales con pocos depósitos inmunes en espacios subepiteliales o subendoteliales	UA: hematuria microscópica o proteinuria mínima
III	NL focal	MO: activo o inactivo con afectación focal, segmentaria o global que afecta <50 % de los glomérulos MEI: depósitos inmunes mesangiales y subendoteliales	Hipertensión arterial, síndrome nefrótico y/o disminución de la TFG ^d
IV	NL difusa	MO: activo o inactivo con afectación difusa, segmentaria o global que afecta >50 % de los glomérulos A. <u>Segmentario difuso (IV-S)</u> : los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias B. <u>Global difuso (IV-G)</u> : los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias y muestran bucles de cables MEI: depósitos inmunes subendoteliales	Hipertensión arterial, síndrome nefrótico, disminución de la TFG, hematuria, hipocomplementemia (C3), y aumento de <i>anti-dsDNA</i> ^e
V	NL membranosa	MO: membrana basal glomerular engrosada de manera difusa, sin infiltrado inflamatorio. Puede mostrar depósitos subepiteliales y picos de la membrana basal en tinciones específicas, como plata y tricrómico. MEI: depósitos inmunes subepiteliales e intramembranosos	Síndrome nefrótico, hematuria microscópica, hipertensión arterial y creatinina en rango normal o elevada
VI	NL esclerótica avanzada	MO: esclerosis glomerular avanzada que afecta ≥ 90 % de los glomérulos, con atrofia tubular y fibrosis intersticial	Proteinuria, síndrome nefrótico, edema, hipertensión arterial, y creatinina elevada.

Nota: MO^a: *microscopía óptica*; MEI^b: *microscopía electrónica de inmunofluorescencia*; UA^c: *uroanálisis*; TFG^d: *tasa de filtrado glomerular*; *anti-dsDNA*^e: *anticuerpos anti-ADN de doble cadena*

METODOLOGÍA

La revisión sistemática fue desarrollada según las pautas PRISMA.⁽²⁰⁾ Los criterios de inclusión fueron: (1) Revisiones sistemáticas, metaanálisis y/o ECA, (2) publicaciones en español o inglés, y (3) que evaluaron el manejo de adultos, hombres y mujeres no embarazadas, diagnosticados con NL, incluidas

las intervenciones terapéuticas y pautas de respuesta al tratamiento. Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios observacionales, reportes de casos, reseñas narrativas no sistemáticas, estudios preclínicos o artículos de opinión, (2) literatura gris, y (3) publicaciones realizadas antes del año 2016.

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA⁽²⁰⁾

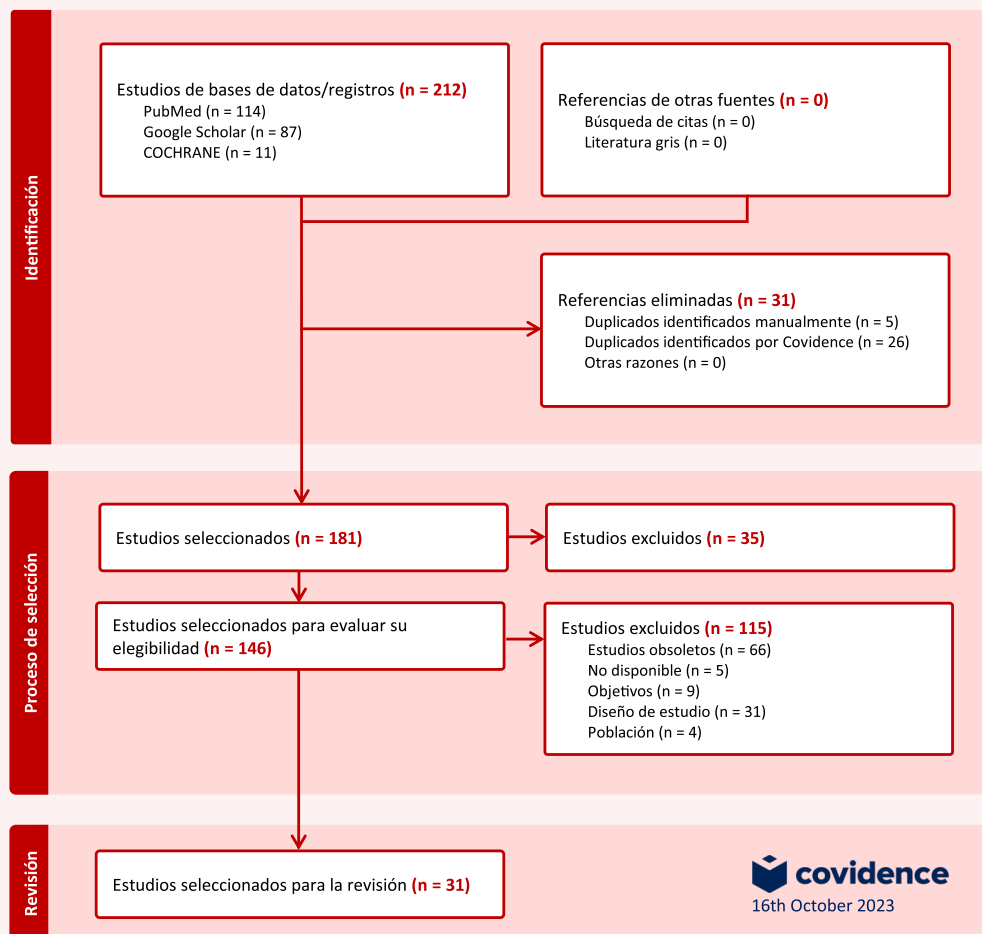


Fig 2. Diagrama de flujo demostrando la selección de artículos según las directrices PRISMA.

La búsqueda de artículos o estudios se realizó en PubMed, biblioteca de Cochrane, y Google Académico; se incluyeron las publicaciones realizadas hasta el 9 de enero de 2024. Dos revisores (MB, IH) examinaron los títulos y los resúmenes de los artículos. Las publicaciones que fueron seleccionadas dos veces se incluyeron para la extracción

de datos, y se realizó un diagrama de flujo PRISMA (figura 2). Se desarrolló un proceso estandarizado de extracción de datos para recuperar la información de cada artículo (anexo 1 y 2). Para los ECA, se evaluó el riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane (figura 3).⁽²¹⁾

Figura 3. *RoB2 de ensayos clínicos aleatorizados*⁽²¹⁾

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Fregoso, A. Y., et al., 2021	-	+	+	-	-	-	+
Fu, Q., et al., 2022	-	+	+	+	-	-	!
Yu, X., et al., 2023	+	+	+	+	+	!	-
Zheng, Z., et al., 2022	+	+	+	+	-	-	
Mok, C. C., et al., 2020	+	!	+	-	!	-	D1 Randomisation process
Chiche, N. J., et al., 2022	-	+	+	+	!	-	D2 Deviations from the intended interventions
Furie, R., et al., 2022	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Furie, R., et al., 2020	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Rovin, B., et al., 2019	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Rovin, B., et al., 2021	+	+	+	+	!	!	

Fig. 3: Se evaluaron 5 dominios (aleatorización, enmascaramiento, resultados incompletos, medición del objetivo y reporte selectivo). 5 estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a la falta de aleatorización, mediciones subjetivas del objetivo principal y el reporte selectivo de resultados.

RESULTADOS

Se identificaron 212 artículos (114 de Pubmed, 87 de Google Académico y 11 de Cochrane). Se eliminaron duplicados identificados a través de la plataforma de Covidence (n = 26) y de manera manual (n = 5). De los 181 artículos seleccionados, se excluyeron aquellos cuyo título no tuviera relevancia

con la investigación (n = 35). De los 146 estudios escogidos para evaluar elegibilidad, se excluyeron los artículos obsoletos (n = 66), con diseño inadecuado (n = 31), objetivos inadecuados (n = 9), no disponibles (n = 5) y/o población inadecuada (n = 4). 31 artículos fueron incluidos en la revisión final: 21 artículos analíticos y 10 ECA.

Se revisaron 21 artículos analíticos, incluidas 10 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 6 revisiones sistemáticas, 4 metaanálisis y 1 un análisis integrado de ECA (anexo 1). 4 estudios se centraron en la evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento estándar en cualquier clase de NL,⁽²²⁻²⁵⁾ mientras que 3 estudios evaluaron la eficacia y la seguridad de varios agentes biológicos en NL.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Otros 2 estudios se centraron en el tratamiento estándar de NL proliferativa y un estudio de NL membranosas.^(28,29) Además, 11 estudios se basaron en tratamientos específicos, como tacrolimus (TAC) (n = 2),^(30,31) CIC (n = 3),⁽³²⁻³⁴⁾ rituximab (RTX) (n = 2),^(35,36) belimumab (BL) (n = 2),^(37,38) inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (n = 1),⁽³⁹⁾ y voclosporina (VC) (n = 1).⁽⁴⁰⁾

Se revisaron 10 ECA (anexo 2). 3 estudios fueron de fase III, 2 de fase II y uno de fase IV; el resto de los estudios no especificaron ninguna fase. 5 estudios fueron doble ciego y 5 estudios fueron abiertos. Solo 9 estudios tuvieron un grupo control. Todos presentaron como criterio de inclusión el diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (en sus siglas en inglés, ACR), el diagnóstico de NL confirmado por biopsia renal, y NL activa según la relación proteína-creatinina en orina y el sedimento urinario activo. Con respecto a los criterios de exclusión, la mayoría de los estudios incluyeron el tratamiento previo con algún agente inmunosupresor, así como cualquier condición médica en la que estuviera contraindicado el tratamiento específico.

Las intervenciones realizadas en los ECA variaron según la clase de NL en investigación; 8 estudios evaluaron a pacientes con NL clase III, III+V, IV, IV+V y V. De los 8

estudios, en 2 la inducción fue con la VC vs. la terapia estándar (micofenolato de mofetilo [MMF] con esteroides orales);^(41,42) en otros 2 la inducción fue con el TAC vs. la terapia estándar (BL + esteroides orales);^(43,44) en 2 la inducción fue con el BL vs. la terapia estándar (MMF/CIC + esteroides orales);^(45,46) uno solo evaluó el mantenimiento con el BL vs. la terapia estándar (CIC + RTX);⁽⁴⁷⁾ y otro evaluó el mantenimiento con la leflunomida (LF) vs. la terapia estándar (azatioprina [AZA]).⁽⁴⁸⁾ Solo 2 estudios evaluaron a pacientes con NL clase II; uno evaluó la inducción con obinutuzumab vs. placebo⁽⁴⁹⁾ y otro la continuación vs. la discontinuación gradual de la terapia de mantenimiento.⁽⁶⁾

La mayoría de los objetivos primarios de los ECA se centraron en evaluar la seguridad y la eficacia del medicamento, determinado por el reporte de efectos adversos y por la respuesta renal parcial o completa (dada por la reducción de la proteinuria y la preservación de la función renal). De acuerdo con la herramienta del riesgo de sesgo de Cochrane (figura 3),⁽²¹⁾ se evaluaron 5 dominios (aleatorización, enmascaramiento, resultados incompletos, medición del objetivo y reporte selectivo). 5 estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a la falta de aleatorización, mediciones subjetivas del objetivo principal y el reporte selectivo de resultados. En contraste, 3 estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo al emplear aleatorización, enmascaramiento y presentar resultados completos. 2 estudios generaron algunas preocupaciones sobre el riesgo de sesgo, debido al reporte selectivo de los resultados.

DISCUSIÓN

Se investigó el manejo de la NL en adultos, hombres y mujeres no embarazadas, abordando tanto intervenciones terapéuticas estándar como emergentes, así como pautas de respuesta al tratamiento. En general, las revisiones sistemáticas indican que el tratamiento debe apuntar a reducir la proteinuria al menos en un 25 % a los 3 meses, en un 50 % a los 6 meses y lograr una respuesta renal completa (<500-700 mg/día) a los 12 meses. La evidencia de calidad alta respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para la NL clase III y IV, y la evidencia de calidad moderada respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para la clase V con proteinuria en rango nefrótico.⁽²⁴⁾ Cabe mencionar que los esteroides son fundamentales en el control de la NL, siendo parte esencial del tratamiento inmunosupresor para esta condición. En la enfermedad renal en etapa terminal, se pueden utilizar todos los métodos de tratamiento de reemplazo renal, el trasplante es el más favorable.^(1,24)

Según la última actualización de *KDIGO* (en inglés, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sobre el manejo de NL, se recomienda que todos los pacientes reciban tratamiento con HCQ o un antipalúdico equivalente, a menos que esté contraindicado.⁽¹⁾ Para NL clase I o II, se evalúa la podocitopatía lúpica y se considera el tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides y otro agente inmunosupresor, como MMF o CIC, en caso de presentar síndrome nefrótico, proteinuria en rango nefrótico o manifestaciones extrarrenales. El tratamiento habitual consiste en prednisolona oral de 1 mg/kg una vez al día (dosis máxima de 80 mg) de uno a cuatro

meses, seguido de una reducción gradual después de lograr la remisión.⁽¹⁾

Con respecto a los estudios, para la inducción, en comparación con la CIC, el MMF puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 1.17; IC del 95 % 0.97-1.42);⁽²⁸⁾ además, el MMF probablemente se asocia con una disminución de la alopecia (RR 0.29; IC del 95 % 0.19-0.46) y un aumento de la diarrea (RR 2.42, IC del 95 % 1.64-3.58).⁽²⁸⁾ El MMF + TAC aumentó la remisión completa de la enfermedad (RR 2.38; IC del 95 % 1.07-5.30);⁽²⁸⁾ sin embargo, los efectos sobre alopecia, diarrea, insuficiencia ovárica e infecciones graves siguen siendo inciertos.⁽²⁸⁾ Para el mantenimiento, en comparación con MMF, la recaída de la enfermedad aumenta con AZA (RR 1.75; IC del 95 % 1.20-2.55).⁽²⁸⁾ La ciclosporina (CsA) y TAC fueron igualmente efectivos que CIC, MMF y AZT para la inducción y mantenimiento; además, estos fueron más seguros que CIC, con tasas más bajas de leucopenia, infección y trastornos menstruales.⁽²⁸⁾ Un ECA evaluó la eficacia del obinutuzumab (1000 mg IV día 1 y semanas 2, 24 y 26) vs. placebo y esteroides IV.⁽⁴⁹⁾ En la inducción, se determinó que el grupo con obinutuzumab obtuvo una mayor respuesta renal completa y parcial (35 % vs. 23 %).⁽⁴⁹⁾ Además, evidenció una depleción eficaz de células B sin aumentar la incidencia de eventos adversos.

Según la última actualización de *KDIGO*, para NL clase III o IV, se recomiendan glucocorticoides (prednisona 0.5-1 g/kg/día PO por 6 semanas y reducir gradualmente de 5 mg/día) con MMF (750-1000 mg PO cada 12 horas), CIC (500 mg IV cada 2 semanas por 6 dosis o 500-1000 mg/m² IV mensual por 6 dosis), BL, o combinaciones según

la gravedad. El mantenimiento implica el uso continuo de MMF (0.5-3 g/día, 1 g PO cada 12 horas, o 1-2 g/día) o AZA (2 mg/kg/día PO) después de la terapia inicial.⁽¹⁾ Se reduce gradualmente la dosis de glucocorticoides, y la duración total de la inmunosupresión inicial y de mantenimiento es al menos de 36 meses. Para NL clase V, se monitorea la proteinuria y se manejan complicaciones como trombosis, dislipidemia y edema. Se recomienda controlar la presión arterial con el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como considerar implementar la terapia inmunosupresora.⁽¹⁾ Con respecto a los estudios, cabe mencionar que el MMF mostró una tasa de recaída y de leucopenia más baja en comparación con la AZA.⁽²³⁾ Sin embargo, se observó un riesgo significativamente menor de enfermedad renal terminal con CIC + AZA (OR 0.18; IC del 95 % 0.05–0.57).⁽²²⁾

Con respecto a la continuación vs. la discontinuación gradual de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, un ECA determinó que, después de 2-3 años, la interrupción demostró ser no inferior a la continuación del tratamiento para prevenir recaídas.⁽⁶⁾ Sin embargo, la interrupción se asoció con un mayor riesgo de exacerbaciones del LES.⁽⁶⁾ Los autores concluyen que el desafío radica en discernir qué pacientes pueden suspender de manera segura la terapia inmunosupresora. Se han propuesto varios factores predictivos de recaída renal, como el puntaje SLEDAI, niveles del complemento C3, recuento de linfocitos, niveles de albúmina sérica y hemoglobina. Sin embargo, es importante considerar que, a pesar de estos hallazgos, seguir la terapia inmunosupresora

sigue siendo una recomendación significativa para evitar recaídas renales.^(1,19)

En la última actualización sobre el perfil de eficacia y seguridad de la VC, en comparación con el grupo control, se demostró una mayor respuesta renal completa al año (43.7 % vs. 23.3 %; IC del 95 % 1.88-4.05; $p < 0.0001$).⁽⁴⁰⁾ Además, la incidencia de eventos adversos, tales como neumonía o trastornos gastrointestinales, fue similar en ambos grupos (91.4 % vs. 87.2 %).⁽⁴⁰⁾ En un ECA de fase II, donde se utilizaron distintas dosis de VC (23.7 mg o 39.5 mg, dos veces al día), se reportaron más eventos adversos y muertes en el grupo de dosis baja (1.1 %, 2.3 % y 11.2 %).⁽⁴²⁾ En un ECA de fase III, se comparó el grupo control con el grupo de dosis alta, se obtuvo un equilibrio de los eventos adversos reportados (21 % vs. 21 %).⁽⁴¹⁾

La evidencia sobre la eficacia del TAC como agente inductor en dicho grupo es mixta. Una revisión sistemática y metaanálisis argumenta que este es más eficaz para inducir una respuesta renal completa que la CIC ($p = 0.004$).⁽³⁰⁾ Mas no hay diferencia estadísticamente significativa en comparación con MMF ($p = 0.87$); además, el grupo con TAC tuvo menos efectos adversos gastrointestinales, leucopenia e infecciones y mayor incidencia de hipertensión e hiperglucemia.⁽³¹⁾ Otra revisión reporta que el TAC tuvo una mayor tasa de remisión completa, así como una tasa de respuesta y de conversión negativa de anti-dsDNA.⁽²³⁾ En los 2 ECA, se describe que el TAC no fue inferior a CIC o MMF en cuanto a la respuesta renal parcial o completa.^(43,44) Sin embargo, TAC demostró una mejoría significativa en la proteinuria; esto puede sugerir un posible beneficio renal a largo plazo con TAC.^(43,44)

Un ECA evaluó la seguridad y la eficacia del BL (10 mg/kg IV cada 2 semanas por 3 dosis; luego, 10 mg/kg IV cada 4 semanas), reportó que el grupo con BL logró una mayor respuesta parcial completa (62 % vs. 37%; IC del 95 % 1.33-5.64); además, este redujo la incidencia de eventos adversos (HR 0.37; IC del 95 % 0.15-0.91).⁽⁴⁵⁾ Dichos hallazgos fueron replicados en una revisión sistemática y un metaanálisis, donde se describe que el BL es bien tolerado y efectivo, especialmente en niños.^(37,38) Cabe destacar que las revisiones actuales no recomiendan el uso del medicamento en NL clase V o con afectación del sistema nervioso central. Otro ECA evaluó la eficacia de LF (20 mg/día hasta el mes 36) vs. AZA como terapia de mantenimiento, donde no hubo diferencias significativas en la exacerbación renal ni en la mejoría de parámetros renales ($p = 0.676$); la incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos (56.5 % vs. 58.9 %).⁽⁴⁸⁾ Esto sugiere que la LF podría ser una alternativa segura a la AZA para el tratamiento de mantenimiento. Se revisó la eficacia y la seguridad de la IgIV en pacientes con NL, donde se determinó que tuvo una efectividad del 60 % al 70 % (excepto en la clase V) con respuesta completa y parcial incluso para pacientes refractarios al tratamiento de primera línea.⁽³⁹⁾ La normalización (<0.5 g) de la proteinuria nefrótica se produjo en el 24 % de los casos con eventos adversos infrecuentes; de estos, se evidenció una mortalidad del 11.5 % y un requerimiento de diálisis del 24.1 % en el estudio con más participantes.⁽³⁹⁾

En un metaanálisis, las dosis bajas de IL-2, obinutuzumab, RTX y BL lograron una mayor remisión completa en comparación con el grupo de control.⁽²⁷⁾ La clasificación

basada en los valores de superficie máxima bajo la curva de *ranking* acumulativo (en sus siglas inglés, *SUCRA*) indicó que la IL-2 tenía la mayor probabilidad de ser segura, seguida de RTX, BL, obinutuzumab, anifrolumab, abatacept y ocrelizumab.⁽²⁷⁾ Las complicaciones infecciosas de los medicamentos biológicos son comunes en el LES, aún más en pacientes con NL activa. Herpes zóster está fuertemente asociado con NL activa y terapia con anifrolumab (OR 2.8; IC del 95 % 1.18-6.66, $p = 0.018$).⁽²⁷⁾

En casos de enfermedad activa, persistente o refractaria, es importante verificar el cumplimiento con el tratamiento, asegurar la dosificación adecuada y considerar cambios en el tratamiento. Con respecto a las terapias emergentes, guselkumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-23, ha completado exitosamente un ensayo aleatorizado de fase II para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con NL, aunque los resultados aún no han sido publicados.⁽³⁾ En contraste, ustekinumab, otro anticuerpo monoclonal que inhibe tanto IL-12 como IL-23, y que afecta la actividad de Th17, mostró cumplimiento con sus objetivos en un ensayo de fase II en pacientes sin NL, pero no en otro ensayo de fase II relacionado con NL, lo que ha llevado al abandono de estudios adicionales en esta área.⁽³⁾ Resulta crucial garantizar una dosificación adecuada de los medicamentos inmunosupresores para prevenir efectos secundarios graves; esto se puede lograr mediante la medición de los niveles plasmáticos del medicamento, como en el caso del MMF, y al brindar un plan educacional amplio sobre el cumplimiento y apego adecuados al tratamiento.⁽¹⁾

CONCLUSIÓN

Para el manejo de la NL, las guías destacan la importancia de reducir la proteinuria en un porcentaje específico durante diferentes intervalos de tiempo como objetivo terapéutico. La elección del tratamiento inmunosupresor varía según la clase de NL y la fase de tratamiento (inducción o mantenimiento). Se recomienda HCQ para todos los pacientes con NL. Para la clase I o II, se considera tratamiento inmunosupresor si hay síndrome nefrótico o proteinuria en rango nefrótico. El MMF ha mostrado ser efectivo en la inducción, pero la combinación de CIC con AZA puede reducir el riesgo de enfermedad renal terminal. Para NL clase III o IV, se recomienda glucocorticoides junto con otros inmunosupresores. El TAC ha mostrado eficacia en la inducción y mantenimiento, pero hay resultados mixtos en comparación con otros agentes. Otros tratamientos como BL y LF también son eficaces. La IgIV puede ser una opción para pacientes refractarios al tratamiento de primera línea.

La investigación sobre terapias emergentes como guselkumab y ustekinumab continúa, sin resultados definitivos en pacientes con NL. La retirada segura de la inmunosupresión representa un desafío importante en el manejo de la NL. A pesar de que la interrupción gradual del tratamiento inmunosupresor después de varios años puede ser considerada segura, existe siempre un riesgo latente de brotes renales, lo cual destaca la necesidad de una evaluación y seguimiento cercano en la toma de decisiones terapéuticas. Es fundamental mantener una dosificación adecuada de los medicamentos inmunosupresores para

evitar efectos secundarios graves. Para prevenir el riesgo de infecciones, se recomienda la vacunación preventiva con evaluaciones individuales de riesgos y beneficios. En última instancia, la elección del tratamiento debe adaptarse a la situación clínica y a la tolerabilidad individual del paciente.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ KDIGO Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024, Jan. 1; 105(1): S1–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>
- ² Hocoğlu, M., Valenzuela-Almada, M.O., Dabit, J.Y., Osei-Onomah, S.A., Chevet, B., Giblon, R.E., *et al.* Incidence, Prevalence, and Mortality of Lupus Nephritis: A Population-Based Study Over Four Decades Using the Lupus Midwest Network. *Arthritis & Rheumatology*, 2023, Apr.; 75(4): 567–573. <https://doi.org/10.1002/art.42375>
- ³ Neves, A., Viveiros, L., Venturelli, V., Isenberg, D.A. Promising Experimental Treatments for Lupus Nephritis: Key Talking Points and Potential Opportunities. *Research and Reports in Urology*. 2023, July 10; 15:333–353. <https://doi.org/10.2147/RRU.S385836>
- ⁴ Parodis, I., Tamirou, F., Houssiau, F.A. Treat-to-Target in Lupus Nephritis. What is the Role of the Repeat Kidney Biopsy? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. (Warsz). 2022, Feb.; 70(1): 8. <https://doi.org/10.1007/s00005-022-00646-9>
- ⁵ Jourde-Chiche, N., Bobot, M., Burtey, S., Chiche, L., Daugas, E. Weaning Maintenance Therapy in Lupus Nephritis: For Whom, When, and How? *Kidney International Reports*. 2023, Aug.; 8(8): 1481–1488. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.05.012>
- ⁶ Jourde-Chiche, N., Costedoat-Chalumeau, N., Baumstarck, K., Loundou, A., Bouillet, L., Burtey, S., *et al.* Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022, Oct.; 81(10): 1420–1427. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222435>
- ⁷ Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A., Moroni, G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology* (Oxford, United Kingdom). 2020 Dec.; 59(Suppl 5): V39–V51. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa381>
- ⁸ Pryor, K.P., Barbhuiya, M., Costenbader, K.H., Feldman, C.H. Disparities in Lupus and Lupus Nephritis Care and Outcomes Among US Medicaid Beneficiaries. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2021, Feb.; 47(1): 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.09.004>
- ⁹ Parikh, S.V., Almaani, S., Brodsky, S., Rovin, B.H. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020, Aug; 76(2): 265–281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
- ¹⁰ Aponte, I.F., García-Francis, M.V., García-Becerra, J.A., Fuentes-Silva, Y.J., Tovar-Bastidas, D.B., Nieto-Barrios, J.C., *et al.* Prevalence and factors associated with lupus nephritis in Venezuelan patients. *Global Rheumatology*. 2021 Sep 23; 1-23. [https://www.globalrheumanlar.org/sites/default/files/archivos/pdf-articulos/2021-09/PDF Prevalence%20and%20factors%20associated%20with%20](https://www.globalrheumanlar.org/sites/default/files/archivos/pdf-articulos/2021-09/PDF%20Prevalence%20and%20factors%20associated%20with%20)

[lupus%20nephritis%20in%20Venezuela%20patients..pdf](#)

- ¹¹ Gaviria-García, G., Maidana de Zarza, A., Aroca-Martínez, G. Características socio-demográficas y clínicas de pacientes con nefritis lúpica. Barranquilla, Colombia. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018; 16(2): 32-37. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(02\)32-037](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(02)32-037)
- ¹² Torres-Bustamante, M., Palomino-Suárez, D., Celis, A.M., Nuñez, S.F., Hernández-Sierra, A., et al. Caracterización clínica de pacientes con nefropatía lúpica en Santander, la importancia de la biopsia renal. *Rev Colomb Nefrol.* 2019, Nov.; 6(2): 122–129. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1093036>
- ¹³ Polanco-Flores, A.N., Soto-Abraham, V.M., Castellanos-Rodríguez, F.E. Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: experiencia de un centro mexicano. *Rev. Colom. Reumatol.* 2013, Abr.-Jun.; 20(2): 80-90. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-683038>
- ¹⁴ Fatoye, F., Gebrye, T., Mbada, C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International.* 2022, Dec.; 42(12): 2097–2107. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4>
- ¹⁵ Cornejo-Guerra, J.A., Lara-Santos, M.J., Méndez-Escobar, E. Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con nefropatía asociada a Lupus eritomatoso sistémico. Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años, que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la ciudad de Guatemala [Tesis de Graduación Licenciatura]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina; 2010. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8718.pdf
- ¹⁶ Benavides, A., Rodríguez, C., Toledo, D., Girón, E., Pérez, E., Pineda, M., et al. Prevalencia de enfermedad glomerular en el Hospital General San Juan de Dios, Guatemala. *Revista médica* (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala). 2021, Dec.; 160(3): 237–241. <https://doi.org/10.36109/rmg.v160i3.441>
- ¹⁷ Anders, H.J., Saxena, R., Zhao, M.H., Parodis, I., Salmon, J.E., Mohan, C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020, Jan.; 6(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
- ¹⁸ Weening, J.J., D'Agati, V.D., Schwartz, M.M., Seshan, S.V., Alpers, C.E., Appel, G.B., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004, Feb.; 65(2): 521–530. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
- ¹⁹ Karagiannis, M., Drouzas, K., Liapis, G., Lionaki, S. Lupus Nephritis: Clinical Picture, Histopathological Diagnosis, and Management. *Open access peer-reviewed chapter.* 2023, Jan. 30. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.109498>

- ²⁰ Rethlefsen, M.L., Kirtley, S., Waffenschmidt, S., Ayala, A.P., Moher, D., Page, M.J., et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev.* 2021, Jan.; 10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- ²¹ McGuinness, L.A., Higgins, J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021, Jan.; 12(1): 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- ²² Singh, J.A., Hossain, A., Kotb, A., Oliveira, A., Mudano, A.S., Grossman, J., et al. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. *Journal of Rheumatology.* 2016, Oct.; 43(10): 1801–1815. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160041>
- ²³ Chen, Y., Sun, J., Zou, K., Yang, Y., Liu, G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int.* 2017, Jul.; 37(7): 1089–1099. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3733-2>
- ²⁴ Kostopoulou, M., Fanouriakis, A., Cheema, K., Boletis, J., Bertias, G., Jayne, D., et al. Management of lupus nephritis: A systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open.* 2020, Jul.; 6(2): e001263. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001263>
- ²⁵ Steiger, S., Ehreiser, L., Anders, J., Anders, H.J. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front Immunol.* 2022, Sept.; 13:999704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999704>
- ²⁶ Chen, P., Zhou, Y., Wu, L., Chen, S., Han, F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2023, Mar.; 29(2): 95–100. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001877>
- ²⁷ Lee, Y.H., Song, G.G. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology.* 2023, Nov.; 108(1): 17–26. <https://doi.org/10.1159/000527223>
- ²⁸ Palmer, S.C., Tunnicliffe, D.J., Singh-Grewal, D., Mavridis, D., Tonelli, M., Johnson, D.W., et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Kidney Diseases.* 2017, Sept.; 70(3): 324–336. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.008>
- ²⁹ Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018, Jun.; 21(6): 1163–1172. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13321>
- ³⁰ Kraaij, T., Bredewold, O.W., Trompet, S., Huizinga, T.W.J., Rabelink, T., Teng, Y.K.O., et al. Tac-Tic Use of Tacrolimus-Based Regimens in Lupus

- Nephritis. *Lupus Science & Medicine* 2016, Dec.; 3(1): e000169. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000169>
- ³¹ Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016, Dec.; 15(1): 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.006>
- ³² Tian, M., Song, X., Dong, L., Xin, X., Dong, J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine (United States)*. 2017, Dec.; 96(51): e9408. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009408>
- ³³ Li, Y., Xu, S., Xu, G. Comparison of Different Uses of Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(5): 687–702. <http://dx.doi.org/10.2174/1871530319666191107110420>
- ³⁴ Jiang, Y.P., Zhao, X.X., Chen, R.-R., Xu, Z.H., Wen, C.P., Yu, J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore, United States)*. 2020, Sep.; 99(38): e22328. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022328>
- ³⁵ Yuan, Z., Xie, Q., Wu, X., Tan, B., Zhang X. Rituximab treatment for lupus nephritis: A systematic review. *Clinical and Investigative Medicine.* 2020, Jun.; 43(2): E47–54. <https://doi.org/10.25011/cim.v43i2.33864>
- ³⁶ Li, K., Yu, Y., Gao, Y., Zhao, F., Liang, Z., Gao, J. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022, Apr.; 13: 859380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859380>
- ³⁷ Joy, A., Muralidharan, A., Alfaraj, M., Shantharam, D., Cherukuri, A.S.S., Muthukumar, A. The Role of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus.* 2022, Jun.; 14(6): e25887. <https://doi.org/10.7759/cureus.25887>
- ³⁸ Shrestha, S., Budhathokim, P., Adhikari, Y., Marasini, A., Bhandari, S., Mir, W.A.Y., et al. Belimumab in Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021, Dec.; 13(12): e20440. <https://doi.org/10.7759/cureus.20440>
- ³⁹ Cajamarca-Barón, J., Buitrago-Bohórquez, J., Mendoza Orozco, J.E., Segura, O., Guavita-Navarro, D., Gallego-Cardona, L., et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2022, Nov.; 21(11): 103182. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103182>
- ⁴⁰ Arriens, C., Teng, Y.K.O., Ginzler, E.M., Parikh, S.V., Askanase, A.D., Saxena, A., et al. Update on the efficacy and safety profile of voclosporin: an integrated analysis of clinical trials in lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023, Jul.; 75(7): 1399–1408. <https://doi.org/10.1002/acr.25007>

- ⁴¹ Rovin, B.H., Teng, Y.K.O., Ginzler, E.M., Arriens, C., Caster, D.J., Romero-Diaz J, *et al.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021, May; 397(10289): 2070–2080. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
- ⁴² Rovin, B.H., Solomons, N., Pendergraft, W.F., Dooley, M.A., Tumlin, J, Romero-Diaz J, *et al.* A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019, Jan.; 95(1): 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
- ⁴³ Zheng, Z., Zhang, H., Peng, X., Zhang, C., Xing, C., Xu, G., *et al.* Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022, Mar; 5(3): e224492. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4492>
- ⁴⁴ Mok, C.C., Ho, L.Y., Ying, S.K.Y., Leung, M.C., To, C.H., Ng, W.L. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020, Aug.; 79(8): 1070–1076. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217178>
- ⁴⁵ Furie, R., Rovin, B.H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y.K.O., Contreras, G., *et al.* Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020, Sep; 383(12): 1117–1128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001180>
- ⁴⁶ Yu, X., Chen, N., Xue, J., Mok, C.C., Bae, S.C., Peng, X., *et al.* Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023, Mar; 81(3): 294–306.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.06.013>
- ⁴⁷ Atisha-Fregoso, Y., Malkiel, S., Harris, K.M., Byron, M., Ding, L., Kanaparthi, S., *et al.* Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2021, Jan.; 73(1): 121–131. <https://doi.org/10.1002/art.41466>
- ⁴⁸ Fu, Q., Wu, C., Dai, M., Wang, S., Xu, J., Dai, L., *et al.* Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2022, Nov; 81(11): 1549–1555. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222486>
- ⁴⁹ Furie, R.A., Aroca, G., Cascino, M.D., Garg, J.P., Rovin, B.H., Alvarez, A., *et al.* B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022, Jan; 81(1): 100–107. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220920>

ANEXOS

Anexo 1.

Autor principal	Revista (pais)	Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Hallazgos
David Tunnicliffe	Cochrane Library (EE.UU)	2018	Tratamiento inmunosupresor de la nefritis lúpica proliferativa	Revisión sistemática	Se incluyeron un total de 74 estudios con 5,175 participantes. Inducción: No se evaluó el efecto de las estrategias sobre la muerte o ESKD porque los eventos fueron muy infrecuentes. En comparación con la CYC IV, el MMF puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 1.17; IC 95% de 0,97-1.42; estadísticamente no significativo). En comparación con la CYC IV, el MMF probablemente se asocia con una disminución de la alopecia (RR 0.29; IC 95%: 0.19-0.46; estadísticamente significativo), aumento de la diarrea (RR 2.42, 95% IC 1.64-3.58; ES) y puede haber hecho poca o ninguna diferencia en la infección grave (RR 1.02; IC 95%: 0,67-1.54; NES). No está claro si el MMF disminuyó la insuficiencia ovárica en comparación con la CYC IV (RR 0.36; IC del 95%: 0.06-2.18). El MMF con tacrolimus puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 2.38; IC 95%: 1,07-5,30) en comparación con la CYC IV; sin embargo, los efectos sobre la alopecia, diarrea, insuficiencia ovárica e infecciones graves siguen siendo inciertas. Mantenimiento: La recaída de la enfermedad probablemente aumenta con AZA en comparación con MMF (RR 1.75; IC 95%: 1.20-2.55). Se compararon otras múltiples intervenciones, pero los datos eran escasos y generó estimaciones imprecisas. Conclusión: El MMF puede conducir a una mayor remisión completa de la enfermedad en comparación con la CYC IV, con un perfil de eventos adversos aceptable, aunque la certeza de la evidencia fue baja e incluyó la posibilidad de que no hubiera diferencias. La calcineurina combinada con dosis más bajas de MMF puede mejorar la inducción de la remisión de la enfermedad en comparación con la CYC IV, pero el perfil de seguridad comparativo de estas terapias es incierto. La AZA puede aumentar la recaída de la enfermedad como terapia de mantenimiento en comparación con el MMF.
Xiaoyan Zhang	International Urology and Nephrology (China)	2016	El efecto de los inhibidores de la calcineurina en la inducción y tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica: un estudio sistemático	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron 10 artículos para la síntesis cualitativa y 7 artículos para la realización del metaanálisis donde se comparó la terapia de inducción y mantenimiento convencional con glucocorticoides y ciclofosfamida, con los inhibidores de la calcineurina. En conclusión, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) fueron igualmente efectivos que la ciclofosfamida/micofenolato intravenoso y la azatioprina en el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes con NL. Además, los CNI eran más seguros que los ivCYC, con tasas más bajas de leucopenia, infección y trastornos menstruales.
Zijie Yuan	Official Journal of the Canadian Society for Clinical Investigation (Canadá)	2020	Tratamiento con rituximab para la nefritis lúpica: una revisión sistemática	Revisión sistemática	Se incluyeron 5 estudios clínicos aleatorizados con un total de 238 pacientes. La tasa de remisión completa de rituximab en el tratamiento de la nefritis lúpica fue significativamente mayor que la del grupo de ciclofosfamida, mientras que la eficacia y seguridad no fueron diferentes en comparación con la ciclofosfamida y el micofenolato de mofetilo. La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa (OR = 2,80; IC del 95 % (1,08; 7,26), P = 0,03). No existió diferencia significativa entre los dos grupos en la tasa de remisión parcial y total.
Stefanie Steiger	Frontiers in Immunology (Suiza)	2022	Medicamentos biológicos para el lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica activa y tasas de complicaciones infecciosas: evidencia de grandes ensayos clínicos	Revisión sistemática	Se incluyeron 14 estudios, de los cuales solo 4 incluyeron pacientes con LES y NL activa (total de 1,070 pacientes). Anifrolumab y rituximab aumentaron el número de episodios clínicamente relevantes de herpes zóster en comparación con belimumab en pacientes con NL activa. Anifrolumab mostró una tendencia similar para las infecciones por influenza, lo que es consistente con los mecanismos de acción específicos de anifrolumab; destacando los efectos específicos de los fármacos sobre las complicaciones infecciosas. El tratamiento estándar, por ejemplo, MMF e inmunosupresores, así como una duración más prolongada del LES, también pueden afectar la incidencia de eventos adversos graves y ciertas complicaciones infecciosas en pacientes con LES y NL activa. Las complicaciones infecciosas son comunes en el LES, pero incluso más común en pacientes con NL activa, especialmente herpes zoster está fuertemente asociado con NL activa y terapia con anifrolumab (OR 2,8; IC del 95 %: 1,18 a 6,66, p = 0,018). La inmunoterapia parece imponer riesgos específicos e inespecíficos de infecciones. Esto último puede implicar precauciones específicas, como la vacunación preventiva y evaluaciones individuales de riesgos y beneficios.
Yuehong Chen	Rheumatology International (EE, UU)	2017	Tratamiento para la nefritis lúpica: una descripción general de revisiones sistemáticas y metaanálisis	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron 24 estudios. De los estudios elegidos, 3 estudios fueron calificados como de mala calidad, 11 como moderados y 10 como buenos. En la terapia de inducción de LN, en comparación con la ciclofosfamida, el tacrolimus tuvo una tasa de remisión completa, una tasa de respuesta y una tasa de conversión negativa anti-dsDNA más altas y condujo a menores riesgos de síntomas gastrointestinales y amenorrea. El micofenolato mofetilo (MMF) se asoció con una mayor tasa de respuesta y menos eventos adversos de leucopenia, alopecia e insuficiencia ovárica. Sin embargo, no hubo diferencias en la eficacia y los eventos adversos entre tacrolimus y MMF. En la terapia de mantenimiento de NL, la tasa de recaída y la tasa de leucopenia fueron menores en el grupo de MMF que en el grupo de azatioprina, pero no hubo diferencias en la tasa de enfermedad renal terminal ni en la tasa de mortalidad entre los dos grupos. Para la terapia de inducción de NL, tanto Tacrolimus como MMF son más efectivos y seguros que la ciclofosfamida, aunque no existen diferencias de eficacia o seguridad entre los dos tratamientos. Para la terapia de mantenimiento de NL, el MMF parece tener menos eventos adversos y una tasa de recaída más baja que la azatioprina.
Jasvinder Singh	The Journal of Rheumatology (Canadá)	2016	Tratamientos para la nefritis lúpica: una revisión sistemática y un metaanálisis en red	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron 65 estudios. Se observó un riesgo significativamente menor de enfermedad renal terminal (ESRD: 17 estudios) con ciclofosfamida (CYC; OR 0,49, 95 % CrI 0,25-0,92) o CYC + azatioprina (AZA; OR 0,18, 95 % CrI 0,05-0,57) en comparación con el estándar, -dosis de CS y con dosis altas (HD) de CYC (OR 0,16, 95 % CrI 0,03-0,81) o CYC + AZA (OR 0,10, 95 % CrI 0,03-0,34) en comparación con HD CS. HD CS se asoció con un mayor riesgo de ESRD en comparación con CYC (OR 3,59, 95 % CrI 1,30-9,86), AZA (OR 2,93, 95 % CrI 1,08-8,10) o micofenolato de mofetilo (MMF; OR 7,05, 95 % CrI 1,66-31,91). En comparación con CS, una proporción significativamente mayor de pacientes tuvo respuesta renal (14 estudios) cuando fueron tratados con CYC (OR 1,98, CrI 95 % 1,13-3,52), MMF (OR 2,42, CrI 95 % 1,27-4,74) o tacrolimus (TAC; OR 4,20; IC del 95%: 1,29-13,68). No se observaron diferencias en cuanto al riesgo de malignidad (15 estudios). El riesgo de herpes zoster (17 estudios) fue el siguiente: OR (95 % CrI) MMF versus CS 4,38 (1,02-23,87), CYC versus CS 6,64 (1,97-25,71), TAC versus CS 9,11 (1,13-70,99) y CYC + AZA versus CS 8,46 (1,99-43,61).
Yebei Li	Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets (EE, UU)	2020	Comparación de diferentes usos de ciclofosfamida en la nefritis lúpica: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios	Meta-análisis	Se incluyeron 2 ensayos controlados aleatorios con 994 participantes. El régimen de CYC IV de dosis más bajas con intervalo corto redujo notablemente la proteinuria de 24 horas (diferencia de medias -0,45; IC 95%: -0,62 a -0,27; I2 0%), incidencia de infecciones graves [odds ratio (OR) 0,62; IC del 95%: 0,40 a 0,95; I2 42%], toxicidad gonadal (OR 0,41; IC del 95%: 0,27 a 0,62; I2 0%) y leucopenia (OR 0,55; IC del 95%: 0,33 a 0,94; I2 0%). El régimen de dosis alta tuvo una reducción obvia del nivel de creatinina sérica (Scr) (OR 2,43; IC del 95%: 1,19 a 4,95; I2 0%). Sin embargo, no se observó la diferencia en las tasas de remisión completa y total entre los dos regímenes. El régimen de dosis bajas de CYC de intervalo corto redujo notablemente la proteinuria de 24 horas y la incidencia de eventos adversos, mientras que el régimen de dosis altas de largo plazo jugó un papel importante en la reducción de la tasa de duplicación del nivel de Scr.
					Se incluyeron 23 estudios clínicos (6 series de casos, 9 estudios de cohortes, 2 estudios de casos y controles y 6 ensayos controlados aleatorios). De los 6 ECA, 5 ECA investigaron regímenes TAC (tacrolimus) como tratamiento de inducción y 1 ECA como tratamiento de mantenimiento. 5 ECA investigaron el TAC en combinación con esteroides y 2 TAC con micofenolato más esteroides. Todos los ECA se realizaron en pacientes de origen asiático.

Tineke Kraaj	Lupus: Science & Medicine (EE, UU)	2016	Uso de TAC-TIC de regímenes basados en tacrolimus en la nefritis lúpica	Meta-análisis	<p>Los regímenes de TAC lograron una respuesta total significativamente mayor (riesgo relativo [RR] 1,23; IC del 95 %: 1,12 a 1,34, p <0,05) y una respuesta completa significativamente mayor (RR 1,48; IC del 95 %: 1,23 a 1,77, p <0,05). El resultado positivo fue definido predominantemente por el ECA más grande que investigó TAC con micofenolato más esteroides.</p> <p>En cuanto a la seguridad, la aparición de leucopenia fue significativamente menor, mientras que la aparición de aumento de creatina fue mayor.</p> <p>Los estudios clínicos sobre regímenes TAC para NL se limitan a pacientes de etnia asiática y se ven obstaculizados por una heterogeneidad significativa. Los resultados positivos sobre la eficacia clínica del TAC como tratamiento de inducción en NL no pueden extrapolarse más allá de los pacientes asiáticos con NL. Por lo tanto, es obligatoria una confirmación adicional en ensayos aleatorios multiétnicos. Hasta entonces, se puede considerar la TAC en pacientes seleccionados con NL.</p>
Myrto Kostopoulou	Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (EE, UU)	2020	Manejo de la nefritis lúpica: una revisión sistemática de la literatura que informa la actualización de 2019 de las recomendaciones conjuntas de EULAR y la Asociación Europea de Renal-Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR/ERA-EDTA)	Revisión sistemática	<p>Se identificaron 387 artículos relevantes.</p> <p>Evidencia de alta calidad respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para el lupus nefrítico de clase III y IV, y evidencia de nivel moderado que respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para el lupus nefrítico de clase V puro con proteinuria en rango nefrítico.</p> <p>El tratamiento debe apuntar a reducir la proteinuria al menos en un 25% a los 3 meses, un 50% a los 6 meses y lograr una respuesta renal completa (<500-700 mg/día) a los 12 meses.</p> <p>Uso de micofenolato mofetil/ácido micofenólico o ciclofosfamida intravenosa de baja dosis (CY) como tratamiento inicial del lupus nefrítico activo de clase III/IV.</p> <p>La combinación de tacrolimus con MMF/MPA y CY de alta dosis son alternativas en circunstancias específicas.</p> <p>En la enfermedad renal en etapa terminal, se pueden utilizar todos los métodos de tratamiento de reemplazo renal, siendo el trasplante el más favorable.</p>
Palmer Suetonia C.	American Journal of Kidney Diseases (EE, UU)	2017	Tratamiento de inmunosupresión de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Meta-análisis	<p>Se revisaron 53 estudios con 4,222 participantes para evaluar tratamientos.</p> <p>No se encontró evidencia para la diferencia en efectividad entre terapias para mortalidad general, duplicación de niveles de creatinina o enfermedad renal terminal.</p> <p>Remisión: las terapias más efectivas fueron la combinación de MMF e inhibidor de calcineurina, MMF resultó menos propenso a causar efectos secundarios como alopecia en comparación con la ciclofosfamida intravenosa.</p> <p>Mantenimiento: MMF fue la estrategia más efectiva. Sin embargo, las limitaciones incluyen definiciones variables de resultados y duración de seguimiento corta. En general, MMF, inhibidores de calcineurina o su combinación son opciones efectivas con menor toxicidad.</p>
Jairo Cajamarca	Autoimmunity Reviews (EE, UU)	2022	Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con nefritis lúpica	Revisión sistemática	<p>Se obtuvieron un total de 2328 artículos (28 considerados para su inclusión).</p> <p>Terapia con Ig V tenía una efectividad de entre 60% y 70% (excepto clase V) con respuestas generales (completa + parcial) incluso para pacientes que son refractarios al tratamiento de primera línea.</p> <p>La normalización (<0,5 g) de la proteinuria nefrótica se produjo en el 24% de los casos con eventos adversos poco frecuentes y una mortalidad compuesta más diálisis del 11,5% y 24,1% (estudio más representativo).</p>
lang Yue-Peng	Medicine (EE, UU)	2020	Eficacia y seguridad de micofenolato de mofetil y ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se seleccionaron dieciocho artículos para el metanálisis final, que involucraron a 1989 pacientes con NL, de los cuales el resultado de la biopsia renal podría clasificarse en clase III-V según los estándares de la OMS/ISN.</p> <p>El MMF fue superior al CYC para aumentar el nivel de complemento sérico C3 y la remisión completa.</p> <p>El análisis de subgrupos mostró que en pacientes asiáticos, más que en pacientes caucásicos, donde CYC ejerció un mejor efecto en la reducción del nivel de proteína en orina (UPRO) que MMF.</p> <p>En lo que respecta a la comparación de la seguridad entre MMF y CYC, el metanálisis mostró que el MMF fue superior a CYC para disminuir la infección en pacientes caucásicos, reduciendo el riesgo de leucopenia, y anomalías menstruales en pacientes asiáticas y reducir la frecuencia de síntomas gastrointestinales, independientemente de la raza.</p>
Pang Chen	JCR: Journal of Clinical Rheumatology (EE, UU)	2023	Eficacia y seguridad de los agentes biológicos para la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron nueve ECA (1645 pacientes).</p> <p>El uso de agentes biológicos se asoció con mayores probabilidades de lograr una respuesta general y una respuesta completa.</p> <p>El uso de agentes biológicos no se asoció con mejoras en la relación proteína-creatinina en orina.</p> <p>El análisis de metarregresión mostró que la duración del seguimiento y el tamaño de la muestra no influyeron en la tasa de respuesta completa, mientras que las publicaciones de 2012 a 2014 influyen en la tasa en comparación con 2015 a 2020.</p>
Ming Tian	Medicine (EE, UU)	2017	Evaluación sistemática de diferentes dosis de terapia de inducción de ciclofosfamida para la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron siete estudios controlados aleatorizados con un total de 655 pacientes.</p> <p>Los resultados del metanálisis no mostraron diferencias significativas entre los grupos de ciclofosfamida en dosis bajas y altas en las tasas de remisión parcial, completa y total, ni en el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la toxicidad hematológica y la reacción gastrointestinal, pero sí en el riesgo de infección ([RR] = 0,74, [IC] del 95 %, P = 0,03) y el trastorno menstrual (RR = 0,46; IC del 95 %, 0,31-0,69, P = 0,0001) disminuyeron en el grupo de ciclofosfamida en dosis bajas.</p>
Ashna Joy	Cureus (Reino Unido)	2022	El papel del belimumab en el lupus eritematoso sistémico	Revisión sistemática	<p>Belimumab parece ser efectivo y bien tolerado en el tratamiento del LES en comparación con otros medicamentos.</p> <p>El uso prolongado combinado con la terapia estándar mostró una baja incidencia de daño orgánico, especialmente en pacientes con alto riesgo.</p> <p>Se recomienda como terapia complementaria en pacientes con ciertos síntomas y pruebas positivas, pero no es adecuado para casos graves de nefritis lúpica o lupus activo en el sistema nervioso central.</p> <p>Belimumab muestra eficacia en diversas razas y es especialmente efectivo en niños, disminuyendo la actividad de la enfermedad y los brotes graves.</p>
Young Ho Lee	Pharmacology (Suiza)	2023	Eficacia comparativa y seguridad de agentes biológicos en el tratamiento de la nefritis lúpica	Meta-análisis	<p>Se incluyeron nueve ECA que evaluaron rituximab, abatacept, belimumab, anifrolumab, obinutuzumab, ocrelizumab e interleucina-2 (IL-2) en dosis bajas en 1480 pacientes.</p> <p>Las dosis bajas de IL-2, obinutuzumab, rituximab y belimumab lograron una remisión completa en una proporción significativa de los encuestados en comparación con el grupo de control.</p> <p>La probabilidad de clasificación basada en la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) indicó que las dosis bajas de IL-2 tenían la mayor probabilidad de lograr una remisión completa, seguida de obinutuzumab, rituximab, belimumab, anifrolumab, abatacept, ocrelizumab y el control.</p> <p>El riesgo de eventos adversos graves (AAG) tendió a ser menor para dosis bajas de IL-2, rituximab, belimumab y obinutuzumab que para el control.</p> <p>La clasificación basada en SUCRA indicó que la IL-2 tenía la mayor probabilidad de ser segura, seguida de rituximab, belimumab, obinutuzumab, control, anifrolumab, abatacept y ocrelizumab.</p>
Kang Li	Frontiers in Immunology (Suiza)	2022	Efectividad comparativa de rituximab y terapias de inducción comunes para la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron diecinueve estudios con un total de 1566 pacientes.</p> <p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la remisión parcial (RP) y la infección entre los cuatro fármacos.</p> <p>RTX mostró una remisión completa (CR) significativamente mayor que MMF (OR = 2,60, 95% CrI = 1,00-7,10) y pareció ser más efectivo que CYC (OR = 4,20, 95% CrI = 1,70-14,00).</p> <p>MMF tuvo una mejor CR que CYC (OR = 1,60, 95% CrI = 1,00-3,20).</p> <p>TAC presentó una mejor respuesta general que CYC (OR = 3,70, 95% CrI = 1,20-12,00).</p>
Sanjeev Shrestha	Cureus (Reino Unido)	2021	belimumab en la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>En cuanto a CR y respuesta general, los valores de superficie máxima bajo la curva de ranking acumulativo (SUCRA) fueron del 96,94% para RTX y del 80,15% para TAC. El valor máximo de SUCRA de reacción de infección fue de 74,98% para RTX y el valor mínimo fue de 30,17% para TAC.</p> <p>En el análisis cuantitativo se incluyeron dos ensayos controlados aleatorios.</p> <p>Hubo 1,71 veces mayores probabilidades de respuesta renal completa en el grupo de belimumab que en el grupo de control (OR, 1,71; [IC] del 95 %).</p> <p>Se reporta un 34% menos de probabilidades de no tener respuesta entre el grupo de belimumab (OR, 0,66; IC del 95%, 0,45-0,96; I2 = 0%),</p> <p>adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) (OR, 1,07; IC del 95 %, 0,74-1,56; I2 = 0%), eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (OR, 0,54 ; IC del 95%, 0,15-1,96; I2 = 68%) e infecciones</p>

Neumonía adquirida en la comunidad con patrón atípico y síncope recurrentes: Un reporte de caso.

Manuel Flores Sáenz¹

¹Universidad de Alcalá, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Alcalá de Henares, España.

Fecha de envío: 12/12/2023

Fecha de aceptación: 07/03/2024

Fecha de publicación: 31/5/2024

Citación: Flores Sáenz, M. Neumonía adquirida en la comunidad con patrón atípico y síncope recurrentes. A propósito de un caso. *Rev. Fac. Med.*, 2024, Mayo; 2(1), III Época: 68-78.

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v2i1.112>

Correo electrónico: manuel.mfloressaenz@gmail.com

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



RESUMEN

El caso clínico presenta a un varón de 46 años con antecedentes alérgicos e hipercolesterolemia, que acude a urgencias tras experimentar un síncope repentino con episodio de repetición. Durante el episodio, no se observan movimientos tónico-clónicos ni síntomas respiratorios. La evaluación revela una frecuencia cardíaca elevada, pero sin anomalías en la auscultación pulmonar y cardíaca. Tras el ingreso, se inicia tratamiento empírico con antibióticos, y las pruebas indican una condensación pulmonar multilobar compatible con neumonía atípica. Los picos febriles y las pruebas complementarias sin diagnóstico claro enfatizan la necesidad de considerar la neumonía atípica en casos con presentaciones clínicas inusuales, lo cual destaca la importancia de un enfoque terapéutico empírico y futuras investigaciones.

Palabras clave: neumonía por aspiración; neumonía adquirida en la comunidad; síncope; ceftriaxona; azitromicina; infecciones por bacterias gram negativas

Community-acquired pneumonia with atypical presentation and recurrent syncope: A Case Report

ABSTRACT

A 46-year-old man with a history of allergy and high cholesterol, who comes to the emergency department after experiencing repeated fainting spells. During the episodes, no tonic-clonic seizures or respiratory symptoms were observed. Evaluation revealed an elevated heart rate, but no abnormalities on pulmonary or cardiac auscultation. After admission, empiric antibiotic treatment was started, and tests indicated multifocal pulmonary consolidation compatible with atypical pneumonia. Febrile peaks and additional tests without a clear diagnosis emphasize the need to consider atypical pneumonia in cases with unusual clinical presentations, highlighting the importance of an empirical therapeutic approach and further investigations.

Keywords: pneumonia, aspiration; community-acquired pneumonia; syncope; ceftriaxone; azithromycin; gram-negative bacterial infections.

INTRODUCCIÓN

La neumonía atípica se distingue de las neumonías típicas bacterianas por su presentación clínica, que incluye hallazgos extrapulmonares y un componente sistémico de la enfermedad infecciosa. A diferencia de las neumonías causadas por patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, que se limitan principalmente a los pulmones, la neumonía atípica puede presentarse con un espectro de severidad que va desde una enfermedad benigna y autolimitada hasta una neumonía refractaria o grave que amenaza la vida.

En particular, la neumonía causada por *Legionella spp.* a menudo se manifiesta como una enfermedad severa y rápidamente progresiva, con una tasa de mortalidad significativa que se incrementa en ausencia de un tratamiento antibiótico adecuado al ingreso. Su presentación clínica inusual se caracteriza fundamentalmente por manifestaciones sistémicas de comienzo gradual, como febrícula¹, mialgias y artralgias. La infección del tracto respiratorio es una causa común de tos persistente, y patógenos como *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* son conocidos por causar tos persistente en niños y adultos²⁻³. Además, puede presentar síntomas como confusión, especialmente en personas mayores, sudoración excesiva, falta de apetito, fatiga entre otros síntomas sistémicos¹⁻⁴.

La presentación clínica inespecífica y ocasionalmente atípica, combinada con la falta de signos radiológicos distintivos, hace que el diagnóstico y la identificación de la

neumonía atípica sean desafiantes, por lo que se logra un diagnóstico etiológico⁵ en solo el 50 % de los casos. La posibilidad de una etiología mixta⁶⁻⁷ y un patrón de infiltración intersticial¹ añaden complejidad al diagnóstico. Por lo tanto, es crucial investigar los antecedentes sociales del paciente, los cuales podrían estar relacionados con las fuentes de infección. Por ejemplo, *Mycoplasma pneumoniae* se asocia con condiciones de vida cercanas, como escuelas y cuarteles militares, mientras que *Legionella* puede ser un agente etiológico en procesos relacionados con fuentes de agua estancada, como la ingesta de agua no potable o actividades de baño en pantanos. Asimismo, otros patógenos como *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* y *Francisella tularensis* provienen de diversas fuentes de mamíferos, por lo que es importante considerar su inclusión en el diagnóstico diferencial en casos de contacto estrecho con animales, como en veterinarios o ganaderos⁸⁻¹¹.

De acuerdo con la literatura disponible, la incidencia en España se estima en 8.3 casos por cada 1000 habitantes en pacientes mayores de 14 años¹². Así, la prevalencia de los factores de riesgo es elevada y aumenta con la edad¹³. En concreto, en Alcalá de Henares (perteneciente a la zona denominada *Corredor del Henares*, Madrid, España), la incidencia de la neumonía atípica es un problema de salud significativo¹⁴. Los microorganismos que se postulan como responsables de este cuadro en la mayoría de los casos son *Legionella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*¹⁴.

La investigación de estos patógenos es fundamental por varias razones. En primer

lugar, la identificación precisa del agente causante es esencial para orientar un tratamiento y una prevención adecuados¹⁵. En segundo lugar, la documentación microbiológica de estos patógenos es crucial en términos de salud pública¹⁴, ya que permite rastrear y controlar los brotes de enfermedades. Por último, algunos de estos patógenos, como *Coxiella burnetii*¹⁶⁻¹⁷, pueden dar lugar a enfermedades crónicas, lo que subraya la importancia de su detección y manejo temprano.

Este artículo tiene como objetivo proporcionar una visión detallada de la neumonía atípica, destacando su sintomatología inusual y la dificultad asociada con su diagnóstico. Además, se explorará la importancia del enfoque terapéutico empírico en situaciones de presentación clínica atípica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presenta el caso de un varón de 46 años que acude a servicios de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, debido a un episodio de síncope repentino mientras caminaba, que resulta en una caída al suelo con traumatismo craneoencefálico temporal sin solución de continuidad. Tras recuperar la conciencia unos segundos después, el paciente sufre un nuevo síncope. Durante el primer incidente, refiere escape de orina, atribuible a la relajación del esfínter urinario. No experimentó movimientos tónico-clónicos, y niega la presencia de síntomas concurrentes como dolor torácico, disnea, palpitaciones, cefalea, pérdida de fuerza o alteraciones de la sensibilidad. Además, niega síntomas respiratorios como fiebre, expectoración o tos.

Como antecedentes personales destaca alergia al polvo e hipercolesterolemia sin tratamiento. El paciente no presenta reacciones medicamentosas conocidas ni toma medicación actualmente. Hábito tabáquico inactivo desde hace 12 años. Niega consumo de alcohol y otros tóxicos. En cuanto a los antecedentes familiares, destaca fallecimiento paterno por infarto agudo de miocardio en 2017.

El paciente presentaba una frecuencia cardíaca de 121 lpm, tensión arterial de 132/84 mmHg, y una saturación de oxígeno del 95 %. En cuanto al estado basal, el paciente permanecía consciente, orientado, bien hidratado y perfundido. La auscultación pulmonar y cardíaca no reveló anomalías, y la exploración del abdomen tampoco mostró hallazgos de interés. Los pulsos distales en las extremidades inferiores estaban conservados y no había signos de edema ni de trombosis venosa profunda. Se realiza electrocardiograma que revela taquicardia sinusal a 128 lpm con intervalo PR normal. QRS estrecho, regular, sin alteraciones agudas de la repolarización e intervalo QT corregido no alargado.

Al ingreso, se pautó antibioterapia empírica. El paciente inició un tratamiento empírico intravenoso con ceftriaxona 1 g/24 h i. v. y 500 mg de azitromicina cada 24 horas. Esta doble pauta empírica permite realizar una cobertura de microorganismos aerobios y anaerobios hasta la obtención del resultado microbiológico¹⁸⁻¹⁹.

En las horas siguientes al ingreso, se realiza analítica completa que revela leucocitosis con los siguientes valores: **leucocitos 12.1 x 1000/μL** y **neutrófilos 8.7 x 1000/μL**. El resto de los parámetros

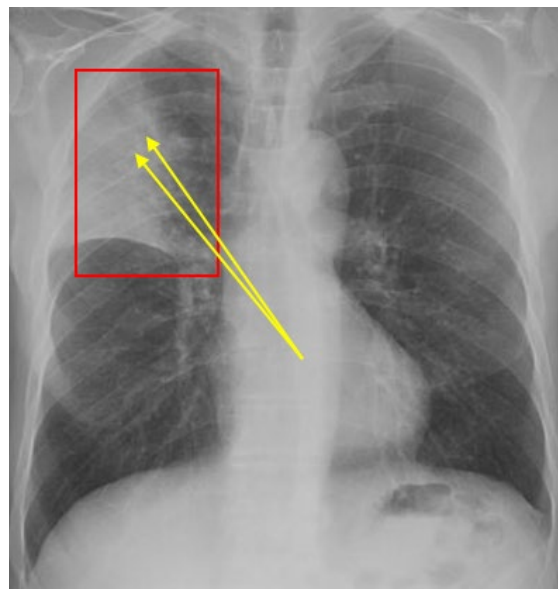
no arroja resultados anormales. En cuanto a la coagulación, se objetiva una elevación del **fibrinógeno** de **450** mg/dL y **dímero D** de **7.82** mg/L. La bioquímica presenta **hiperglucemia** (**134** mg/dL), elevación de la proteína C reactiva a **162** mg/L y de **peptido natriurético BNP** a **16** pg/mL. También se solicitó panel microbiológico, las PCR para gripe A, gripe B, SARS-CoV-2 y virus respiratorio sincitial (VRS) resultaron **negativas**.

Tras su ingreso, fue evaluado por el servicio de neurología, y se observó que el paciente estaba lúcido y correctamente orientado. En la inspección ocular, se detectó isocoria reactiva y se mantuvieron los movimientos oculares extrínsecos. No se encontraron anomalías en los pares craneales. La fuerza muscular estaba preservada y era simétrica en todos los miembros, con una puntuación de 5/5 en la escala de Daniels. No se encontraron alteraciones en la sensibilidad. Los resultados del test de Barany y el test de Romberg fueron negativos, y no se observó ninguna lateralización en la marcha. Se realizó un TAC craneal que no reveló hallazgos patológicos.

Se solicitaron pruebas de imagen. La radiografía de tórax (**figura 1**) reveló una condensación en el lóbulo superior derecho con signo de broncograma aéreo positivo. Sin aumento del índice cardiotorácico ni presencia de otros hallazgos patológicos. El angio-TC no reveló defectos de repleción en el árbol arterial que pudieran sugerir la presencia de un TEP. Por lo que el paciente fue diagnosticado con *condensación pulmonar multilobar* compatible con neumonía de *patrón atípico*.

Durante el ingreso, el paciente presentó picos febriles de 38.5° C en varias ocasiones.

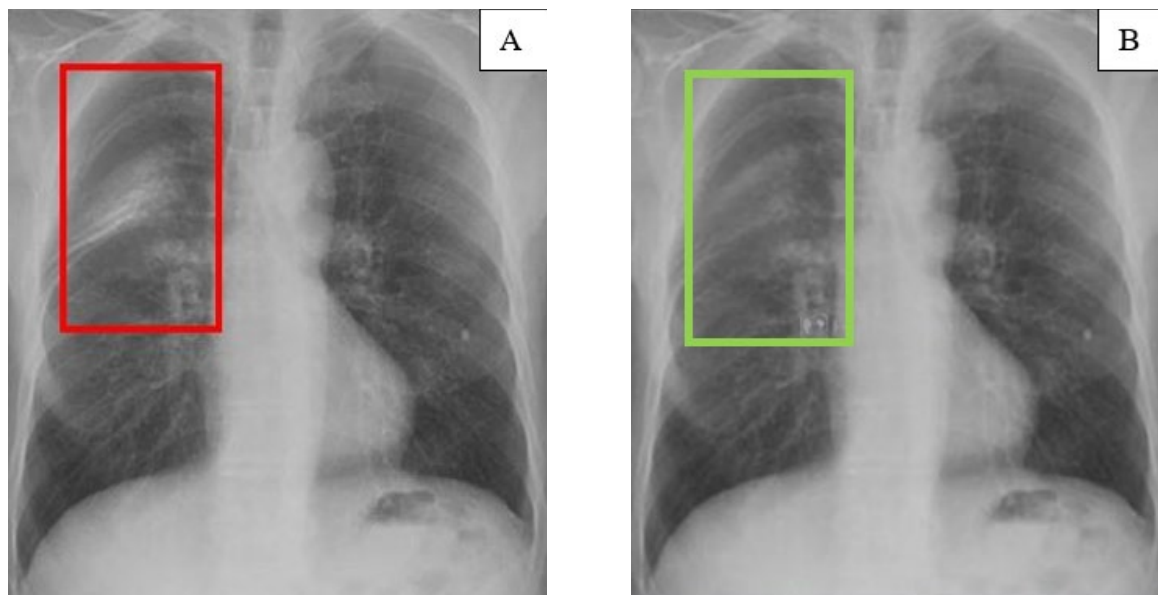
Figura 1. Radiografía de tórax en proyección posteroanterior



Rectángulo: condensación del lóbulo superior derecho.
Flechas amarillas: signo del broncograma aéreo.

Por lo que se solicitan nuevas pruebas complementarias: *broncoaspirado*, sin hallazgos de interés, y *lavado broncoalveolar*, cuyo cultivo resulta estéril y citología benigna. A la semana, se realiza placa de tórax de control en la que se aprecia reducción significativa del infiltrado (**figura 2A**). Al mes, la placa de control muestra una resolución casi completa de la condensación (**figura 2B**). Este hallazgo se correlaciona con la mejoría clínica experimentada por el paciente al séptimo día de tratamiento. Se le dio el alta con tratamiento ambulatorio de 3 días consistente en cefuroxima 500 mg/12 h. Además, fue remitido al servicio de cardiología para estudio del episodio.

Figura 2 (A). Radiografía de tórax en proyección posteroanterior a la semana del tratamiento.



Rectángulo: reducción del consolidado lobar derecho a los 7 días del cuadro; (B) Radiografía de tórax en proyección posteroanterior de control a los 30 días del episodio. **Rectángulo:** reducción total del consolidado.

DISCUSIÓN

La neumonía atípica presenta un desafío significativo en su diagnóstico y tratamiento. A diferencia de la neumonía típica, su presentación clínica es inusual, caracterizada por un inicio más gradual con síntomas como febrícula¹, cefaleas, mialgias, artralgias y tos seca²⁻³. Esta complejidad en la sintomatología puede dificultar su identificación y manejo eficaz. Además, puede presentar síntomas como confusión, especialmente en personas mayores, sudoración excesiva, falta de apetito, fatiga, entre otros síntomas sistémicos⁴⁻⁵.

A pesar de los avances en pruebas complementarias, como imágenes y microbiología, el diagnóstico de la neumonía atípica sigue siendo un reto. La ausencia de signos radiológicos distintivos que permitan

identificar el microorganismo etiológico complica su filiación. Se estima que solo en el 50 % de los casos se logra un diagnóstico etiológico⁶ y, en muchos casos, la etiología puede ser mixta⁶⁻⁷. Los más comúnmente identificados son *Mycoplasma pneumoniae*, que se asocia con condiciones de vida cercanas como escuelas y cuarteles militares, *Legionella* con fuentes de agua estancada, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella burnetii* y *Francisella tularensis* con diversas fuentes de mamíferos⁸⁻¹¹.

En este caso, los antecedentes de síncope sugieren una posible neumonía aspirativa con implicaciones de microorganismos anaerobios o gramnegativos. Por ello, suscita interés resaltar el abordaje terapéutico empírico en situaciones de clínica anodina e inusual como la reportada; ya que resultó

mejorar el estado basal del paciente durante el período en el que se desconocía el resultado microbiológico.

Cabe mencionar que la neumonía atípica puede manifestarse con patrones intersticiales¹ o como una combinación de estos con enfermedad del espacio aéreo, lo que añade complejidad a su presentación clínica. Tras la asistencia en el servicio de urgencias, se debe valorar el ingreso del paciente. En el caso reportado, el paciente fue ingresado de acuerdo con los criterios que se muestran en la (tabla 1).

El caso que se reporta también genera interés desde el punto de vista de la salud pública, en cuanto a la identificación y el registro de la incidencia y prevalencia de los microorganismos responsables del cuadro. Ello permite la implementación de medidas y adaptación de estrategias terapéuticas acorde a un contexto epidemiológico concreto.

Es necesario destacar que el caso de neumonía atípica diagnosticada a través de episodios recurrentes de síncope es realmente inusual. El síncope, o desmayo, no suele ser un síntoma común asociado a la neumonía. Suele estar más relacionado con patologías cardiovasculares, como arritmias, hipotensión ortostática o síncope vasovagal²⁰. Sin embargo, ha habido casos en los que las afecciones respiratorias, incluida la neumonía, provocan hipoxia, lo que a su vez puede causar síncope²¹⁻²³.

En la bibliografía se han descrito casos en los que el síncope es el síntoma principal de diversas afecciones, como la embolia pulmonar, la neumonía grave o incluso el síncope por tos en pacientes con infecciones respiratorias graves. Por ejemplo, un estudio publicado en Cureus (Part of Springer Group)

describe el caso de una paciente con síncope como presentación inicial de una neumonía adquirida en comunidad²⁴.

El caso de un paciente varón de 60 años, presentado en un reporte de caso en CHEST en 2023, ilustra una situación en la que los síntomas iniciales de dolor lumbar y debilidad llevaron a un diagnóstico erróneo de infección del tracto urinario (ITU). A pesar del tratamiento, el paciente desarrolló síntomas confusionales, fiebre y síncope recurrentes, lo que finalmente condujo al diagnóstico de neumonía atípica con una presentación clínica inusual²⁵. Este caso resalta la importancia de considerar la neumonía atípica en situaciones con sintomatología atípica y la relevancia de un enfoque terapéutico empírico en tales escenarios, tal como se describe en el reporte de caso actual.

En un artículo publicado en la Revista Portuguesa de Cardiología, se destaca la importancia de las manifestaciones cardiovasculares secundarias a la primoinfección respiratoria por microorganismos como *Legionella pneumophila*. Se describe el caso de una mujer de 39 años que acudió al servicio de urgencias por un episodio de síncope acompañado de síntomas gripales. La paciente desarrolló un cuadro de *shock* cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos, donde se determinó que la miocarditis fulminante fue causada por *Legionella*²⁶. Este caso resalta la importancia de considerar la miocarditis fulminante como una posible complicación de la infección por *Legionella*, especialmente en pacientes con presentaciones clínicas inusuales, como el síncope y los síntomas gripales.

Sin embargo, la evidencia específica sobre estos aspectos en el contexto de la neumonía atípica puede ser limitada, lo que

subraya la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor su abordaje clínico y optimizar la atención a los pacientes.

Tabla 1: Criterios de ingreso en paciente con neumonía.

Criterios de ingreso	
Edad superior a 65-70 años	Dolor torácico agudo
Insuficiencia respiratoria	Infiltrados alveolares (2 o más lóbulos)
Taquipnea	Rápida progresión o cavitación
Hipotensión arterial	Derrame pleural paraneumónico
Deterioro agudo de la función renal	Comorbilidades (cirrosis hepática, alcoholismo, inmunosupresión, neoplasia o diabetes)
Situación social que impida adherencia adecuada al tratamiento	Evolución desfavorable a pesar de antibioterapia empírica adecuada

Nota: La tabla enlista los criterios de ingreso de un paciente con neumonía al Hospital Universitario Príncipe de Asturias

CONCLUSIÓN

En primer lugar, es crucial considerar la neumonía atípica en los diagnósticos diferenciales, especialmente en pacientes con presentación clínica inespecífica. Asimismo, se recomienda utilizar enfoques terapéuticos empíricos en situaciones de presentación clínica inespecífica, ya que puede mejorar el estado del paciente mientras se espera el resultado microbiológico. Además, se enfatiza la importancia de valorar el ingreso del paciente tras la asistencia en urgencias, especialmente en casos de neumonía atípica con síntomas poco comunes. También se destaca la necesidad de considerar la comorbilidad, la presentación clínica atípica y la urgencia

de un enfoque terapéutico empírico en pacientes de mediana edad con comorbilidad e historia familiar de interés. Por último, se subraya la importancia de identificar y registrar la incidencia o prevalencia de los microorganismos responsables de la neumonía atípica para adaptar estrategias terapéuticas a un contexto epidemiológico específico.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ Mahashur, A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. *Lung India*. 2018, March-April; 35(2): 143-149. <https://doi.org/10.4103%2Flungindia.lungindia.262.17>
- ² Dueck, N.P., Epstein, S., Franquet, T., Moore, C.C., Bueno, J. Atypical Pneumonia: Definition, Causes, and Imaging Features. *RadioGraphics*. 2021, May; 41(3): 720-741. <https://doi.org/10.1148/rq.2021200131>
- ³ Jain, V., Vashisht, R., Yilmaz, G., Bhardwaj, A. Pneumonia Pathology. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, January. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/>
- ⁴ Stamm, D.R., Stankewicz, H.A. Atypical Bacterial Pneumonia. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, January. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335272/>
- ⁵ Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M.S., Menéndez, R., Chalmers, J.D., Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021, abril; 7(1):25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>
- ⁶ Sattar, S.B.A., Sharma, S. Bacterial Pneumonia. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, Jan. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321/>
- ⁷ Jain, S., Self, W.H., Wunderink, R.G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A.M., et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015, Jul.; 373(5): 415-427. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1500245>
- ⁸ Wagner, K., Springer, B., Imkamp, F., Opo-ta, O., Greub, G., Keller, P.M. Detection of respiratory bacterial pathogens causing atypical pneumonia by multiplex Light-mix® RT-PCR. *Int J Med Microbiol*. 2018 Apr; 308(3): 317-323. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.01.010>
- ⁹ Tan, J.S. Role of 'atypical' pneumonia pathogens in respiratory tract infections. *Can Respir J*. 1999, Jan-Feb; 6 Suppl A: 15A-19A. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202227/>
- ¹⁰ Wang, S., Tang, J., Tan, Y., Song, Z., Qin, L. Prevalence of atypical pathogens in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023, Apr. 11; 13(4): e066721. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066721>
- ¹¹ Marchello, C., Dale, A.P., Thai, T.N., Han, D.S., Ebell, M.H. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2016, Nov; 14(6): 552-566. <https://doi.org/10.1370/afm.1993>
- ¹² Marín-Cañada, J., Molero-García, J.M., Redondo-Sánchez, J., Rodríguez-Barrientos, R., Azcoaga-Lorenzo, A., Becerril-Rojas, B.,

- et al.* Neumonía adquirida en la comunidad: tasa de incidencia en Madrid. *Estudio ATENAS. Atención Primaria* 2016, Nov.; 48(9): 615-616. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.02.011>
- ¹³ Neumoexpertos en Ciencia. Incidencia y prevalencia de factores de riesgo de NAC en adultos en AP en España (proyecto NEUMOS-RISK). 2016. <http://neumoexpertos.org/2016/11/10/incidencia-y-prevalencia-de-factores-de-riesgo-de-nac-en-adultos-en-ap-en-espana-proyecto-neumos-risk/>
- ¹⁴ Hernández Gutiérrez, C., Mena, M.N., Sánchez, M.G., Moreno, J.S. Neumonías bacterianas no neumocócicas (I). Infecciones por Legionella, fiebre Q y otras. *Medicine-Programa de formación médica continuada acreditado*. 2022, May;13(55): 3203-3214. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.05.001>
- ¹⁵ Sharma, L., Losier, A., Tolbert, T. Dela Cruz, C.S., Marion, C.R. Atypical Pneumonia: Updates on Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma Pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*. 2017, Mar.; 38(1); 45-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.011>
- ¹⁶ Marrie, T.J. Q Fever Pneumonia. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010, Mar.; 24(1): 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.10.004>
- ¹⁷ Wegdam-Blans, M.C.A., Kampschreur, L.M., Delsing, C.E., Bleeker-Rovers, C.P., Sprong, T., van Kasteren, M.E.E., *et al.* Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *Journal of Infection*. 2012, Mar.; 6(3): 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.014>
- ¹⁸ Mandell, L.A., & Niederman, M.S. Neumonía (Capítulo 126). En: Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, J. (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 21 ed. 2023. McGraw-Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118§ionid=269191477>
- ¹⁹ Mensa, J., Soriano, A. (Eds). Guía Terapéutica Antimicrobiana, 2023. 33a. ed. 2023. Barcelona, España : Editorial Antares.
- ²⁰ Keller, K., Hobohm, L., Münzel, T., Ostad, M.A. Syncope in the German Nationwide inpatient sample—Syncope in atrial fibrillation/flutter is related to pulmonary embolism and is accompanied by higher in-hospital mortality. *Eur J Intern Med*. 2019, Apr.; 62: 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.02.005>
- ²¹ Falcão de Freitas, R., Cardoso Torres, S., Martín-Sánchez, F.J., Carbó, A.V., Lauria, G., Nunes, J.P.L. Syncope and COVID-19 disease—A systematic review. *Auton Neurosci*. 2021, Nov.; 235: 102872. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102872>
- ²² Baker, J., Incognito, A.V., Wilson, R.J.A., Raj, S.R. Syncope and silent hypoxemia in COVID-19: Implications for the autonomic field. *Auton Neurosci*. 2021, Nov.;

235: 102842. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102842>

²³ Noh, S.M., Kang, H.G., Kim, B.J. Syncope after Influenza Virus Infection. *J Korean Med Sci.* 2020, May; 25; 35(20): e134. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e134>

²⁴ Patel, H., Chatla, N., Khiami, A. Syncope in an Adolescent. *Cureus.* 2020, Jan.; 12(1): e6669. <https://doi.org/10.7759/cureus.6669>

²⁵ Gomes, J.T., Salim, K., Abedeen, D. Legionnaire Disease Presenting as Bilateral Flank Pain and Syncope: A Case Report. *Chest Infections.* 2023, Oct.; 164(4): Supplement A1408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.07.980>

²⁶ Damásio, A.F., Rodrigues, L., Miranda, L., Coelho, P., Banazol, N., Colaço, J., et al. Fulminant myocarditis caused by Legionella pneumophila: Case report. *Revi Port Cardiol. (English Edition).* 2014, Mar.; 33(3): 185.e1-185.e5. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.09.014>



Copyright © 2024 Manuel Flores Sáenz

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: Compartir – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Adaptar – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: Atribución – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. No comercial – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. Compartir igual – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. No hay restricciones adicionales – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)

