



# Revista Electrónica de Biomedicina

## Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
/ Copyright

Contacto/Contact:

[Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:1-57 \(pdf\)](#)

Septiembre - Diciembre 2019 / September - December 2019

### EDITORIAL /EDITORIAL

[2-5.- IMPORTANCE OF POPULATION SCREENING FOR BREAST CANCER \(pdf\)](#)

[6-9.- IMPORTANCIA DEL CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE MAMA\(pdf\)](#)

Mario Arturo González Mariño, MD. PhD.

Profesor Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Colombia.

### INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

[10-26.- PLANES DE HIDRATACIÓN PARENTERAL \(pdf\)](#)

Lucas Fernández Otero

Clínica Médica Hospital Italiano de San Justo. Universidad Nacional de La Matanza. Instituto Universitario del Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina.

[27-41.- HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA \(pdf\)](#)

Ángela Benjumea, Juan Manuel Murillo

Universidad de Caldas. Hospital Departamental Santa Sofía de Caldas. Manizales (Caldas). Colombia.

### CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

[42-49.- INFECTION BY CORONAVIRUS IN THE PLACENTAL VILLI \(pdf\)](#)

Olivar Clemente Castejon Sandoval, Luzardo A Canache C, Aquiles Lara A, Jesus Veroes.

Center for Research and Analysis Assistance. Laboratory of Electron Microscopy. Faculty of Health Sciences, University of Carabobo, Aragua State; The Floresta Professional Center. The Floresta Maternity Annex, Maracay. Maracay Medical Center; Pathology Laboratory, Maracay; Female Health Unity. Paula Saint Medical Group. Caracas -The Cafetal. Venezuela.

### LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

[50-53.- NUEVAS VARIANTES DEL SARS-COV-2: LA IMPORTANCIA DE LA SECUENCIACIÓN \(pdf\)](#)

Marta Hernández, Alvaro Falcó, José M<sup>a</sup> Eiros

Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología. Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "Río Hortega". Valladolid. España.

[54-57.- COVID-19 - G6PD DEFICIENCY AND HYDROXYCHLOROQUINE \(pdf\)](#)

Vitorino Modesto dos Santos, Laura Campos Modesto, Julia Campos Modesto.

Department of Medicine, Armed Forces Hospital, Catholic University of Brasília, Medical Course, University Center of Brasília-DF, Medical Course, Catholic University of Brasília, Brazil.



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:2-5.

## **Editorial:**

### **IMPORTANCE OF POPULATION SCREENING FOR BREAST CANCER**

**Mario Arturo González Mariño, MD. PhD.  
Profesor Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá. Colombia**

[Version en español](#)

Breast cancer is the most commonly malignant neoplasm diagnosed in women (2.1 million new cases in 2018) and the leading cause of cancer death worldwide (627,000 deaths). In many countries with high levels of the human development index, incidence rates have stabilized while mortality rates are declining<sup>1</sup>. These results are due in part to mammographic screening, but other variables also participate such as greater care with risk factors and an important development in treatments. In Spain, the adjusted mortality rate increased gradually until the beginning of the 1990s, since then, coinciding with the beginning of the screening programs, it has been decreasing considerably, going from a mortality rate of 17,8 / 100,000 in 1993, to 10.6 / 100,000 (age-standardized rates) in 2020<sup>2</sup>. Contrary to this trend, in areas with a low level of development of screening and with limitations in health services there is an increase in incidence and mortality, reaching the current situation where more than half of the cases of breast cancer are diagnosed in low- and middle-income countries, and mortality rates have increased in the countries of Asia and Latin America<sup>1</sup>.

In the preventive approach of women with average risk for breast cancer there are several strategies, some of which have to do with reducing modifiable risk factors and stimulating protective factors through changes in lifestyle<sup>3</sup>. However, even though these changes

are useful in promoting health, they are factors that are not found in most breast cancers, so the greatest impact on the population is achieved with secondary prevention actions through the development of screening programs whose objective is to detect the disease at an early stage that allows effective treatments to improve the results of the disease, including the indicator of specific mortality from breast cancer<sup>4,5</sup>.

Mammography is the most widely used screening modality for the detection of breast cancer due to its availability, defined quality control, support of prospective randomized studies<sup>6,7</sup> and the experience of its population application as mentioned above. An independent review of 11 randomized controlled studies found a reduction in breast cancer mortality of approximately 20%<sup>8</sup>.

It is considered that the biggest risk factor for breast cancer is being female followed by advancing age<sup>9</sup>. When evaluating meta-analyses of randomized clinical trials that stratified by age, screening women younger than 50 years was consistently associated with a statistically significant reduction in breast cancer mortality of approximately 15%. Screening of women aged 50 years or older was associated with a slightly greater mortality reduction (14%-23%), mostly related to a greater reduction in women aged 60 to 69 years (31%-32%)<sup>7</sup>. In a randomized controlled trial involving 23 breast screening units in Great Britain, the effect of mammographic screening in the ages 40 to 49 years on breast cancer mortality was evaluated, finding a 25% reduction in mortality in breast cancer patients in the first ten years with annual mammogram<sup>10</sup>. This result, which supports a change in the age of initiation of screening, has generated a great debate about its results<sup>11,12</sup>.

Breast cancer screening with mammography is currently the best strategy for the early population detection of breast cancer with age as a criterion to include women in the organized program, mainly due to the evidence that the screening scheme decreases breast cancer mortality in women aged 50 to 69 years<sup>9</sup> (although this has had also a highly intense debate with important contraditors<sup>11</sup>) but it has limitations both in diagnostic performance and because of the possibility of obtaining harmful results, including the detection of clinically insignificant cancers that do not pose a threat to life (overdiagnosis)<sup>9</sup>. It is expected that in the future there will be better technology that overcomes these disadvantages as well as better risk classification of women who require the screening test and the need

for additional tests or new methods for breast screening; options on which there is already a great deal of research activity.

## REFERENCES

- 1.- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- 2.- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/> [consultado 27 de Diciembre 2020].
- 3.- Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2020;65:18-31.
- 4.- Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukeinis JS. Screening for Breast Cancer. Radiol Clin N Am 2017;55 :1145-1162.
- 5.- Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2020; 65: 3-17.
- 6.- Saccarelli CR, Bitencourt AGV, Morris EA. Is It the Era for Personalized Screening? Radiol Clin North Am. 2021;59(1):129-138.
- 7.- Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, Davidson B, Mongtomery RC, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA 2015; 314 (15) :1615-34.
- 8.- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer 2013; 108:2205-2240.
- 9.- PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Breast Cancer Screening (PDQ®). Breast Cancer Screening (PDQ):

Health Professional Version. 2020 Aug 27. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389344 .

10.- Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1165-1172.

11.- Miller A. Final results of the UK Age trial on breast cancer screening age. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1125-1126.

12.- Wise J. Breast cancer: study claiming that screening women in their 40s saves lives "found the opposite," say critics. *BMJ.* 2020 ;370:m3191.

## CORRESPONDENCE

Dr. Mario Arturo González Mariño  
Profesor Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá. Colombia  
Email: [marioar90 @ hotmail.com](mailto:marioar90 @ hotmail.com)

---



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3: 6-9.

## **Editorial:**

### **IMPORTANCIA DEL CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE MAMA**

**Mario Arturo González Mariño, MD. PhD.  
Profesor Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá. Colombia**

#### [English Version](#)

El cáncer de mama es la neoplasia maligna que con más frecuencia se diagnostica en las mujeres (2,1 millones de casos nuevos en 2018) y también su principal causa de muerte por cáncer en el mundo (627.000 muertes). En muchos países con altos niveles del índice de desarrollo humano, las tasas de incidencia se han estabilizado mientras que las de mortalidad están disminuyendo<sup>1</sup>. Estos resultados se deben en parte al cribado mamográfico, pero también participan otras variables como mayor cuidado con los factores de riesgo y un importante desarrollo en los tratamientos. En España, la tasa de mortalidad ajustada se incrementó paulatinamente hasta principios de la década de los noventa, a partir de entonces, coincidiendo con el inicio de los programas de cribado, ha ido disminuyendo de forma considerable, pasando de una tasa de mortalidad de 17,8/100.000 en 1993, a 10,6/100.000 (tasas estandarizadas por edad) en 2020<sup>2</sup>. Contrario a esta tendencia, en áreas con bajo nivel de desarrollo de cribado y con limitaciones en los servicios de salud se nota aumento en la incidencia y mortalidad, llegando a la situación actual en que más de la mitad de los casos de cáncer de mama se diagnostican en países de ingresos bajos y medianos, y las tasas de mortalidad han aumentado en los países de Asia y América Latina<sup>1</sup>.

En el abordaje preventivo de mujeres con riesgo promedio para cáncer de mama existen varias estrategias algunas de las cuales tienen

que ver con disminuir los factores de riesgo modificables y estimular los factores protectores mediante cambios en los estilos de vida<sup>3</sup>. Sin embargo, a pesar de que estos cambios resultan útiles en la promoción de la salud, son factores que no se encuentran en la mayoría de los canceres de mama por lo que el mayor impacto poblacional se logra con acciones de prevención secundaria mediante el desarrollo de programas de cribado cuyo objetivo es el detectar la enfermedad en una etapa temprana que permita disponer de tratamientos efectivos para mejorar los resultados de la enfermedad incluyendo el indicador de mortalidad específica por cáncer de mama<sup>4,5</sup>.

La mamografía es la modalidad de cribado más utilizada para la detección del cáncer de mama por su disponibilidad, control de calidad definido, soporte de estudios prospectivos aleatorizados<sup>6,7</sup> y la experiencia de su aplicación poblacional como se mencionó anteriormente. En una revisión independiente de 11 estudios controlados aleatorizados se encontró una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente el 20%<sup>8</sup>.

Se considera que los principales factores de riesgo para cáncer de mama son primero ser mujer, seguido del aumento en la edad<sup>9</sup>. Al evaluar los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que estratificaron por edad, el cribado en mujeres menores de 50 años se asoció consistentemente con una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente 15%. El cribado de mujeres de 50 años o más se asoció con una reducción de la mortalidad ligeramente mayor (14%-23%), principalmente relacionada a una mayor reducción en mujeres de 60 a 69 años (31%-32%)<sup>7</sup>. En un ensayo controlado aleatorizado en el que participaron 23 unidades de cribado mamario en Gran Bretaña se evaluó el efecto del cribado mamográfico en las edades de 40 a 49 años sobre la mortalidad por cáncer de mama, encontrando reducción en la mortalidad de 25% en los primeros diez años con mamografía anual<sup>10</sup>. Este resultado que respalda un cambio en la edad de inicio del cribado ha generado un gran debate sobre sus resultados<sup>11,12</sup>.

El cribado de cáncer de mama con mamografía, es actualmente la mejor estrategia para la detección poblacional temprana del cáncer de mama con la edad como criterio para incluir a las mujeres en el programa organizado, fundamentalmente por la evidencia de que el esquema de cribado disminuye la mortalidad por cáncer de mama en

mujeres de 50 a 69 años<sup>9</sup> (aunque este también es un debate de gran intensidad que cuenta con importantes contradictores<sup>11</sup>) pero se deben reconocer sus limitaciones tanto en rendimiento diagnóstico como en la posibilidad de obtener resultados perjudiciales, incluida la detección de cánceres clínicamente insignificantes que no representan amenaza para la vida (sobrediagnóstico)<sup>9</sup>. Se espera contar a futuro con mejor tecnología que supere estas desventajas así como una mejor clasificación del riesgo de la mujer que requiere de la prueba de cribado y de la necesidad de pruebas adicionales o nuevos métodos para el cribado mamario; opciones sobre las que ya existe una gran actividad investigativa.

## REFERENCIAS

- 1.- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- 2.- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/> [consultado 27 de Diciembre 2020].
- 3.- Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2020;65:18-31.
- 4.- Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukeinis JS. Screening for Breast Cancer. Radiol Clin N Am 2017;55 :1145-1162.
- 5.- Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2020; 65: 3-17.
- 6.- Saccarelli CR, Bitencourt AGV, Morris EA. Is It the Era for Personalized Screening? Radiol Clin North Am. 2021;59(1):129-138.
- 7.- Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, Davidson B, Mongtomery RC, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic

Review. JAMA 2015; 314 (15) :1615-34.

8.- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer 2013; 108:2205-2240.

9.- PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Breast Cancer Screening (PDQ®). Breast Cancer Screening (PDQ): Health Professional Version. 2020 Aug 27. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389344 .

10.- Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020;21(9):1165-1172.

11.- Miller A. Final results of the UK Age trial on breast cancer screening age. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1125-1126.

12.- Wise J. Breast cancer: study claiming that screening women in their 40s saves lives "found the opposite," say critics. BMJ. 2020 ;370:m3191.

## CORRESPONDENCIA

Dr. Mario Arturo González Mariño  
Profesor Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá. Colombia  
Email: [marioar90 @ hotmail.com](mailto:marioar90@hotmail.com)

---

# Revista Electrónica de Biomedicina

## Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:  


## PLANES DE HIDRATACIÓN PARENTERAL. Primera parte

Lucas Fernández Otero

**Clínica Médica Hospital Italiano de San Justo.  
Universidad Nacional de La Matanza.  
Instituto Universitario del Hospital Italiano.  
Buenos Aires. Argentina.**

Email: [lucas.fernandez@hospitalitaliano.org.ar](mailto:lucas.fernandez@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:10-26.

---

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar Barranquilla, Colombia.

---

Comentario del revisor Dr. Manuel Vilas, MD. Nefrólogo miembro del Comité de Nefrología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

---

### RESUMEN

La hidratación parenteral endovenosa es una práctica cotidiana en la medicina moderna. Cobró fuerte impulso luego de la segunda guerra mundial, siendo hoy un pilar fundamental en el manejo del paciente internado.

En esta primera parte En el presente trabajo se describen los fundamentos para su uso, sus indicaciones, las soluciones de uso más habitual, su distribución en los distintos compartimentos corporales, su interacción en los mismos compartimentos en distintas situaciones clínicas habituales como deshidratación, sobrecarga de volumen, cirrosis y sepsis.

**PALABRAS CLAVE:** Hidratación, parenteral, terapia, fluidos.

---

**ABSTRACT:** Intravenous therapy is a daily practice in modern medicine. It gained strong momentum after the Second World War, being today a fundamental pillar in the management of hospitalized patients.

In this first part of the present work describes the rationale for its use, its indications, the most commonly used solutions, its distribution in the different body compartments, its interaction in the same compartments in different common clinical situations such as dehydration, volume overload, cirrhosis and sepsis.

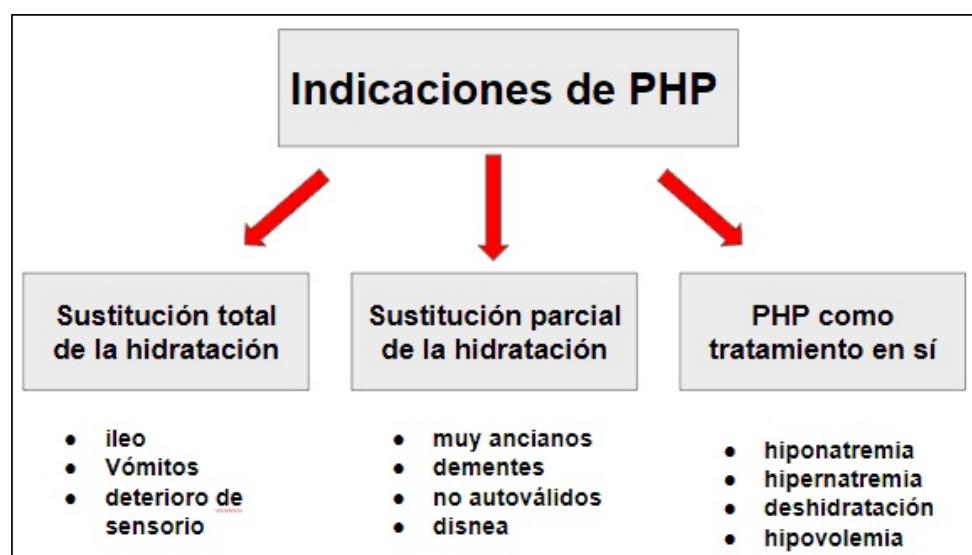
**KEY WORDS:** Therapy, fluids, hydration, parenteral

## PRIMERA PARTE:

### Planes de Hidratacion parenteral en el paciente internado. PHP.

Con frecuencia surge en la atención de pacientes internados la pregunta ¿debe tener este paciente un plan de hidratación parenteral? La respuesta no es fácil y debe ser dinámica a lo largo de los días de internación, evaluando las ventajas y desventajas de su utilización a cada día. En general podemos decir que la mayoría de los pacientes con enfermedades leves que no comprometen el sensorio o el tubo digestivo y que no están inhabilitados para comer y beber, no deberían tener un PHP ya que la hidratación oral que es la natural y fisiológica, es la preferible en cada circunstancia. Por el contrario existen indicaciones absolutas de indicar un PHP cuando el paciente requiere una sustitución total de su hidratación, como por ejemplo en el caso de deterioro del sensorio en el cual el riesgo broncoaspirativo es alto, o la presencia de vómitos incoercibles o ileo, circunstancias en las cuales el tubo digestivo se encuentra inhabilitado para ser utilizado con seguridad y confort para el paciente<sup>1</sup>.

En otras circunstancias clínicas el paciente es capaz de hidratarse por vía oral pero se estima que no logrará los requerimientos diarios necesarios. En estas circunstancias el PHP hará una sustitución parcial de la hidratación. Ejemplos típicos de esta última circunstancia son los ancianos con procesos febriles o disnea, en los cuales se estima que la ingesta oral será insuficiente<sup>2</sup>. Por último en un tercer tipo de pacientes el PHP es en sí un tratamiento de la patología concurrente. Ejemplo de ello es la hipo o hipernatremia, o los estados de hipovolemia o deshidratación.



En el momento de decidir el tipo y volumen del PHP a administrar se deben tener en consideración otros aspectos fundamentales que guiarán la elaboración del mismo.

Los factores a tener en cuenta son:

- a) El **estado de hidratación** del paciente, ya que no será lo mismo hidratar a alguien euvolémico en comparación con un paciente hipovolémico. Un paciente sobrecargado de volumen (Insuficiencia cardíaca) no recibirá por el contrario hidratación sino más bien balance hidrosalino negativo
- b) El **balance** del día en curso, y el balance acumulativo en los días previos. No es lo mismo la hidratación que se le haría a un paciente que está haciendo fuerte balance negativo en el día en curso o acumulativo en los días previos, de la que se le haría a otro en balance neutro.

- c) Los **requerimientos** de agua, sodio y potasio diarios de un paciente.
- d) La **función sistólica** del ventrículo izquierdo, sobre todo en ancianos.
- e) En ancianos, intentar comprender si el paciente tiene acción o supresión de hormona antiuriética (reabsorción de agua libre de electrolitos o eliminación de agua libre de electrolitos, - Te H<sub>2</sub>O vs Ce H<sub>2</sub>O-). Más adelante se exponen las ventajas de cada plan.

### **Balance Hídrico:**

Es el resultado de sumar y restar ingresos y egresos de volumen en el paciente internado<sup>3</sup>. Una buena medida de resumen es la medición diaria del peso corporal, que aunque errónea por definición, es una medida de relativa exactitud para llevar el balance hídrico de un día para el otro.

Se deben considerar los siguientes ingresos:

- a) volumen del PHP diario
- b) ingesta oral de líquidos
- c) ingesta oral de sólidos (30% del peso de los alimentos es agua)
- d) diluciones de antibióticos y otros fármacos
- e) expansiones y cargas de K+, mg++ o ca++.
- f) producción de agua endógena: aproximadamente 200 cc día.

Se deben considerar los siguientes egresos:

- a) diuresis diaria
- b) heces: habitualmente menor a 200 gr, si no hay diarrea<sup>4</sup>. Habitualmente se compensa con el valor del agua endógena.
- c) Pérdidas insensibles: son las que ocurren por transpiración y por espiración (vapor de agua) siendo difícil de medir. Habitualmente se toma como medida los 10 ml/kg/día<sup>5</sup>. Por lo que un adulto en condiciones estándar de 70 kg tendría unas pérdidas de 700 ml al día.

Este valor es extremadamente variable y depende entre otras cosas del tamaño corporal, de la frecuencia respiratoria, de la temperatura corporal y la temperatura ambiente.

El fenómeno está mensurado y podríamos decir que habría que realizar las siguientes correcciones:

- 1) por cada grado de temperatura ambiente por arriba de 30°C, hay que aumentar 20 ml por hora
- 2) si la frecuencia respiratoria es de 25 a 30 por minuto hay que agregar 10 ml/hora. Si la frecuencia es > a 30 por minuto hay que agregar 40 ml/hora.

d) Drenajes abdominales y torácicos:

- 1) drenajes
- 2) fistulas
- 3) sonda nasogástrica.

El balance debe hacerse diariamente y es de buena práctica ir llevando un balance hídrico acumulativo, dato de singular valor en la interpretación del estado de hidratación actual.

### **Requerimientos**

Para la confección de un PHP debe conocerse los requerimientos normales en condiciones de salud de agua, sodio y potasio. Cabe considerar que estas son variables en distintas circunstancias clínicas. Asimismo los individuos sanos gozan de una amplia variabilidad en los requerimientos. En salud la adaptación hace que el aporte de estos elementos pueda ser muy variable sin generar patología y/o riesgo para la salud. En salud una persona puede ingerir 800 cc o 5000 cc de agua sin alteraciones significativas. Asimismo puede ingerir 1 o 20 gr. de sal estando en balance neutro de sodio y cloro. De forma general se puede decir los siguientes serían requerimientos habituales:

- a) Agua: 35 a 40 ml/kg/día + las pérdidas extraordinarias del día previo<sup>6</sup>.
- b) Sodio 100 a 200 mEq/día. (2300 mg a 4600 mg de sodio o 5,8 gr a 11,6 gr de sal de mesa)
- c) Potasio: 60 a 100 mEq/día.

Vale la pena hacer algunas consideraciones:

La sal de mesa es cloruro de Sodio (Cl Na). El peso molecular del Cloro es 35 y el peso molecular del Na es de 23. Por lo tanto el 60% de la sal es Cloro y el 40 % es Na. Por lo tanto 1 gramo de sal tendrá 600 mg de Cloro y 400 mg de Na, siguiendo con la relación 60/40.

Por otro lado, siguiendo los pesos moleculares de estos iones 23 mg de Na será igual a 1 mEq. y 35 mg de Cloro será igual a 1 mEq de cloro.

Según la OMS una dieta saludable es hiposódica definiéndola como aquella que aporta 5 gr o menos de sal o lo que es lo mismo 2 gr de sodio (40%). En la Argentina el promedio de consumo de sal diario es de 11 gr en los hombres y 9 gr en las mujeres<sup>7</sup>.

Pasando los datos a mEq de Na: 11 gr de sal: 4.4 gr de Na: 4400 mg Na/23: 191 mEq de Na.

Se considera que una dieta es:

- Hiposódica hasta 5 gr de sal/día.
- Normosódica de 5 a 10 gr de sal /día.
- Hipersódica > 10 gr de sal/día.<sup>8</sup>

Es importante manejar las equivalencias entre mg y mEq de sodio así como su conversión a sal de mesa, ya que encontraremos este tipo de información en forma mezclada. Un ejemplo típico es calcular cuántos mEq de sodio ha consumido un paciente que ingirió un par de yogures que tienen 110 mg de sodio cada uno, y a cuántos gramos de sal equivalen.

- $110 \times 2: 220 \text{ mg de Na}/23(\text{peso molecular}): 9.5 \text{ mEq de sodio}$
- Si 400 mg de sodio están en 1 gr. de sal, 220 mg de sodio estarán en  $220/400: 0.55 \text{ gr de sal}$

Para tener una idea de lo que esto significa cabe mencionar que un sobrecito de sal tiene 0.5 gr de sal.

Sal de Mesa: Cloruro de Sodio. Relación

### **Función Sistólica del Ventrículo Izquierdo:**

Es fundamental conocer el estado de la función sistólica del ventrículo izquierdo a la hora de la confección de un PHP, sobre todo si se utilizarán planes con alto contenido de Na en la sumatoria total a lo largo del día.

En pacientes añosos es frecuente la disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica siendo la cardiopatía hipertensiva, valvular e isquémica las causas más frecuentes. En este contexto un plan salino con un volumen mayor al litro y medio aporta una sustancial carga de Na, inhabitual para el paciente. Esto se suma al hecho de que el paciente está cursando una intercurrencia clínica aguda y deberá enfrentar el desafío de la sobrecarga del LEC.

A modo de ejemplo un plan de 2 litros de Solución Fisiológica normal o de Dx5% en SF (ver más adelante) aportan ambos 18 gramos de sal, monta de sodio inhabitual para una dieta en nuestro medio, y que con el correr de los días podrá llevar a nuestro paciente a la insuficiencia cardiaca congestiva.

### **Velocidades de infusión:**

Se deberá conocer la velocidad de infusión de los planes y su traducción al volumen total infundido a lo largo del día.

Hay dos sistemas para medir la velocidad de infusión:

- 1) El tradicional con goteo (macrogotas, que se regulan con un freno de chapa metálica en la tubuladura). En el mismo se sigue la regla del 7, mediante la cual cada 7 gotas adicionales se agregan 500 ml por día al total de la infusión.
- 2) Bombas de infusión en ml por hora. El mismo sigue la regla del 21, mediante el cual cada 21 ml x hora se adicionan 500 ml por día al total de la infusión. Cabe mencionar que multiplicando o dividiendo x 3 se pasa de uno a otro sistema.

<b>goteo/chapa</b>	<b>Bomba</b>
<b>0,5 litros/d</b>	<b>7 gotas/m</b>
<b>1 litros/d</b>	<b>14</b>
<b>1.5 litros/d</b>	<b>21</b>
<b>2 litros/d</b>	<b>28</b>
<b>2.5litros/d</b>	<b>35</b>
<b>3 litros/d</b>	<b>42</b>

### **Soluciones para uso parenteral habitual:**

#### **1. Solución de Dextrosa al 5% (Dx5%):**

En química "%" significa: gramos en 100 ml. Por lo tanto el contenido de esta solución es: 5 gr.de dextrosa en 100 ml. Por lo que el envase de:

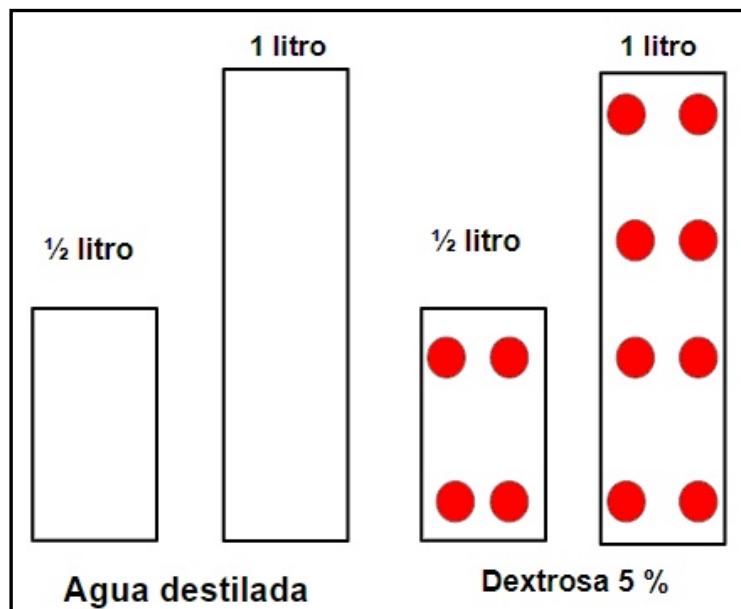
500 ml tendrá: 25 gr de dextrosa  
1000 ml tendrá: 50 gr de dextrosa

Cada 1 gr de dextrosa tiene 3,6 Kcal. Por lo tanto 1000 cc de Dx5% tendrá 180 Kcal y un PHP de 2 litros, 360 Kcal. Esto es parcialmente suficiente para frenar el estado de ayuno absoluto, la gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos y la proteólisis muscular y la cetogénesis. Es importante en los pacientes en ayuno total el aporte de azúcar para evitar la proteólisis y la cetogénesis, a la vez de aportar glucosa para el funcionamiento cerebral ya que este consume 150 gr de glucosa por día, y el cerebro es un órgano que NO ayuna<sup>9</sup>.

La osmolaridad de la solución es de 254 mOsm/kg agua. Se la considera una fuente de agua libre de sodio, siendo de máxima utilidad para el tratamiento de la hipernatremia ya que al aportar agua libre de sodio produce la disminución del mismo. Es importante entender que no se pueden infundir soluciones que tengan una osmolaridad menor a 110 mOsm/kg de agua ya que producen hemólisis severa de los glóbulos rojos, por esto mismo la infusión de agua destilada sin electrolitos por vía endovenosa se la considera altamente peligrosa.

La dextrosa: glucosa, estimula la secreción de insulina, y esta permite el ingreso de la glucosa y el K<sup>+</sup> a las células. De esto se desprende que los planes de dextrosa provocan en infusiones sostenidas tendencia a la hipokalemia. A su vez no genera tonicidad a nivel del LEC ya que en condiciones normales con secreción de insulina ingresa a las células y no genera efecto osmótico.

Para comprender gráficamente las distintas infusiones de uso corriente realizaremos un esquema para que sea visualmente fácil de entender la composición de las mismas. En el caso del Dx5% se descompone de 1 litro de agua destilada con 50 gr de glucosa (dextrosa) que se graficarán como 8 círculos. Se encuentran disponibles envases de ½ litro y un litro de agua destilada y de Dextrosa al 5%. Se grafican de la siguiente manera:



## 2. Solución Fisiológica. (SF). Cloruro de sodio al 0.9%. Salino Normal. Salino isotónico.

Se compone de agua y cloruro de sodio ClNa en una relación del 0.9% vale decir 0.9 gr en 100 ml. Otras formas de expresarlo equivalentes serían: 9%° (9 gramos por 1000 ml). Vale decir que en cada litro de solución fisiológica hay 9 gramos de sal o 3.6 gr de sodio (40%). Dato no poco importante y debe ser tenido en cuenta ya que habitualmente es una solución que se utiliza mucho en la confección de un PHP a una infusión de 2 litros por día, lo que representaría infundir 18 gramos de sal.

En pacientes jóvenes esta situación es fácilmente sobrellevada, dado que la expansión del LEC que produce, activará mecanismos natriuréticos con el balance negativo de sodio concomitante y el retorno al volumen normal de los compartimientos.

En pacientes añosos y/o con mala función ventricular, la solución fisiológica (en infusiones por arriba del 1.5 lt. diarios - 13.5 gr de sal -) puede provocar insuficiencia cardíaca ante la incapacidad adaptativa de un ventrículo izquierdo deficitario y la incapacidad de los mecanismos homeostáticos natriuréticos para compensar la situación<sup>10</sup>.

Recordando entonces la cantidad de sal en la solución fisiológica:

- ½ litro: 4,5 gr
- 1 litro: 9 gr
- 1,5 litros: 13.5 gr
- 2 litros: 18 gr

Pasando la situación a miliEquivalentes

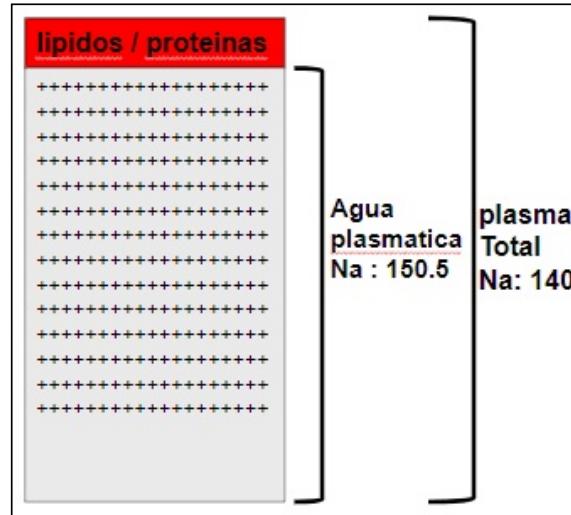
Solución fisiológica 0.9%:

En 1 litro 9 gr de sal: 154 mEq Na + 154 mEq Cl

la osmolaridad de la solución es la sumatoria: 154+154: 308 mOsm/kg de agua.

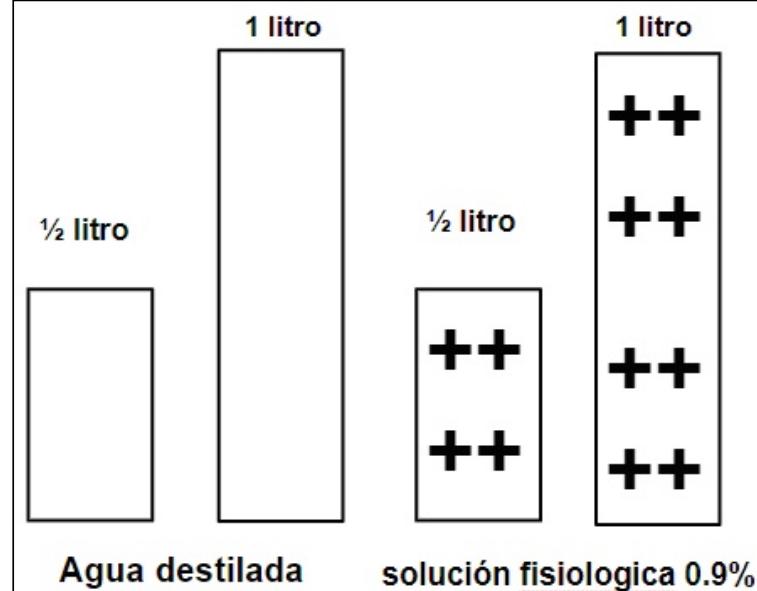
Lo que se considera isotónico. Cabe recordar que si bien la natremia normal es entre 135 y 145 mEq/l y la osmolaridad normal del plasma es entre 280 y 290 mOsm/kg de agua, esto NO contempla la fase sólida del plasma, constituida por las proteínas y los lípidos que en condiciones normales ocupan un 7% del volumen plasmático. El sodio y la osmolaridad se miden normalmente en plasma total NO en el agua del plasma, teniendo valores más bajos en la primera que en la segunda. Si midieramos la natremia en agua plasmática tendríamos la siguientes relaciones y equivalencias:

plasma 140	agua plasmat. 150.5
plasma 145	agua plasmat. 155.9



Otra circunstancia con respecto a la osmolaridad es que si bien la osmolaridad teórica en una solución de cl na implica su disolución total, ésto No ocurre normalmente, sino que ocurre entre un 75 - 80 % debido a interacciones iónicas. Por lo tanto, si bien la osmolaridad teórica sería 154+154: 308, muchas veces es menor, en el orden de 295 mosm/kg de agua.

Siguiendo con la gráfica de las soluciones la solución fisiológica la vamos a representar con 1 litro de agua destilada al que se le agrega 9 gr de sal (en este caso 8 cruces):



### **3. Solución de Dextrosa 5% en Cloruro de sodio 0.9%. Dextrosa en fisiológico ("Dextro en Fisio").**

Esta solución se ha incorporado al arsenal de los planes de hidratación en los últimos 25 años con gran aceptación. Paradojalmente es una solución poco entendida en su composición aún dentro del mismo ámbito médico, llevando muchas veces a su utilización incorrecta, generando efectos adversos en los pacientes.

Históricamente se ha utilizado planes de hidratación que intercalan sucesivamente envases de 500 cc de Dx5% con solución fisiológica 0.9%. En estas circunstancias, en un plan de 2 litros, el paciente recibe 1 litro de Dx5% y 1 litro de SF. En este ejemplo la carga de sal es 9 gr en el día, lo que sería el equivalente a una dieta normosódica. El error ocurrió cuando se interpretó que esta nueva solución ("dextro en fisio") venía a reemplazar este esquema alternante en un solo frasco, así más fácil de usar.

El Dextrosa 5% en cl na 0.9% es en realidad la unión en un volumen de la cantidad de sodio y glucosa que tenían las soluciones por separado en el mismo volumen. Vale decir 1 litro tendrá toda la glucosa de un litro de Dextrosa al 5% y todo el Cl Na de un litro de SF. Vale decir, es una solución fisiológica con azúcar.

El paciente candidato a recibir este tipo de infusión es el paciente con ayuno obligado y con Hipovolemia o hiponatremia a LEC bajo. Es un plan fuertemente utilizado en volúmenes de entre 1,5 y 2 litros por día, pero exceptuando las circunstancias clínicas arriba mencionadas hay muy pocos otros escenarios clínicos en que se justifique dar 2 litros diarios de esta solución ya que el paciente recibirá 18 gr de sal por día y estará propenso a desarrollar insuficiencia cardiaca (sobre todo ancianos o disfunción ventricular).

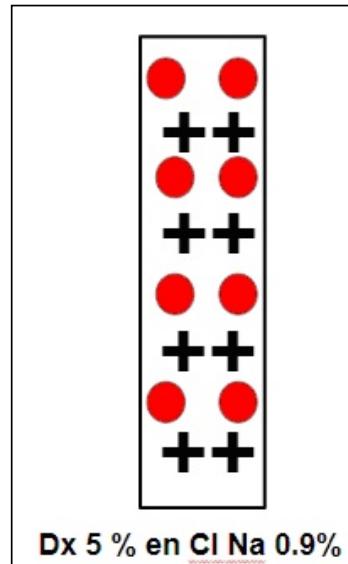
**2 litros de solución fisiológica o de Dextro en fisio aportan 18 gr de sal.  
Solo se justifica en:**

- **pacientes hipovolémicos**
- **hiponatremias con LEC bajo**

Composición:

- 1 litro: 9 gr de sal: 154 mEq Na + 154 mEq Cl + 50 gramos de Dextrosa.
- Osmolaridad: 562 mOsm/Kg de agua.

Siguiendo con la gráfica:



#### 4. Solución salina medio normal o "medio salino". Cl Na 0.45 %.

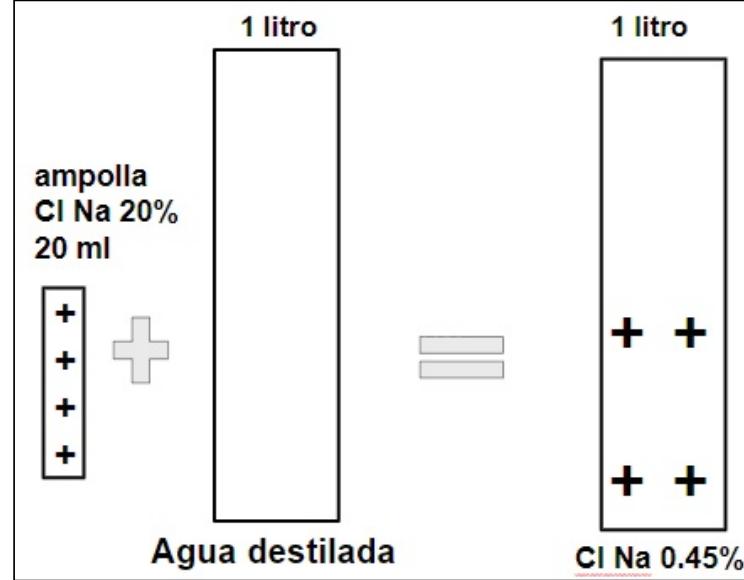
Es una solución que posee la mitad de la concentración que la solución fisiológica estándar. 1 litro: 4.5 gramos de sal: 77 mEq de Na y 77 mEq de Cl. Su osmolaridad teórica es de 154 mOsm /kg de agua.

Existe la presentación comercial aunque es difícil de conseguir y no siempre está disponible en todos los medios hospitalarios. No obstante esta solución se puede construir con base en un litro de agua destilada para infusión medicinal con el agregado de una ampolla de cloruro de sodio hipertónico. O bien en base a un litro de Dx5% agregando una ampolla de cloruro de sodio hipertónico.

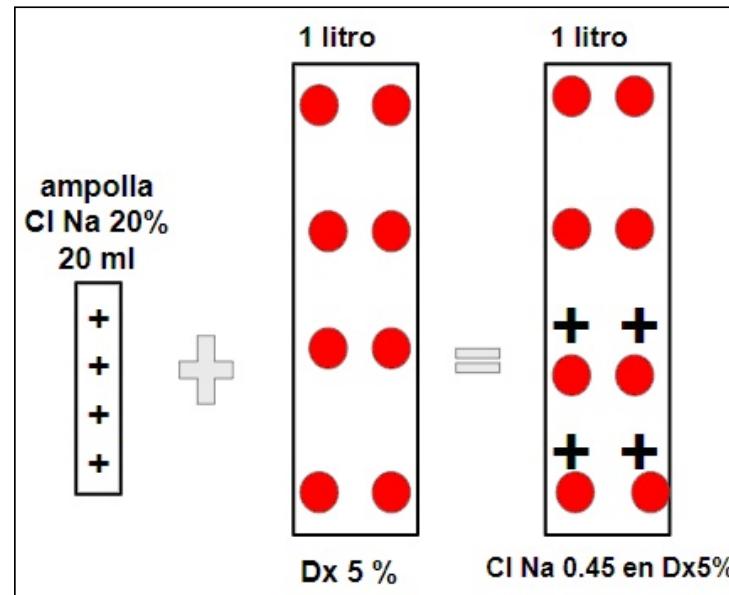
##### Ampolla de cloruro de sodio hipertónico:

Es una ampolla de 20 cc al 20 %. Por lo tanto tendrá 20 gr en 100 ml, entonces los 20cc tendrán 4 gramos de cloruro de sodio que equivale a 1600 mg de Na que a su vez representan 69 mEq de Na.

Vale decir una ampolla de cl Na Hipertónico 20% en 20 cc contiene casi todo el sodio de medio litro de solución fisiológica (77 mEq). Por lo tanto si quiero transformar Agua destilada en solución fisiológica: en 1 litro agregó 2 ampollas y en 0.5 litros agrego 1 ampolla de ClNa hipertónico. Similarmente Si a 1 litro de Dx5% le agrego 2 ampollas o a 0.5 litros le agrego 1 ampolla de hipertónico lograremos "Dextro en fisió". Similarmente si quiero fabricar SF 0.45% "medio salino" hay que agregar la mitad de lo anterior: a 1 litro de agua destilada o de Dextrosa le agrego 1 ampolla de hipertónico y allí obtendré en el primer caso medio salino y en el segundo medio salino en Dx5%



1 litro de agua destilada + 1 ampolla de ClNa 20% ml al 20% formarán SF 0.45%: "medio salino".



1 litro de Dx5% + 1 ampolla de 20 ml de ClNa 20% formarán SF 0.45% en Dx5%.

En instituciones con historia clínica electrónica en donde la misma se utiliza también para hacer las indicaciones de los pacientes, suele ocurrir que no se pueden hacer indicaciones con planes de hidratación que contengan soluciones en forma alternada.

Se debe infundir la misma infusión en los distintos envases que constituirán el PHP a lo largo del día. Es por ello que las formas arriba mencionadas son las que habitualmente se usan a la hora de elegir un medio salino.

En otros contextos hospitalarios con indicaciones de los pacientes en forma manual cabe la posibilidad de hacer el mismo tipo de PHP con soluciones alternantes, lo que constituye una verdadera costumbre en nuestro medio. La forma de realizarlo sería la siguiente:

- Frasco 1 500 cc Sol Fis 0.9%
- Frasco 2 500 cc Dx5%
- Frasco 3 500 cc Sol Fis 0.9%
- Frasco 4 500 cc Dx5%

Este PHP termina resultando un medio salino de 2 litros (9 gr de sal) 50 gramos de glucosa.

### **Ventajas y Desventajas de Cada PHP:**

La SF 0.9% es utilizada preferentemente en situaciones de hipovolemia o hiponatremia con LEC bajo. Si el paciente está en ayuno es preferente utilizar la variante Dx 5% en ClNa 0.9% (Dextro en Fisió) ya que cada litro aporta 50 gramos de glucosa previniendo la gluconeogénesis a partir de aminoácidos de la proteólisis muscular.

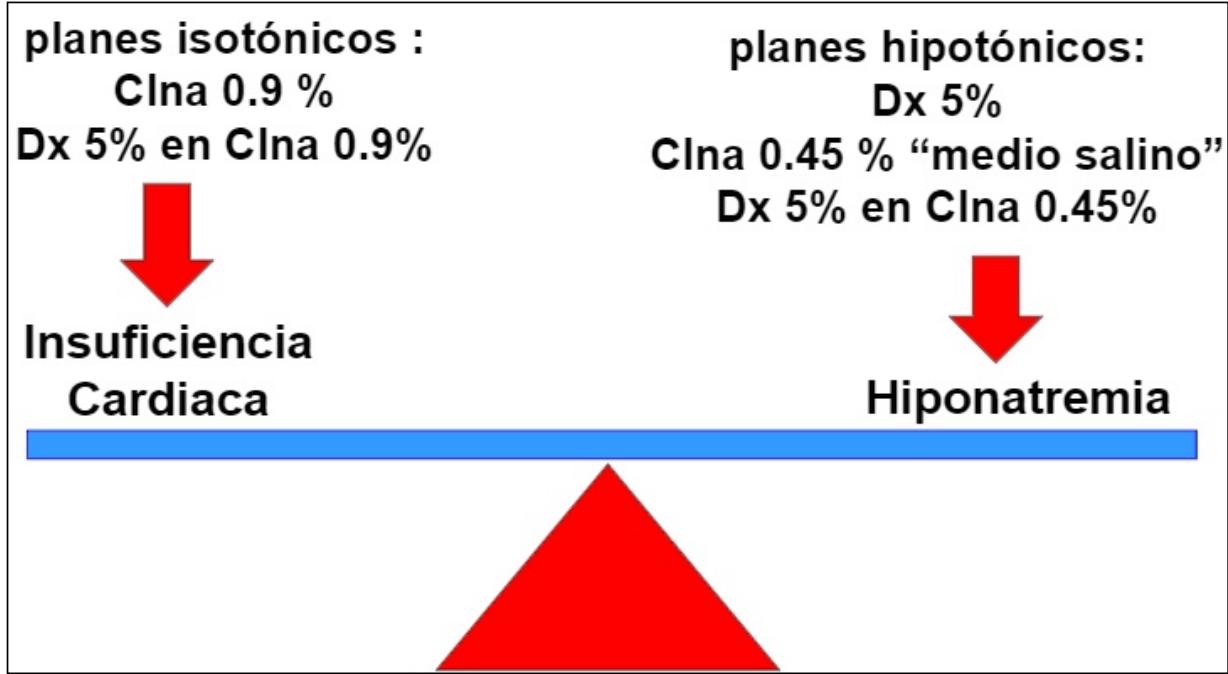
Como contrapartida como ya hemos mencionado la utilización de estos planes en volúmenes entre 1,5 a 2 litros por día aportarán (fuera de los contextos de hipovolemia y/o hiponatremia) una cantidad de sodio inhabitual para el paciente, pudiendo conducir a la insuficiencia cardíaca congestiva con el correr de los días. Es de buena práctica si es que se utilizan tener en claro la función sistólica del ventrículo izquierdo y monitorear diariamente la aparición de signos de sobrecarga.

Si se utiliza ClNa 0.45 ("medio salino") estará aportando el equivalente en sal de una dieta normosódica, tiene menos probabilidad de producir insuficiencia cardíaca y puede administrar más volumen. Dado que son planes hipotónicos son ideales para ser utilizados en situaciones de hipernatremia, pero como contrapartida pueden producir hiponatremia<sup>11</sup>.

En los pacientes internados es frecuente la situación de SSIHAD (Síndrome de secreción inadecuada de hormona Antidiurética) debido a patología infecciosa torácica, tumores, fármacos, dolor, o estado post operatorio. Por lo tanto, si se decide a utilizar este tipo de soluciones ud. deberá monitorear el sodio plasmático en los días subsiguientes.

Los pacientes más propensos a desarrollar hiponatremia son los post operatorios, neurotrauma, mujeres premenopáusicas, patología infecciosa torácica. Esta es la cuestión más importante tal vez en la confección de un PHP, ud deberá evaluar a cada día el riesgo de Hiponatremia Versus el riesgo de sobrecarga de volumen.

En nuestro medio, una sala de internación con un promedio de edad elevado en los internados, es por mucho más frecuente la sobrecarga de volumen, que la hiponatremia letal, por lo tanto si bien los planes hipotónicos son fuertemente cuestionados por algunos autores<sup>11</sup>, creemos que tienen un lugar dentro de la asistencia, si se los individualiza de paciente en paciente, y se toma los recaudos de monitorear la hiponatremia eventual.



Una ayuda en la predicción de lo que ocurrirá con cada plan de hidratación con respecto a la natremia, proviene de interpretar si el paciente está eliminando agua libre de electrolitos por orina ( $CeH_2O$ ) (supresión antidiurética), o si está reabsorbiendo agua libre de electrolitos ( $TeH_2O$ ) (efecto antidiurético) (6). En situaciones de la vida cotidiana normal las personas consumen solutos electrolitos, y no electrolíticos, además de agua.

En general en situaciones de acceso normal al agua las personas beben agua relativamente en exceso, y realizan eliminación del excedente suprimiendo la HAD generando un "clearance de agua libre". Las personas NO beben fluidos isotónicos (exceptuando que beban sales de rehidratación o bebidas deportivas de hidratación), si no que beben en general agua libre de electrolitos, y NO presentan hiponatremia en su vida habitual.

En consecuencia sería lógico esperar que en la internación los fluidos hipotónicos no produzcan de la misma forma Hiponatremia. Sin embargo recordemos que el internado está sometido a situaciones que alteran la fisiología normal (dolor, hipoxemia, opiaceos, estado post, patología en el tórax) que pueden generar un nivel de HAD inapropiada a la osmolaridad del paciente, generando ante la administración de fluidos hipotónicos, hiponatremia. Por lo tanto es útil intentar estimar la actividad de la HAD en los pacientes internados, para lo cual nos ayudaremos con el ionograma urinario comparado con la natremia.

En los pacientes que reabsorben agua libre de electrolitos (acción de la HAD) hay concentración de sodio y potasio en orina, y observaremos que  $Nau + Ku > Na_p$ . En estos pacientes el sodio de la infusión no debiera de ser menor a la sumatoria del  $Nau + Ku$  ya que generará hiponatremia. Dado que las soluciones "medio salino" contiene 77 mEq/l de Na, si el paciente tiene  $Na_u + Ku > 77$  mEq/l se deberán evitar ya que harán descender el  $Na_p$ .

Por el contrario en situaciones de eliminación de agua libre de electrolitos, (supresión de HAD), el  $Na$  y  $K$  urinarios están diluidos y serán bajos. En esta situación  $Na_p > Na_u + K_u$ , siendo una situación en la cual no tendrá inconvenientes en utilizar planes hipotónicos tipo "medio salino". Recordando que deberá monitorear la natremia a diario en búsqueda de descenso, y podrá utilizar además la regla de  $Na_u + K_u$  menor a 77 mEq para poder seguir utilizando la infusión con seguridad.

**Reabsorción de agua  
acción HAD**

$$\text{Na u} + \text{K u} > \text{Na p}$$

**Riesgo de hiponatremia el Na de la infusión debe superar la suma  $\text{Na u} + \text{K u}$ .  
Evitar infusiones hipotónicas.**

**Eliminación de agua libre  
Supresión de HAD**

$$\text{Na p} > \text{Na u} + \text{K u}$$

**No hay riesgo de hiponatremia.  
Pueden utilizarse soluciones hipotónicas observando a cada día que :  
 $\text{Na infusión} > \text{Na u} + \text{K u}$**

Las consideraciones hechas sobre el agregado de Dx5% al plan son las mismas que en el apartado anterior.

Agregaremos que la administración de Dextrosa en los planes suele generar secreción de insulina, y ésta produce un traspaso del K + del LEC al LIC con consecuente hipokalemia leve<sup>12</sup>. Además el agregado de dextrosa y otros minerales (CIK o So4Mg) le agregan osmolaridad a la solución facilitando el desarrollo de flebitis si la misma supera los 900 mOsm /kg de agua en vías periféricas. (ver más adelante)<sup>13</sup>.

## 5. Solución de Ringer Lactato. Solución de Hartmann.

Es una solución cristaloide "balanceada" con una composición más similar al plasma, cuya máxima utilidad es reponer volúmenes masivos de LEC sin aportar tanto cloruro como la solución fisiológica. La administración masivas de cloruros tiende a producir acidosis metabólica hiperclorémica que es atenuada en el caso del Ringer Lactato.

La acidosis hiperclorémica producida por solución fisiológica es un trastorno que históricamente se consideró transitorio y sin importancia, sin embargo numerosos estudios en animales, y observacionales en pacientes mostraron varios efectos deletéreos<sup>14,15</sup>:

- Dismotilidad gastro pilórica con retardo del vaciamiento gástrico<sup>15</sup>.
- Vasoconstricción, caída del filtrado glomerular e injuria renal aguda<sup>17</sup>.
- Aumento de mortalidad en estudios observacionales de pacientes sépticos en cuidados críticos<sup>18</sup>.
- Mayores requerimientos transfusionales con respecto a soluciones balanceadas.

No obstante en 2015 el estudio Split el mayor ensayo controlado hasta la fecha comparó Solución fisiológica con Plasma lyte (una solución balanceada similar al Ringer Lactato)<sup>19</sup>. No se encontraron diferencias en mortalidad, estancia hospitalaria, readmisión, ventilación mecánica, desarrollo de insuficiencia renal o diálisis entre las dos ramas.

### Composición:

Cada litro de Ringer lactato contiene:

- Na 130 mEq
- K 4 mEq/l
- Ca 3 mEq/l
- Cloro 109 mEq/l
- Lactato 28 mEq/l

Osmolaridad 272 mosm Kg/agua pH 6

La solución tiene pH 6 comparado con el pH 5 del salino normal (más alcalina). Además el Lactato se metaboliza en HCO<sub>3</sub>- en el hígado lo que funciona como buffer, mejorando las acidosis. Si el paciente tiene insuficiencia hepática puede acumular Lactato por lo que constituye una contraindicación relativa y una variable a monitorear tras la administración. El exceso de d- lactato podría dar encefalopatía<sup>20</sup>, aunque es relativamente infrecuente, no obstante la acumulación del lactato puede dar lugar a confusión sobre el estatus clínico del paciente y su evolución.

Otra precaución con el RL es la insuficiencia renal oligoanúrica, dado el contenido de potasio de esta solución en un paciente hiperkalémico, con dificultad para la excreción renal de K, + y masivas infusiones de la misma. Sin embargo este efecto es cuestionado en su importancia ya que tiene tan solo 4 mEq/litro, el potasio tiende a ingresar al LIC, y además al producir relativa alcalosis produce movimiento del K del LEC al LIC<sup>21</sup>. Está parcialmente contraindicado en situaciones de alcalosis metabólica ya que aporta equivalentes de HCO<sub>3</sub>- en la hiponatremia ya que sus concentraciones de Na son inferiores a las del plasma, en el edema cerebral ya que es un fluido parcialmente hipotónico.<sup>21</sup>

## **6. Coloides: Albúmina -Dextran- gelatinas - Almidones.**

Producen una rápida expansión del volumen plasmático, fuertemente utilizados en la década de los 90 hasta que múltiples ensayos clínicos no pudieron demostrar disminución de la mortalidad tras la expansión con coloides cuando se la comparaba con cristaloides<sup>22,23</sup>. Son de un elevado costo y de dudosa utilidad adicional. Algunos tienen algún riesgo adicional:

Albúmina: no se descarta la transmisión de priones. Tiene utilidad máxima en cirróticos en donde ha demostrado prevenir el deterioro hemodinámico, la insuficiencia renal, y mejorar la encefalopatía<sup>24,25</sup>.

Dextran: produce trastornos de la coagulación, y disminución del factor de Von Willebrand<sup>26</sup>.

Gelatinas: tienen bajo poder expansor.

En general el efecto expansor es de 1 o 2 hs. Dado que tienen cantidades similares de ClNa al salino normal luego de pasadas las 2 hs, se comportan como solución fisiológica. La albúmina es una excepción pudiendo tener un efecto expansor de 4 a 6 hs. No obstante su alto costo y los bajos volúmenes infundidos hacen cuestionable su uso.

### **Agregados a los Planes de Hidratación:**

#### **1. Ampolla de Cloruro de potasio.**

Habitualmente en ampollas de 15 mEq de Cl + 15 mEq de K. Se suele administrar como aporte ante la sustitución total de la dieta. Considerar que una dieta habitual contiene entre 60 y 100 mEq de potasio por día. Por lo tanto 4 ampollas por días están en el límite inferior del aporte. No obstante en situaciones normales ante un bajo aporte de potasio diario, la fisiología normal hace que la kaliuresis baje en consecuencia, minimizando las pérdidas renales de potasio para mantener la homeostasis de este electrolito.

En situaciones normales el 98 % del K corporal total se encuentra en el líquido intracelular (LIC) constituyendo el depósito y reserva corporal. Es fácil regular la kalemia al disminuir el K en orina y redistribuir el K del LIC al LEC. Por lo tanto en situaciones normales sin déficit de K corporal total ni Hipo Kalemia el aporte parenteral de K puede NO ser necesario ya que será rara la hipokalemia por este mecanismo. Vale decir que el hipo aporte NO es una causa habitual de hipokalemia en condiciones normales. Se debe buscar otra causa.

## **2. Sulfato de Magnesio:**

Suele agregarse a los planes de hidratación en situaciones de hipo magnesemia y/o hipokalemia, ya que las hipokalemias suelen ser refractarias a la corrección si no se corrige la magnesemia.

Cada ampolla al 25% de 5 mg contiene: Sulfato (SO<sub>4</sub>=) 10 mEq + Mg++ 10 mEq Dado que tienen valencia 2 aporta cada ampolla 10 m Osmoles.

Este punto es importante a la hora de hacer el cálculo total de la osmolaridad de una solución con agregados. Supongamos que ud. arma un PHP con Dx5% en SF tiene 564 de osmolaridad por litro, a ella le agrega 3 ampollas de CIK cada una aporta 30 meq adicionales (3 ampollas: 90) y le agrega 2 ampollas de sulfato de magnesio que le agrega 20 meq de mg y 20 meq de sulfato (dividen por 2 por la valencia), la osmolaridad total de la solución será: 564+90+20: 674 mosm/ Kg de agua.

Las vías periféricas toleran osmolaridades de hasta 900 en vasos grandes, tipo vena cefálica y vena basílica, pero las pequeñas venas del dorso de la mano toleran osmolaridades menores, pudiendo desarrollar flebitis química. Cabe recordar que en los accesos venosos centrales se pueden infundir soluciones con osmolaridades de 2000 mosm/kg de agua o mayores. Típicamente las soluciones de alimentación parenteral.

## **REFERENCIAS**

- 1.- Rojas Marcano I, Castro MJ, Chacón L, De Pablos JF, López N, Urbina Medina h. Hidratación parenteral. Arch Venez Puer Ped 2009;72(4). Available from:  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06492009000400009](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492009000400009)
- 2.- Lopez Molina PAJ, Lopez Molina RM, Jiménez López MC. "Deshidratación en el anciano". En: Gázquez Linares JJ, Pérez Fuentes MC, Molero Jurado MM, Mercader Rubio I. Salud y cuidados en el envejecimiento. Ed. Asoc. Univ. de Educación y Psicología(ASUNIVEP, La Paz, 2011:29-34. Available from:  
[http://www.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD\\_10/Nutricion\\_y\\_Dietetica/58.pdf#page=30](http://www.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD_10/Nutricion_y_Dietetica/58.pdf#page=30)
- 3.- Voyer LE, Ferrero F, Mazzuccelli MT, Osorio F. Balance hidrosalino en terapia de rehidratación oral. Arch Argent Pediatr. 1988;86:47-50.
- 4.- Goldman LB, Others. Cecil Textbook of Medicine, 2000; 1.
- 5.- Maxwell MH, Kleeman CR (ed). Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. McGraw Hill, New York, 1962
- 6.- Rose BD. Transtornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Marban, Madrid, 2001.
- 7.- Ferrante D, Konfino J, Mejía R, Coxson P, Moran A, Goldman L, Pérez-Stable EJ. Relación costo-utilidad de la disminución del consumo de sal y su efecto en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2012;32:274-280.
- 8.- He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52:363-382.
- 9.- Diepenbroek C. Glucose Metabolism, Diet Composition, and the Brain. Doctoral Thesis.

- Universiteit van Amsterdam; 2017. <https://dare.uva.nl/search?identifier=5f599f47-ef30-46aa-afc8-7f6eeb3f9c89>
- 10.- Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013;127:55-62.
  - 11.- Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia-why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(7):374-382.
  - 12.- Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int*. 1989;35:1-13.
  - 13.- Kuwahara T, Asanami S, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance osmolality of peripheral venous endothelial cells. *Nutrition*. 1998;14(6):496-501.
  - 14.- Toyonaga Y, Kikura M. Hyperchloremic acidosis is associated with acute kidney injury after abdominal surgery. *Nephrology*. 2017;22:720-727.
  - 15.- Oh TK, Jeon Y-T, Sohn H, Chung SH, Do S-H. Association of Perioperative Hyperchloremia and Hyperchloremic Metabolic Acidosis with Acute Kidney Injury After Craniotomy for Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;125:e1226-40.
  - 16.- Pourfakhr P, Sohrabi Nodehi A, Shariefnia HR, Khajavi MR. Effects of Ringer Lactate Normal Saline Combination versus Normal Saline during Renal Transplantation Surgery on Early Postoperative Outcome. *Arch Anest & Crit Care*. 2019;5(3):91-94.
  - 17.- Venkatesan K. Acute Kidney Injury With Buffered Crystalloids vs Saline Among ICU Patients. *JAMA*. 2016;315:1519.
  - 18.- McCluskey SA, Karkouti K, Wijeysundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg*. 2013;117:412-421.
  - 19.- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:1701-1710.
  - 20.- Chan L, Slater J, Hasbargen J, Herndon DN, Veech RL, Wolf S. Neurocardiac toxicity of racemic d,l-lactate fluids. *Integr Physiol Behav Sci*. 1994;29(4):383-394.
  - 21.- Singh S, Kerndt CC, Davis D. Ringer's Lactate. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
  - 22.- Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019;50:144-154.
  - 23.- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD000567.
  - 24.- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-409.
  - 25.- Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Jun;94(6):1493-1502.

26.- Batlle J, del Río F, López Fernández MF, Martín R, López Borrasca A. Effect of dextran on factor VIII/von Willebrand factor structure and function. Thromb Haemost. 1985;53:697-699.

**CORRESPONDENCIA:**

Lucas Fernández Otero  
Clínica Médica Hospital Italiano de San Justo.  
Universidad Nacional de La Matanza.  
Buenos Aires. Argentina.  
Email: [lucas.fernandez @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:lucas.fernandez@hospitalitaliano.org.ar)

---

**Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD.** Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad Simón Bolívar Barranquilla, Colombia.

En el presente artículo original el autor realiza a través del análisis de una serie de casos una excelente revisión y actualización sobre el adecuado uso de los planes de hidratación en la práctica clínica asistencial, contemplando desde su forma de preparación y dosificación, hasta sus indicaciones.

---

**Comentario del revisor Dr. Manuel Vilas, MD.** Nefrólogo miembro del Comité de Nefrología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

El Dr. Fernandez-Otero analiza en profundidad el tema del adecuado uso de los diversos planes de hidratación, destacando la influencia de los distintos factores que deben tenerse en cuenta a la hora de cuantificar las pérdidas insensibles, tales como la temperatura ambiental y corporal, la frecuencia respiratoria del paciente, etc., así como el riesgo de sobrecarga hídrica en subgrupo de pacientes, como por ejemplo los ancianos.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen

Volume index

Comité Editorial

Editorial Board

Comité Científico

Scientific Committee

Normas para los  
autores Instruction to  
Authors

Derechos de autor

Copyright

Contacto/Contact:

## HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

**Ángela Benjumea MD<sup>1</sup>, Juan Manuel Murillo MD.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universidad de Caldas. <sup>2</sup>Hospital Departamental Santa Sofía de Caldas  
Manizales. Caldas. Colombia.

Email: [ambSCO4@gmail.com](mailto:ambSCO4@gmail.com)

**Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:27-41.**

---

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD. Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Comentario de la revisora Dra. Beatriz Cuevas Ruiz, MD. PhD. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

---

### RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética común, con una prevalencia de 1/300 y frecuencia de 1/8 en los caucásicos, teniendo importancia para la supervivencia un diagnóstico y manejo temprano.

El diagnóstico no es fácil debido a su variada penetrancia clínica, el diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica por la persistencia en la elevación de transaminasas, el elevado perfil ferroso y el hallazgo de la mutación C282Y. Es importante el diagnóstico y tratamiento precoz mejorar significativamente el pronóstico vital y la calidad de vida.

Presentamos una revisión de la literatura, con un caso representativo.

**PALABRAS CLAVE:** Palabras clave: hemocromatosis, diagnóstico.

---

**ABSTRACT:** Hereditary hemochromatosis is the most common genetic disease, since it has a prevalence of 1/300 and frequency of 1/8 in Caucasians, bearing in mind the importance for survival of an early diagnosis and management.

The diagnosis is not easy, due to its varied clinical penetrance, the diagnosis is based on a high clinical suspicion due to the persistence in the elevation of transaminases, the high iron profile and the finding of the C282Y mutation. Early diagnosis and treatment is

important to significantly improve vital prognosis and quality of life.

We present a review of the literature, with a representative case.

**KEY WORDS:** hemochromatosis, diagnosis

---

## INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria se define como un trastorno hereditario de sobrecarga de hierro por una absorción excesiva del mismo, debido a deficiencia de hepcidina, hormona peptídica hepática que posee un rol central en el metabolismo del hierro en humanos y otros mamíferos<sup>1,2</sup>. Sus complicaciones incluyen cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, así como manifestaciones extra hepáticas de amplio espectro tales como la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, artritis, hipogonadismo y osteoporosis<sup>3</sup>.

La hemocromatosis hereditaria es el trastorno genético identificado más común en los caucásicos. Aunque su distribución geográfica es mundial, se observa con mayor frecuencia en poblaciones de origen del norte de Europa, en particular de ascendencia nórdica o celta, en las que se presenta con una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 300/400 individuos, siendo alta su prevalencia en escandinavos e irlandeses, y baja en descendientes africanos<sup>4-6</sup>

En el periodo de 1970-1980 se reconoció su carácter autosómico recesivo ligado a la porción 6q22.1 del brazo corto del cromosoma 6 y en 1996 se identificó que el gen de la hemocromatosis hereditaria tenía asociación con algunos antígenos del sistema HLA, en especial con HLA-3, en el cromosoma 6<sup>7</sup>.

El gen de la hemocromatosis codifica una glucoproteína de 343 aminoácidos llamada proteína HFE que junto al receptor de la transferrina tipo 1 cumplen un papel inhibitorio en la absorción del hierro<sup>8-9</sup>.

Aproximadamente el 85-90% de los pacientes que han heredado formas de sobrecarga de hierro son homocigotos para la mutación C282Y en hemocromatosis hereditaria, con una pequeña minoría que son heterocigotos compuestos, lo que significa que un alelo tiene la mutación C282Y y un alelo tiene la mutación H63D o S65C<sup>10</sup>.

Se presentan cuatro formas de hemocromatosis: la tipo 1 que es la más común y se caracteriza por ser autosómica recesiva, donde se altera la producción de hepcidina producto de una mutación donde se cambia cistina por tirosina en el aminoácido 212<sup>3,11</sup>. La tipo 2 o juvenil autosómica recesiva, que cursa con cardiomiopatía e hipogonadismo como manifestaciones clínicas en menores de 30 años, mutación involucrada en la producción de hepcidina vía correceptor BMP<sup>12,13</sup>. La tipo 3 que presenta déficit de hepcidina debido a una mutación en el receptor de transferrina, autosómica recesiva<sup>14</sup>. Finalmente, la tipo 4 que es la única autosómica dominante a pesar de que la hepcidina se encuentra normal, la función de su receptor está disminuida, disminuyendo entonces la exportación de hierro, lo cual conduce a bajos niveles de hierro plasmático, niveles de transferrina normales o bajos y niveles de ferritina elevados<sup>15</sup>.

## Fisiopatología

El hierro se absorbe en la segunda porción del duodeno, en forma de hierro hem y no hem, se desconoce la forma exacta en que el hierro hem se absorbe en el intestino. El hierro no hem inicialmente necesita una reducción en el borde de cepillo por medio de la enzima férrica reductasa, pasando así de 3+ a 2+, y posteriormente un transportador basolateral llamado FPN1 libera a la circulación sanguínea el hierro, y la hepcidina regula el nivel de hierro sanguíneo incrementando la degradación de este transportador, a nivel hepático, intestinal y del sistema reticuloendotelial<sup>16-19</sup>.

Al ocurrir las mutaciones antes comentadas disminuye la hepcidina, y aumenta la protoporfina la cual estimula la liberación del hierro hacia el plasma con la consiguiente depleción de los depósitos de hierro intracelular, estimulando entonces la absorción de hierro a nivel del intestino. La concentración plasmática de hierro no unido a la transferrina también aumenta y éste es absorbido por el hígado y otros tejidos de forma ávida y precoz; y un componente de esta forma de hierro, el hierro plasmático lábil, se libera cuando la saturación de transferrina sobrepasa el 75%, siendo éste un gran donador de radicales libres, presumiéndose que esto es uno de los causantes principales del daño tisular<sup>20</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Otras patologías son diagnóstico diferencial de esta entidad por aumento del hierro corporal, como es el caso de anemias con sobrecarga de hierro: talasemia mayor, anemia hemolíticas congénitas y adquiridas, procesos inflamatorios crónicos y enfermedades malignas. Sin embargo el diagnóstico diferencial más importante se realiza con patologías propias del hígado, tales como la infección por virus de la hepatitis C, el hígado graso de origen no alcohólico y desórdenes hepáticos por uso de alcohol<sup>21-22</sup>.

El etanol aumenta la absorción de hierro al disminuir el factor transcriptor de hepcidina<sup>23</sup>, el término dismetabólico o sobrecarga de hierro resistente a la insulina se ha utilizado en pacientes con síndrome metabólico con sobrecarga de hierro y disminución de la hepcidina<sup>24</sup>. En cuanto al virus de la hepatitis C, éste induce la acumulación de hierro en las células de Kupffer, las cuales constituyen parte del sistema reticuloendotelial, produciéndose así una sobrecarga de hierro en el 30-40% de los pacientes con hepatitis C<sup>25</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la hemocromatosis pueden ir desde una elevación de las transaminasas asintomática, dolor difuso en hipocondrio derecho hasta la cirrosis o el hepatocarcinoma<sup>26</sup>. La afectación hepática marca el pronóstico en el paciente con hemocromatosis, ya que su severidad disminuye la supervivencia, y se ha evidenciado que la ferritina es un marcador de fibrosis hepática e incrementa el riesgo de cirrosis hepática cuando se eleva por encima de 1000 µg/l<sup>27-29</sup>. Se han documentado factores independientes que incrementan el riesgo de fibrosis hepática en el paciente con hemocromatosis, así por ejemplo a mayor riesgo a mayor edad, consumo de alcohol, diabetes mellitus y niveles elevados de ferritina. Por el contrario, el síndrome metabólico

no encuentra relación directa con el aumento del riesgo de cirrosis en la hemocromatosis<sup>30-31</sup>. Mas de 60 g/día consumo de alcohol incrementa 9 veces en pacientes con hemocromatosis el riesgo de desarrollar cirrosis, y más de 80 gr/día disminuye la sobrevida<sup>32</sup>.

El paciente homocigoto tiene un riesgo del 10% de desarrollar clínica de hemocromatosis, y un estudio de seguimiento durante 30 años demostró una disminución del riesgo de presentación clínica cuando se presenta abstinencia de la ingesta de alcohol<sup>33</sup>.

El carcinoma hepatocelular es una complicación bien reconocida de la hemocromatosis hereditaria, incluso en ausencia de cirrosis, aunque las personas con cirrosis tienen un riesgo hasta 200 veces mayor de desarrollarlo (34,35) explicando este hecho el 45% de las muertes en esta población. Pacientes con niveles de ferritina por encima de 2000 ug /l tienen un elevado riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, predominando esto más en hombres que en mujeres con una incidencia de 6-10% <sup>36</sup>. A diferencia de la mejoría clínica e histológica asociada a la disminución del hierro corporal total en la cirrosis, esta asociación no se ha demostrado con el carcinoma hepatocelular<sup>37</sup>.

### **Afectación cardiovascular**

Es la segunda causa de muerte en estos pacientes, siendo sus manifestaciones clínicas predominantes la cardiopatía restrictiva, hipertrófica, falla cardíaca o arritmias como la enfermedad del seno auricular, fibrilación auricular, relacionados con niveles de ferritina mayores a 1000 ug/l, no habiéndose demostrado mejoría pronostica con la disminución del hierro sanguíneo<sup>38-39</sup>.

### **Afectación osteoarticular**

Para el diagnóstico adecuado de osteoporosis se debe realizar una densitometría ósea, que también debe solicitarse a todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluida la hemocromatosis hereditaria. La localización más común de disminución de la T-score en la densitometría ósea en pacientes con hemocromatosis es la columna lumbar, seguida del cuello femoral. En cuanto al tratamiento de la osteoporosis, se recomienda seguir las mismas pautas que en pacientes sin patología hepática, ajustando según características individuales, aunque se recomienda evitar la terapia de reemplazo hormonal en enfermedad hepática severa. Se ha visto que las flebotomías periódicas mejoran el perfil férrico y con esto también la función osteoblástica, lo que en ocasiones puede verse reflejado en una mejoría de la osteoporosis<sup>40-41</sup>.

Otra manifestación clínica articular es la presencia de depósitos de pirofosfato cálcico en segunda o tercera articulación metacarpofalángica<sup>42</sup>. El dolor articular es el síntoma más frecuente, y tanto la artritis reumatoide como la osteoartritis se asocian de forma independiente con la hemocromatosis<sup>43</sup>.

### **Diabetes mellitus y otras endocrinopatías**

La prevalencia de la diabetes mellitus asociada a hemocromatosis es del 13-23% <sup>44</sup>. Se

ha evidenciado la disminución en la necesidad de insulina diaria en un 45% con el control de ferritina corporal (45). Sin embargo, se desconoce si mantener niveles séricos más bajos de ferritina podrían mantener o mejorar la secreción de insulina y el control de la diabetes o disminuir su riesgo de aparición<sup>45-47</sup>. La diabetes mellitus se presenta por destrucción, mediada por el depósito pancreático de hierro, de las células B productoras de insulina y presencia de resistencia a la insulina por daño hepático asociado, de ahí la probable irreversibilidad del proceso una vez establecido<sup>48</sup>.

Por compromiso de la hipófisis, por infiltración de hierro en la misma, se produce hipogonadismo central que se manifiesta en el hombre por impotencia, disminución de la libido, y en la mujer por amenorrea y disminución del deseo sexual<sup>49-50</sup>.

### **Manifestaciones dermatológicas**

La hiperpigmentación es la manifestación cutánea más frecuente de la hemocromatosis, siendo de predominio en cara, cuello, zonas extensoras de brazos, dorso de manos y genitales. Esta mejora lentamente con la flebotomía<sup>51</sup>.

### **Caso Clínico.**

Como ejemplo, consideramos el siguiente caso. Varón de 47 años, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, hipotiroidismo, dislipidemia, que presenta hace un año y 7 meses hepatitis A sintomática manifestada por cuadro diarreico auto limitado, elevación de transaminasas y bilirrubinas a expensas de la forma indirecta, y con posterior resolución del cuadro. Entre otros antecedentes presenta además alergia a AINES y codeína. El paciente no consume alcohol y tuvo un episodio de elevación de transaminasas asociado al uso de simvastatina. Entre sus antecedentes familiares posee un padre con colopatía funcional, hipertensión arterial, una abuela paterna con hipertensión arterial, y un hermano con hipertensión arterial antes de los 40 años.

Paciente asintomático, que se encuentra en estudio por elevación persistente por un año y medio de transaminasas, se inicia enfoque diagnóstico de "transaminitis" (elevación persistente de transaminasas), se descarta etiología viral y metabólica, presentando en los análisis séricos valores elevados de ferritina: 2000 µg/l, hierro: 244 mg/dl, transferrina: 188 mg/dl, saturación de transferrina: 129% (16-45%), evidenciándose entonces sobrecarga de hierro corporal. Luego se realiza estudio genético donde se evidencia homocigoto para la mutación C282Y, careciendo de mutaciones H63D, S65C, realizándose entonces diagnóstico de hemocromatosis hereditaria.

Dentro del estudio de estatificación se descarta por medio de elastografía presencia de fibrosis hepática, y en la resonancia magnética abdominal se documenta presencia de sobrecarga leve a moderada de hierro sin fibrosis, mientras que el ecocardiograma evidencia un corazón estructuralmente normal. Presentó inicialmente alteración de la glicemia en ayunas que cuál posteriormente mejoró con flebotomía y cambios en el estilo de vida. Paciente siempre estuvo asintomático.

El resumen cronológico de sus principales datos bioquímicos e imaginológicos es el siguiente:

## Datos Analíticos

02/05/2017. Glicemia 106 mg/dl, nitrógeno ureico 15mg/dl, acido urico 5.2mg/dl, GOT 28UI/L, natremia 141 meq/l, kalemia 4.8 meq/l, colesterol total 185 mg/dl, colesterol HDL 28mg/dl, bilirrubina total 0.45 mg/dl, hemoglobina 15 g/l, hematocrito 43%, leucocitos 5700 mm<sup>3</sup>, TSH 0.94 MUI/l, T4 libre 1.12 ng/dl, antígeno específico de próstata 0.96 ng/ml

04/06/2019. Anticuerpos virus hepatitis C negativos, Antígeno de superficie de hepatitis B negativo, hemoglobina 14.5 g/l, hematocrito 46%, recuento de plaquetas 161.000 mm<sup>3</sup>, PCR 0.71 mg/dl, colesterol total 97mg/dl, HDL 43 mg/dl, creatinina 0.9 mg/dl, nitrógeno ureico 11 mg/dl, bilirrubina total 2.7 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.61 mg/dl, GOT 400 UI/L, GPT 671 UI/L, amilasa 67 U/L, lipasa 89 U/L, glicemia 89 mg/dl

31/10/2020. Hemoglobina 16.7 g/l, hematocrito 50%, recuento de plaquetas 214.000 mm<sup>3</sup>, leucocitos 7050 mm<sup>3</sup>, colesterol total 194 mg/dl, LDL 136 mg/dl, acido úrico 5.5 mg/ dl, GOT 39 U/L, GPT 83 U/L, bilirrubina total 0.9 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, nitrógeno ureico 17 mg/dl, natremia 138 meq/l, kalemia 4 meq/l, magnesio 2.1 meq/l, calcio 9.6 meq/l, glicemia 103 mg/dl, sedimento urinario: hematíes, VDRL: no reactivo, HIV anticuerpos 1 y 2 negativos, Antígeno de superficie para hepatitis B negativo, anticuerpo para hepatitis C negativo.

01/11/2020. Hemoglobina glicosilada 4.7%, lactato deshidrogenasa 344 UI/L, fosfatasa alcalina 203 U/L

06/11/2020. Nitrógeno ureico 23 mg/dl, creatinina 1.05 mg/dl, hierro 244 mg/dl (59-158 mg/dl), transferrina 188 mg/dl, saturación de transferrina 129% (16-45%), ferritina 2000 µg/l

## Otras exploraciones

Ecocardiograma y doppler dentro de rangos normales (11/11/2020).

Elastografía hepática por ultrasonido dentro de parámetros normales a fibrosis leve (f1) y sin estigmas morfológicos de hepatopatía crónica, ni de hipertensión portal (13/11/2020).

Resonancia magnética abdominal contrastada que documenta sobrecarga de hierro hepático, la concentración de hierro hepática es de 3.84 mg/g (leve a moderado). No se observan cambios por hepatopatía crónica. Esteatosis hepática difusa no cuantificada por depósito de hierro, bazo de tamaño normal sin sobrecarga de hierro. Quistes simples renales bilaterales Bosniak 1 (11/11/2020).

Detección de mutación del gen HFE- hemocromatosis hereditaria. El paciente es homocigoto para el sitio de mutación C282Y, No posee mutaciones H63D y S65C (20/11/2020).

## Diagnóstico

El test inicial de rastreo es la saturación de transferrina, donde niveles por encima del 45% tienen una sensibilidad del 98-100% en pacientes homocigotos, siendo además una prueba económica y rápida<sup>52</sup>. Una ferritina sérica en mujeres premenopáusicas < 200 µg/l, y en hombres y mujeres posmenopáusicas >300 µg/l asociada a una saturación de transferrina < 45% tiene un valor predictivo negativo del 97%<sup>53</sup>

Por su parte la ferritina sérica <1000 µg/l es un predictor preciso de la ausencia de cirrosis, independientemente de la duración de la enfermedad<sup>54</sup>. En un importante estudio, un nivel de ferritina sérica > 1000 µg /l con un nivel elevado de aminotransferasa (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) y un recuento de plaquetas <200 × 10<sup>9</sup> /l predijo la presencia de cirrosis en el 80% de pacientes homocigotos C282Y<sup>55</sup>. Ante una elevación persistente de las transaminasas, y descartada la presencia de virus hepatitis C y esteatosis hepática no alcohólica, debe realizar diagnóstico diferencial de hemocromatosis<sup>56</sup>.

Antes de la década de 1990 se necesitaba de forma obligatoria una biopsia hepática para garantizar el diagnóstico de hemocromatosis, sin embargo desde 1996, fecha en que se aisló el gen C282Y responsable del 83% de la hemocromatosis con manifestaciones clínicas, este test convirtiéndose en su prueba diagnóstica confirmatoria, al ser no invasiva y segura<sup>57-58</sup>.

En pacientes homocigotos para la mutación C282Y la biopsia hepática está indicada cuando los niveles de ferritina superan los 1000 µg/l, si en cambio éstos están por debajo se debe realizar la biopsia cuando hay otros factores de riesgo para cirrosis asociada, ya que si no los tiene, con ferritina menor del nivel mencionado el riesgo es menor de 2% para desarrollar fibrosis hepática<sup>59</sup>.

La biopsia hepática, tradicionalmente era considerada el "estándar de oro" para el diagnóstico, sin embargo cuenta con varias limitaciones: es invasiva, costosa, está sujeta a complicaciones, permite examinar solamente una porción muy pequeña del órgano (de aproximadamente 1/50,000 de su volumen), el análisis histológico tiene una gran variabilidad intra- e inter observador, con una baja eficacia en los estadios iniciales de fibrosis (F1 y F2) y no brinda información acerca de la distribución de la fibrosis en el parénquima, la cual puede ser heterogénea<sup>60-61</sup>.

La medición de hierro con las diversas técnicas de resonancia magnética ha mostrado tener resultados por lo menos similares a los de la biopsia hepática, con la ventaja para el paciente de ser no invasiva. La cuantificación de hierro con resonancia magnética tiene una baja variabilidad Inter estudio, por lo que es un examen confiable y una herramienta valiosa para la evaluación del resultado de los tratamientos de quelación. Asimismo, es también preferida para el seguimiento por los pacientes en substitución de una biopsia periódica<sup>62-63</sup>.

## Tratamiento

La flebotomía es el tratamiento estándar para pacientes con hemocromatosis hereditaria, la cual se ha utilizado durante más de 70 años. Las indicaciones de tratamiento en

pacientes homocigotos C282Y son niveles de ferritina 300 µg/l en hombres y 200 ?g/l en mujeres premenopáusicas o con saturación de transferrina del 45%: si no cuentan con estos niveles, pero poseen factores de riesgos para desarrollar cirrosis, también se considera iniciar tratamiento, en caso contrario este grupo de pacientes se beneficia del monitoreo de la función hepática periódica.

En pacientes heterocigotos (C282Y/H63D), ante el bajo riesgo de desarrollar fibrosis hepática también se recomienda la vigilancia clínica con evaluación de niveles de transaminasas de forma periódica<sup>64</sup>.

En la fase de inicio se recomienda comenzar con 500 cc de sangre de forma semanal, lo cuál en promedio disminuye 200-250 mg de hierro corporal. Previo a la misma se debe verificar la presencia de una hemoglobina >11 gr/dl, y mensualmente se debe medir ferritina sérica hasta lograr los niveles objetivos 50-100 µg/l, posteriormente en fase de mantenimiento se recomienda 3-4 en el año, manteniendo la ferritina sérica en 50 µg/l (65,68)

La segunda opción terapéutica son los quelantes de hierro deferoxamina, deferiprone, y deferasirox. La deferoxamina es de uso parenteral y tiene toxicidad ótica y ocular, elimina menos hierro que la flebotomía semanal. El deferiprone es un quelante oral que puede causar neutropenia como reacción adversa. El deferasirox posee como efectos adversos más comunes: eritema, anormalidades gastrointestinales y disfunción renal<sup>66</sup>.

El deferasirox utilizado durante 48 semanas a dosis de 5-10 mg/kg/día demostró reducir los niveles de ferritina en 63-74%, sin embargo, niveles superiores a 15 mg/kg/día evidenciaron elevación de transaminasas y creatinina<sup>67-68</sup>.

No se recomiendan los quelantes de hierro como primera línea en los pacientes con hemocromatosis, sólo se recomiendan cuando no se logran los objetivos terapéuticos antes mencionados con la flebotomía, o si la misma resulta peligrosa como sucede en pacientes con anemia asociada o falla cardiaca<sup>68</sup>.

El trasplante hepático está indicado en pacientes con enfermedad hepática terminal, logrando la curación de la misma, normalizando incluso niveles de hepcidina<sup>69</sup>. Se ha demostrado igual supervivencia de estos pacientes, en comparación con pacientes con trasplantes secundarios a otras causas, a un año y 5 años de seguimiento<sup>70</sup>

## Pronóstico y mortalidad

Un análisis de las causas de muerte en 69 pacientes con hemocromatosis documentó: carcinoma hepatocelular (119 veces más que en la población de control), cardiomiopatía (14 veces más que en la población de control), y diabetes mellitus (14 veces más que en la población de control), cirrosis hepática (10 veces más que en la población de control)<sup>71</sup>.

## CONCLUSIONES:

A pesar de ser una de las enfermedades autosómicas recesivas más prevalentes en la

población caucásica, dada la dificultad en el diagnóstico por su variada penetrancia clínica, su diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica por la persistencia en la elevación de transaminasas, y se realiza entonces perfil del hierro, evidenciando saturación de transferrina por encima de 45% y ferritina mayor de 300 µg/l, se confirma encontrando la mutación más común homocigoto para la mutación C282Y.

Se recalca entonces la importancia de alta sospecha diagnóstica, diagnóstico en fases tempranas y manejo temprano para mejorar pronóstico vital, además de mejorar calidad de vida. Teniendo presente como medida inicial de manejo terapia asequible y costo eficaz como es la flebotomía.

## REFERENCIAS

- 1.- Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. haemochromatosis, Nature reviews. Dis Primers 2018;4:18016.
- 2.- Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterology 2010;139 393-408
- 3.- Powell LW, Seckington RC, Deugnie Y. Hemocromatosis. Lancet 2016; 388: 706 - 716.
- 4.- Murillo G. Hemochromatosis. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):896-905.
- 5.- Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. Int J Lab Hematol 2015;37(Suppl 1):25-30.
- 6.- Wood MJ, Skoien R, Powell LW. The global burden of iron overload. Hepatol Int 2009;3(3):434-44.
- 7.- Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, et al. A study of 609 haplotypes marking for the hemochromatosis gene: mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis-HLA association. Am J Hum Genet 1987;41:89-105.
- 8.- Powell L, Yapp TR. Hepatology a century of progress. Hemochromatosis. Clinic in Liv Dis 2000; 4(1): 211-228
- 9.- Bomford A. Genetics of haemochromatosis, Lancet 2002; 360: 1673-81.
- 10.- Pietrangelo A. Hemocromatosis no HFE. Hepatology 2004 ; 39 : 21 - 29
- 11.- Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. Br J Haematol 2016;175(5): 759-70.
- 12.- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. Nat Genet 2004;36(1):77-82.

- 13.- Porto G, Brissot P, Swinkels DW, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet* 2016;24(4):479-95.
- 14.- Kawabata H, Fleming RE, Gui D, et al. Expression of hepcidin is downregulated in TfR2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood* 2005;105(1):376-81.
- 15.- Wallace DF, Clark RM, Harley HA, et al. Autosomal dominant iron overload due to a novel mutation of ferroportin1 associated with parenchymal iron loading and cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40(4):710-3.
- 16.- Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1559S-66S.
- 17.- Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med* 2017;46(12 Pt 2):e272-8.
- 18.- Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-8785.
- 19.- Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4596-4601.
- 20.- Bacon B, Adams P, Kowdley K, Powell L, Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. July 2011. Pages 328-343.
- 21.- Nelson JE, Brunt EM, Kowdley KV; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology* 2012;56(5):1730-40.
- 22.- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181(3):331-40.
- 23.- Dostalikova-Cimburova M, Balusikova K, Kratka K, et al. Role of duodenal iron transporters and hepcidin in patients with alcoholic liver disease. *J Cell Mol Med* 2014;18(9):1840-50.
- 24.- Trombini P, Paolini V, Pelucchi S, et al. Hepcidin response to acute iron intake and chronic iron loading in dysmetabolic iron overload syndrome. *Liver Int* 2011;31(7):994-1000.
- 25.- Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, et al. Hepatitis C, iron status, and disease severity: Relationship with HFE mutations. *Gastroenterology* 2003;124(2):318-26.
- 26.- Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with

- hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1996;110(4): 1107-19.
- 27.- Lawrie W, Powell M, Jeannette L, Dixon, MPH;et al. Screening for Hemochromatosis in Asymptomatic Subjects With or Without a Family History. Arch Intern Med. 2006;166(3):294-301.
- 28.- Wallen J, Vincent J. F, Gelbart T, Beutler E, screening for hemocromatosis by meassuring ferritins leves, Blood 2008; 111 : 3373-3376.
- 29.- Prabhu A. Cargill T, Roberts N. Et al. Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis. Hepatology. Volume72, Issue4, October 2020.Pages 1469-1482
- 30.- Barton J,Christine E,Wen-pin Chen, Et al. Cirrhosis in Hemochromatosis: Independent Risk Factors in 368 HFE p.C282Y Homozygotes. Anals of hepatology,2018; 17 (5): 871-879
- 31.- Adams L, Angulo P, Abraham S, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis, Liver internacional 2006,26: 298-304
- 32.- Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 2002;122(2):281-9.
- 33.- Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: Prevalence and clinical consequences among homozygous siblings. Hepatology 1996;23(4):724-7.
- 34.- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. Hepatology 2001;33(3):647-51.
- 35.- Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their.first-degree relatives. Gastroenterology 2003;125(6):1733-41.
- 36.- Haddow JE, Palomaki GE, McClain M, et al. Hereditary haemochromatosis and hepatocellular carcinoma in males: A strategy for estimating the potential for primary prevention. J Med Screen 2003;10(1):11-3.
- 37.- Jacquet E,Anderson G,Morandeau E. Et al.Regession of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Volume 18, Issue 8, July 2020, Pages 1851-1857
- 38.- Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. Cardiol Rev 2014;22(2):56-68.
- 39.- Pereira A, Cuoco MA, et al. Hemochromatosis gene variants in patients with cardiomyopathy. T Am J of Cardiol 2001; 88(4): 1684-1688.

- 40.- Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczy?ski K, Du?awa J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016;128-135.
- 41.- Montaño Jaramillo D, Díaz Curiel M. Hemocromatosis y osteoporosis: a propósito de 4 casos. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 8(4), 134-137.
- 42.- Frenzen K, Schafer C, Keysser G. Erosive and inflammatory joint changes in hereditary hemochromatosis arthropathy detected by low-field magnetic resonance imaging. Rheumatol Int 2013;33(8): 2061-7.
- 43.- Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo C?L, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. BMJ 2019; 16:k5222.
- 44.- Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: The role of diabetes mellitus. Hepatology 2012;56(3):904-11.
- 45.- Barton JC, Acton RT. Diabetes in hemochromatosis HFE. J Diabetes Res 2017 ; 2017 : 9826930.
- 46.- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med 1985 ; 14
- 47.- Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: Implications for clinical practice. Nat Rev Endocrinol 2010;6(1):26-33.
- 48.- Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: The role of diabetes mellitus. Hepatology 2012;56(3):904-11.
- 49.- Smith K, Fife?Schaw C, Dibb B, Griffiths W. Living with the impact of iron overload. 2018. 69 pg
- 50.- McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(4):2451-5.
- 51.- Chevrent-Breton J. Cutaneous manifestations of hemochromatosis. In: Barton JC, Edwards CQ, eds. Hemochromatosis: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press: Cambridge, 2000, pp 290-6.
- 52.- Adams PC, Reboussin DM, Press RD, et al. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. Am J Med 2007;120(11)(999):e991-7.
- 53.- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron?overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 2005; 352: 1769? 1778

- 54.- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 627-633.
- 55.- Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002; 36: 673-678.
- 56.- Madam K, Batra Y. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: Implications in diagnostic approach, gastroenterology and hepatology October 2004, 1291-1299
- 57.- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22.
- 58.- Brian k. crownover, carlton j. covey, Hereditary Hemochromatosis. *American Family Physician*. Volume 87, Number 3, February 2013, 183-190
- 59.- Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36(3): 673-8.
- 60- Poynard T, Lenaour G, Vaillant J, et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10 (2012), pp. 657-663
- 61.- Regev A., Berho M, Jeffers L.J. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection *Am J Gastroenterol*, 97 (2002), pp. 2614-2618
- 62.- Wood J.C, Enriquez C, Chugre N, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients *Blood*, 106 (2005), pp. 1460-1465
- 63.- Stoopen-Rometti M, Encinas-Escobar E, Ramirez-Carmona C, Wolpert-Barraza E, Kimura-Hayama E, Sosa-Lozano L, Et al..Diagnosis and quantification of fibrosis, steatosis, and hepatic siderosis through multiparametric magnetic resonance imaging, *Revista de Gastroenterología de México*, Volume 82, Issue 1, January-March 2017, 32-45.
- 64.- Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC, et al. The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1945-52.
- 65.- Adams P, Altes A, Brissot P. Recomendaciones terapéuticas en la hemocromatosis HFE para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y / C282Y) hepatol. Int 2018 Mar; 12 (2): 83-86.
- 66.- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Disorders of iron homeostasis. Iron deficiency and overload. *Hematology. Basic principles and practice*. Elsevier, 2013:437-449.
- 67.- Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of

deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. Hepatology 2010;52(5):1671-779.

68.- Kris V. Kowdley, Kyle E. Brown, Joseph Ahn. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis, Am J Gastroenterol 2019;114:1202-1218.

69.- Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. Hepatology 2014;59(3):839-47.

70.- Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. Gastroenterology 2007;133(2):489-95.

71.- Schrier SL, Bacon BR. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. Management of patients with hereditary hemochromatosis. UpToDate 2018 sept.

### CORRESPONDENCIA:

Ángela María Benjumea Salgado MD  
Universidad de Caldas.  
Manizales (Caldas). Colombia.  
Email: [ambSCO4@gmail.com](mailto:ambSCO4@gmail.com)

---

**Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD.** Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Cabe señalar respecto de la hemocromatosis, que esta entidad puede desarrollar hemosiderosis renal, con infiltración tanto a nivel glomerular como tubular, asociada clínicamente al desarrollo de glomerulonefritis rápidamente evolutiva. La biopsia renal y el estudio histopatológico de estos casos ha documentado la presencia de lesiones extracapilares o glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA, en cada caso respectivamente.

### Referencias:

Sultan Ozkurt, Mustafa Fuat Acikalin, Gokhan Temiz, Olga Meltem Akay, Mehmet Soydan. Renal hemosiderosis and rapidly progressive glomerulonephritis associated with primary hemochromatosis. Ren Fail. 2014;36(5):814-6  
Masaru Nakayama, Yoshiki Kaizu, Noriko Uesugi, Satsuki Nakashita, Takaichi Suehiro. A case of IgA nephropathy and renal hemosiderosis associated with primary hemochromatosis Ren Fail. 2008;30(8):813-7.

---

**Comentario de la revisora Dra. Beatriz Cuevas Ruiz, MD. PhD.** Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

La hemocromatosis hereditaria requiere un diagnóstico temprano para evitar las posibles complicaciones causadas por el depósito de hierro y que son expuestas con claridad por los autores.

Es importante sospechar esta patología en el caso de detectar un aumento de transaminasas, la presentación de manifestaciones osteoarticulares o cardíacas y, en estos pacientes debe solicitarse un estudio del metabolismo del hierro que incluya la ferritina y el índice de saturación de la transferrina.

El valor elevado de este último parámetro indicará la necesidad de ampliar el estudio la determinación de las mutaciones en los genes implicados con mayor frecuencia en la hemocromatosis hereditaria.

Los autores presentan una revisión muy completa de esta patología frecuente en la población de origen celta.

---

# Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen Volume index

Comité Editorial Editorial Board

Comité Científico Scientific Committee

Normas para los autores  
Instruction to AuthorsDerechos de autor  
CopyrightContacto/Contact:  


## INFECTION BY CORONAVIRUS IN THE PLACENTAL VILLI

**Olivar Clemente Castejon Sandoval PhD.<sup>1</sup> Lizardo A Canache C, PhD<sup>2</sup>  
Aquiles Lara A, PhD<sup>3</sup> Jesus Veroes, PhD.<sup>4</sup>**

**<sup>1</sup>Director of the Center for Research and Analysis Assistance Teaching of the Nucleus Aragua (CIADANA). Full professor in Biology, Msc. Laboratory of Electron Microscopy. Faculty of Health Sciences, University of Carabobo. Aragua State. Maracay.**

**<sup>2</sup>The Floresta Professional Center. The Floresta Maternity Annex. Maracay.**

**<sup>3</sup>Maracay Medical Center. Pathology Laboratory. Maracay**

**<sup>4</sup>Female Health Unity. Paula Saint Medical Group. Caracas -The Cafetal. Venezuela.**

Email: [olivar\\_ciadanauc@gmail.com](mailto:olivar_ciadanauc@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:42-49.

**RESUMEN** El síndrome respiratorio agudo y severo provocado por el coronavirus 2(SARS-CoV2),un nuevo agente zoonótico brotando actualmente, ha sido estudiado por su efecto sobre la vellosidad placentaria en paciente de 29 años de edad quien tuvo Covid-19 a las 36 semanas de embarazo y cuya placenta fue descrita con microscopía de luz.

Deciduitis,villitis,desorganización de la región estromal de la vellosidad,citotrofoblastos hipertrofiados fusionados, calcificación distrófica, deposición de fibrinoid, necrosis celular, vellosidades destruidas,restos de vellosidad troncal fibrótica en el espacio intervilloso,numerosos nódulos sincitiales y extensas zonas de sincitio con numerosos núcleos fueron encontrados.

Este ataque viral contra el árbol veloso puede resultar en una aumentada morbilidad y mortalidad entre las mujeres embarazadas con el potencial para adversamente afectar al feto y neonato en desarrollo.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV2. Cambio placentario.

### ABSTRACT:

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) a newly emerging zoonotic agent, has been studied by their effect on the placental villi, in patient of 29 years old who had Covid-19 at 36 weeks of pregnancy whose placenta was described with light microscopy.

Deciduitis, villitis, disorganization of the stromal region of the villi, fusioned cytotrophoblasts hypertrophied, dystrophic calcification, fibrinoid deposition, cellular necrosis, destroyed villi, fibrotic rest of stem villi in the intervillous space, numerous syncytial knots and extensive zones of syncytium with numerous nuclei were found.

This viral attack against the villous tree can result in increased morbidity and mortality among pregnant women with the potential to adversely affect the developing fetus and neonate.

**KEY WORDS:** SARS-CoV2. Change Placental

### INTRODUCTION:

The coronaviruses are virus pleomorphic or spherical of 80-220nm, with an icosahedral core structure within which is a helical nucleocapsid. Their genome consists of a single molecule of linear positive sense, single-stranded RNA, 23-31 kb in size and is very infectious. Replicate in the cytoplasm and are released by exocytosis<sup>1</sup>.

It is known that viruses circulating in the maternal bloodstream enter the placenta from uterine arteries, circulate in the intervillous space, and can pass to the fetus through the chorionic villi tree where they eventually enter the fetal circulation. It appears that the absence thus far of maternal-fetal transmission of the SARS-CoV2 virus during the covid-19 pandemic is similar to other coronaviruses, and is also consistent with the extreme rarity of suggested or confirmed cases of intrauterine transmission of other respiratory RNA viruses. If intrauterine transmission of SARS-CoV2 eventually occurs, it will be a rare event<sup>2</sup>.

There is evidence of SARS-CoV2 vertical transmission when the infection occurs in the third trimester of pregnancy and an increased risk for premature delivery. It is of 3. 2 % (23/936) by infant nasopharyngeal swab testing. Although it has been a point of a recent debate concluding that there is no evidence of vertical transmission and no known cases have been noted in similar coronavirus as SARS and MERS.

The coexpression of ACE2 and transmembrane serine protease2 (TMPRSS2), receptors of coronavirus in the placenta, are in a minimal number of placental cells. The chorioamniotic membrane of the third trimester exhibits minimal coexpression of both proteins. Nonetheless, others entry mediators could to be active<sup>3</sup>.

The RT-PCR which was positive in the amniotic fluid and throat swab at 24 hours, for the baby born at 32 weeks gestation to the mother with symptomatic Covid-19 strongly raises the possibility of vertical transmission<sup>4</sup>.

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) formerly known as 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) is a newly emerging zoonotic agent that appeared in December 2019 and causes the coronavirus disease 2019 (COVID-19)<sup>5</sup>.

This emerging disease course with fever, cough, dyspnea, shock, lymphopenia, high erythrocyte sedimentation rate and can to be fatal<sup>6</sup>.

The preliminary findings in covid-19 positive mothers describe fetal vascular malperfusion provoked by intervillous thrombus, villous stromal-vascular karyorrhexis, avascular villi, intramural fibrin deposition in stem vessel, decidual vasculopathy, chronic villitis and focal chorangiosis<sup>7</sup>.

Numerous placental lesions have been associated with SARS-CoV2 infection during third trimester of pregnancy as fetal vascular malperfusion, maternal vascular malperfusion, perivillous fibrin deposition, increased syncytial nodules, chorioamnionitis, chronic villitis, intervillitis, chorangiosis, delayed villous maturation, deciduitis, villous oedema, placental abruption, and infarction<sup>8</sup>.

SARS-CoV2 induce syncytial cell formation and cell tight junction destruction, extensive cell death caused by apoptosis or necrosis, formation of numerous pleomorphic double-membrane vesicles in the cytoplasm of infected cells and aggregation of organelles close to the apical surface<sup>9</sup>.

Pathologic studies on biopsy samples of lung, liver, heart, obtained of death Covid-19 patients have revealed that the lung is the main affected tissue with pathological changes as hyperplasia of type II pneumocytes, damage to the alveolar epithelial cells, formation of hyaline membrane and diffuse alveolar damage<sup>10</sup>.

Thrombotic microangiopathy, accumulations of CD4 mononuclear cells around small thrombotic vessels and notable hemorrhage as cause of death in these patients, presence of megacariocytes in the lung, platelet aggregation, fibrin deposition and clot formation have been found<sup>11</sup>.

Others morphological changes observed in the placenta are: accelerated villous maturation, distal villous immaturity, vasculitis, intervillous hematoma and subchorial hematoma<sup>12</sup>. Fibro-myxoide exudates, mononuclear inflammatory infiltrates dominated by lymphocytes, large nuclei, prominent nucleoli. No obvious intranuclear or intracitoplasmic viral inclusions, over activation of T cells and lymphopenia<sup>13</sup>.

In the placentas of two women who were convalescing from SARS-CoV2 infection in the third trimester of pregnancy, these were highly abnormal with extensive fetal thrombotic vasculopathy, with areas of avascular chorionic villi as chronic findings of fetal vascular malperfusion. These pregnancies were complicated with IUGR<sup>14</sup>.

However, a characteristic placental pathology has not been clearly demonstrated in placentas exposed to SARS-CoV2 since ACE2 viral receptor in the infection is localized with their expression highest on the stromal side of the syncytium away from the maternal blood being the infection an event rare<sup>15</sup>. To describe the histopathological changes provoked by the coronavirus on the structure of the placental villi is our proposal.

## CASE REPORT

Patient of 29 years old, with 38 weeks of pregnancy, who had Covid-19 at 36 weeks and whose placenta presented zones of

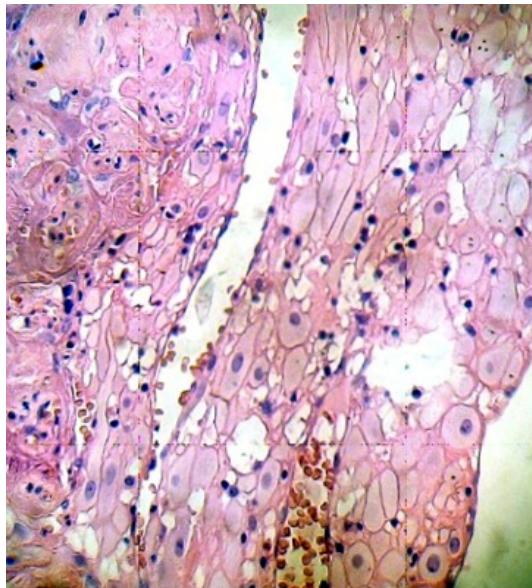
hemorrhage, hematomas, infarcts, sclerosis of vessels and calcifications. With fever during a day, anosmy and hipogesusy and was recupered, live newborn, of 3050gr and puerpery normal.

The infected woman pregnancy had knowledge of informed consent and approval by the ethical committee of the hospitalary institution for the realization of this investigation according to the Helsinki declaration.

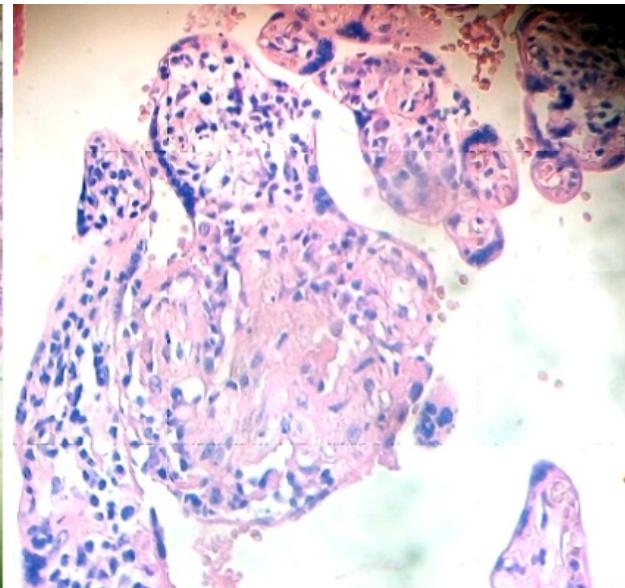
Five zones of the maternal-decidual region were taken: Four peripheric and one central. Small pieces of placenta were fixed in 10% formaldehyde, dehydrated in absolute alcohol, included in parafine, cuted in the microtome at 4-5 $\mu$ m, desparafined in xilol, colored with H&E stain, deshidrated and aclared with Canada Balsam.

Regions of interest were photographed with a light photomicroscope MC63A Zeiss Clinic Standart (Carl Zeiss, Oberkochen, West Germany), observed at 400x, compared with normals control samples of patients without Covid-19 or another disease and prepared with similar procedures.

Cells of the placental decidual region are invaded by mononuclear cells. This region contains areas of cellular necrosis (Fig. 1). Some placental villi were infiltrated by numerous mononuclear cells in the intervillous space. The cytoarchitecture of the villi exhibits death cells with picnotic nucleus and their internal organization has been lost (Fig. 2).



**Fig.1.** Region of decidual cells infiltrated by mononuclear cells.  
H&E. 400x



**Fig.2.** Placental villi infected showing villitis.  
H&E. 400x

Numerous stem villi have lost their endothelium and edematous region can to be observed in the stroma which is not noted in control sample (Fig. 3).

Under the syncytium some hypertrophied cytotrophoblasts are fusioned and have originated a small syncytium or multinucleated giant cell (Fig. 4). Any stem villi are observed degenerated with lost of syncytium, fibrotic stromal region in their inferior zone and deposition of fibrinoid that contains death cells (Fig. 5). Others are seen destroyed in their stromal region with calcium deposition (Fig. 6).

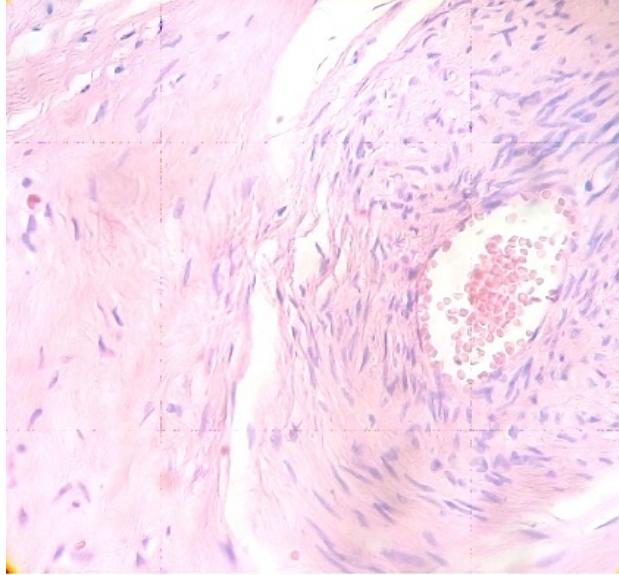


Fig.3. Vessel of stem villi with stromal oedema and endothelial damage.  
H&E. 400x

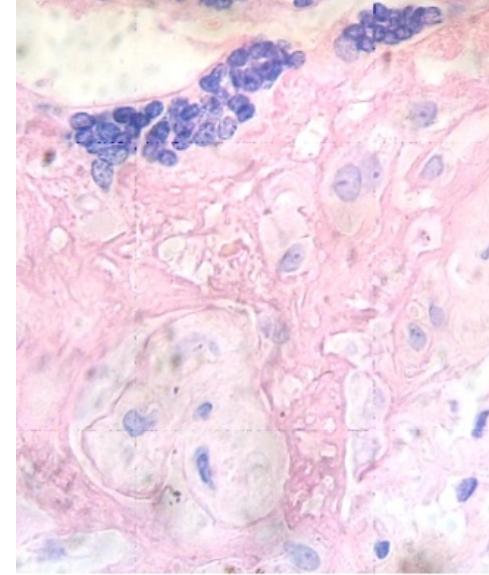


Fig.4. Hypertrophied cytotrophoblasts in fusion under the syncytium.  
H&E. 400x

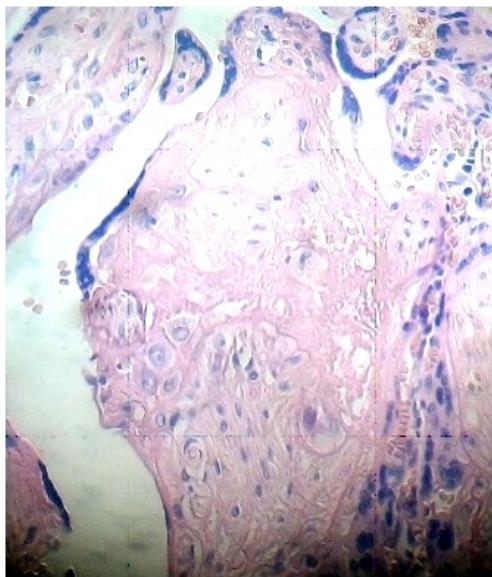


Fig.5. Stem villi with fibrinoid necrosis and fibrosis.  
H&E. 400x

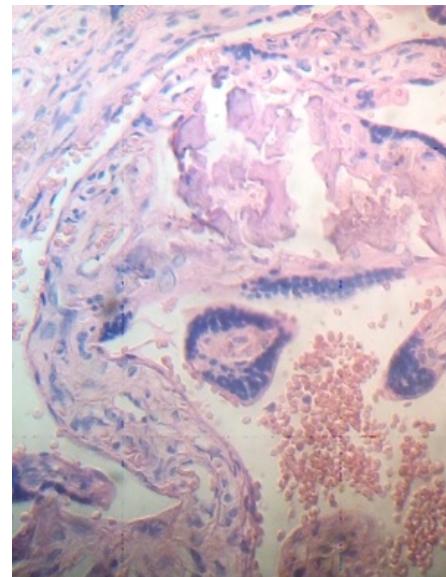


Fig.6. Stem villi with destroyed stromal region and deposition of calcium.  
H&E. 400xx

These figures were not seen in normal placenta. In the intervillous space can to be observed several villi destroyed (Fig. 7) and with deposition of calcium (Fig. 8). Rest of stem villi were seen with frequency between damaged villi (Fig. 9). In regions of infarct numerous syncytial knots are noted (Fig. 10). Mature intermediate villi contains in the syncytium a double file of nuclei (Fig. 11)and extensive zones of syncytium contain numerous nuclei in others placental villi (Fig. 12).

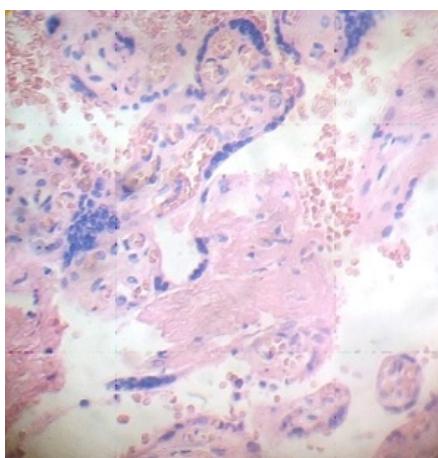


Fig.7. Villi are seen as exploited in the intervillous space.  
H&E. 400x

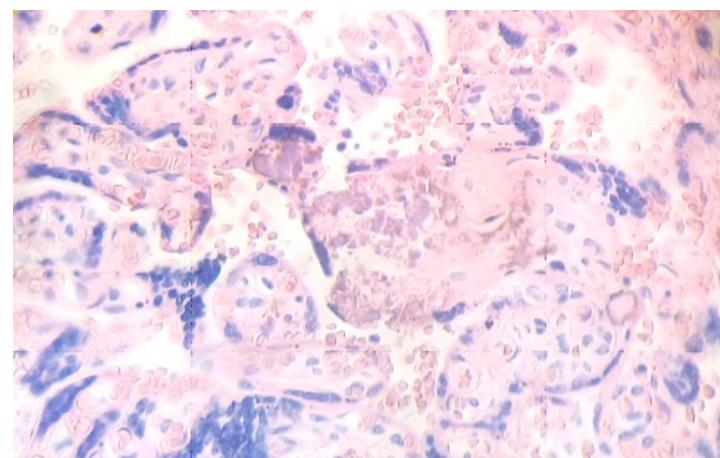


Fig.8. Numerous villi are seen fractured with deposition of calcium.  
H&E. 400xx

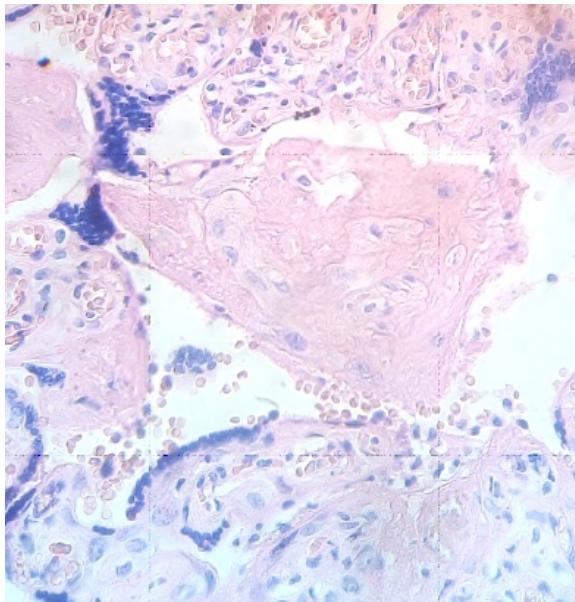


Fig.9. Rest of stem villi.  
H&E. 400x

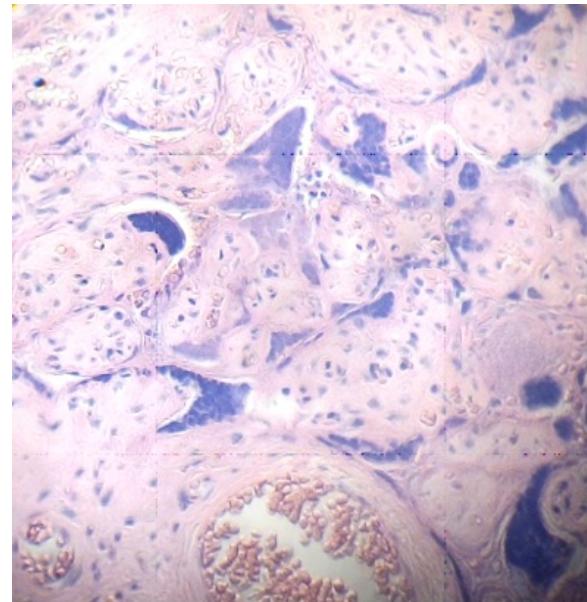


Fig.10. Region of infarct with numerous nuclei in syncytium and syncytial knots.  
H&E. 400x

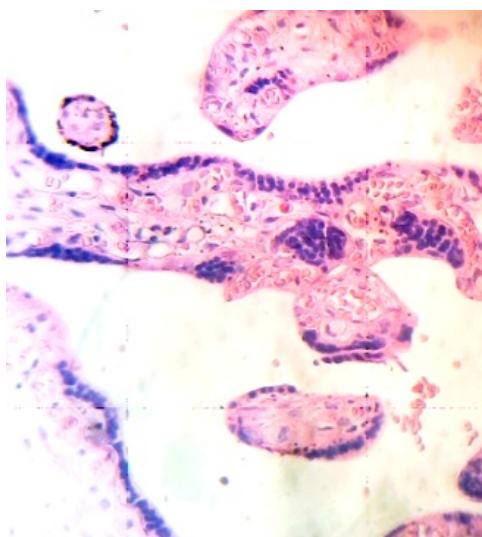


Fig.11. Double file of nuclei in syncytium of mature intermediate villi.  
H&E. 400x

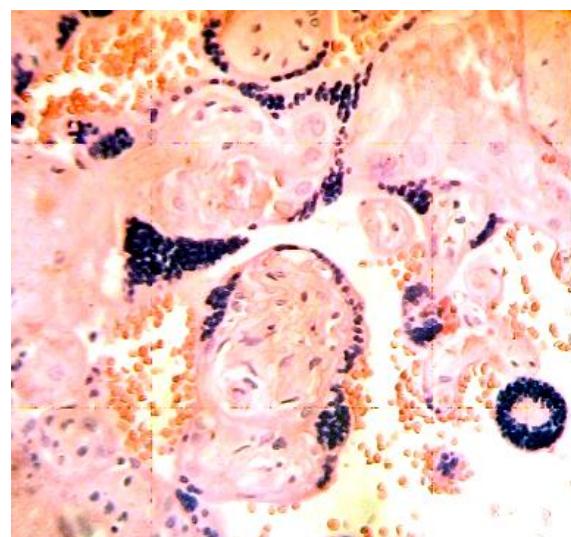


Fig.12. Extensive zones of syncytium contain numerous nuclei.  
H&E. 400x

## DISCUSSION:

The presence of villitis here described is evidence of a possible vertical transmission which could spread the virus to the fetal bloodstream and to affect the fetus<sup>2</sup>. Papain-like protease 2 (PL2pro) and the 3C protease (3CLpro) as viral proteins present in the coronavirus could contribute with the interruption of membranes and cytoplasmic lysis in the cells of the placental villi provoking their disorganization<sup>16</sup>.

This villitis although very scanty, is the microscopic finding of inflammation of the chorionic villi that is the histologic hallmark of many maternal hematogenous infections that are transmitted through the placenta to the fetus which has been identified. Their scarcity could be correlated with the negligible presence of ACE2 and TMPRSS2 described by Pique et al<sup>17</sup>.

By other hand, the vacuolitis of stem villi, in these cases of placental insufficiency, can induce in the ramifications of the placental tree events of thrombosis and subsequent fetal vascular malperfusion, extensive fetal thrombotic vasculopathy, hypoxia and complications in the IUGR<sup>11, 14</sup>.

The betacoronavirus have a glycoprotein, the HE protein, with capability of haemagglutinating and binding to erythrocytes, an esterase activity, correlated with events of thrombosis<sup>16</sup>.

Hypertrophy cellular also has been seen in type II neumocytes<sup>10</sup> and cell fusion was provoked by Chikungunya virus to produce an enlarged and multinucleated cell<sup>18</sup>.

Death of the syncytium and stromal region with numerous death cells could be provoked by the non-structural protein 10 (nsp10), protein viral of the SARS coronavirus which interact with the cellular oxido-reductase system causing an

extensive cytopathic effect since this molecule interrupts the physiological function of mitochondria and cause severe damage to the cells<sup>19</sup>.

Pathological study suggest that there are not morphological changes related to infection in three placentas and no evidence for intrauterine vertical transmission<sup>16</sup>. Similar results have been found by He et al<sup>20</sup>. Howeber, Patané et al using advanced cell diagnostic with a ProbeV-nCov2019-S and automated equipment, visualizing the virus directly, has found the possibility of vertical transmission<sup>21</sup>.

But the majority of the literature has reported healthy neonates born to mothers with Covid-19 and the most frequently reported pathological findings are the fibrosis, maternal vascular malperfusion, intervillous thrombi and increased wall of vessels in the chorionic plate<sup>22</sup>.

Pathological examinations have demonstrated that syncytium are often infected with SARS-CoV2, but fetuses are not always infected<sup>23</sup>. Maternal vascular malperfusion, injured maternal vessels, intervillous thrombi and villous edema, may reflect a systematic inflammatory or hypercoagulable state influencing adverse perinatal results during second and third trimester of pregnancy<sup>22</sup>. Although during the first trimester does not seem to predispose to early pregnancy loss, having a favorable maternal course<sup>23</sup>.

Fibroblastic proliferation in fibrotic pneumonia has been observed in coronavirus infection of late stage. The incremented observation of nucleus here reported in the syncytium or syncytial knots could to be induced by these viruses<sup>24</sup>. The cytokine storm induced by SARS-CoV2 has provoqued this attack against the villous tree and can result in increased morbidity and mortality among pregnant women with the potential to adversely affect the developing fetus and neonate<sup>25</sup>.

In a pregnant woman with mild Covid-19 disease, with maternal vascular bad perfusion and fetal vascular good perfusion, the formation of microthrombi, accelerated villous maturation, infarction, intervillous thrombi, extravillous trophoblastic lesions, subchorionic necrosis, villous sclerosis and vascular kariorrhesis have been found in the placenta<sup>26</sup>.

Recently Schwartz and Moretti have found that placentas from infected maternal-neonatal dyads are characterized by the finding of mononuclear cell inflammation of the intervillous space, termed chronic histiocytic intervilliosites and that together with syncytial necrosis, in co-occurrence, appears to be a risk factor for maternal -fetal viral transmission<sup>27</sup>. Our samples have not this rare event possibly by early treatment of the patient.

The presence of SARS-CoV2 has to be confirmed by placental sections, amniotic fluid or cord blood in order to investigate whether the placenta is infected and of this manner using transmission electron microscopy single virions were detected in the syncytium and stromal fibroblasts of a woman with severe Covid-19<sup>28</sup>

An early treatment has been indicated for Covid-19 with azithromycin and hidroxychloroquine<sup>29</sup> since azithromycin inhibits SARS-CoV2 in vitro<sup>30</sup>.

Autophagy inhibitors as chloroquine, hidroxichloroquine, mefloquine, clomipramine, and others have suppressed the viral attack in culture of Vero-E6 cells inhibiting release of the viral genome and reducing the cytopathic effect. A viable target pathway for Covid-19 drug discovery according to a non-peer-reviewed pre print<sup>31</sup>.

In conclusion, Coronavirus have provoqued a strong attack to the placental villi disorganizing their structure which indicate that the placenta is not in their best condition for the interchange of gases and nutrients which could affect notably the fetal growth.

## REFERENCES

1. MacLachlan NJ, Dubovi EJ . Coronaviridae. Fenner's Veterinary Virology 2017;435-461.
2. Schwartz DA, Dhaliwal A. Infections in pregnancy with Covid-19 and others respiratory RNA viruses diseases are rarely, if fever, transmitted to the fetus:experiences with coronavirus, HPIV, hMPV, RSV and influenza. Arch Pathol Lab Med 2020;144 (8):920-928.
3. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019:a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2020;Jul 31:049.
4. Zamamiyan M, Ebadi A, Aghajanpoor SM, Rahmani Z, Haghshenas M et al. Preterm delivery in pregnant woman with critical Covid-19 pneumonia and vertical transmission. Prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2020;Apr 17:10. 1002/pd. 5713.
5. Bonilla A DK, DhamaK, Rodriguez MAJ. Revisiting the one health approach in the contex of Covid-19:a look into

- the ecology of this emerging disease. *Adv Anim Vet Sci* 2020;8:234-237.
6. Rodriguez MAJ, Cardona OJA, Gutierrez OE, Villamizar PR, Holguin RY et al. Clinical laboratory and imaging features of Covid-19:A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020, 34:101623.
  7. Baergen RN, Heller DS. Placental pathology in Covid-19 positive mothers. Preliminary findings. *Pediat Dev Pathol* 2020;23 (3):177-180.
  8. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CH et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV2 infection. *Placenta* 2020; 101:13-29.
  9. Zhu N, Wang W, Liu Z, Liang CH, Wang Wen et al. Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV2 infection in human airway epithelial cells. *Nat Commun* 2020;11:3910.
  10. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J et al. Pathological study of 2019 novel coronavirus disease (Covid-19) through post mortem core biopsies. *Mod Path* 2020;33 (6):1007-1014.
  11. Belen AFB, Sarialioglu F. Pulmonary intravascular coagulation in Covid-19:possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50 (2):278-280.
  12. Fachetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E et al. Sars -CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analysis of placenta. *EBio Medicine* 2020;59:102951.
  13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8 (4):420-422.
  14. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCov (SARS-CoV2) infecting pregnant woman:Lessons from SARS, MERS and other human coronavirus. *Viruses* 2020;12 (2):194.
  15. Hecht J, Quade B, Deshpande V, Mino KM, Ting DT et al. SARS-CoV2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology:a series of 19 placentas from Covid-19 positive mothers. *Mod Pathol* 2020; 2:1-12.
  16. Chen S, Huang B, Luo DJ, Yang F, Zhao Y et al. Pregnancy with new coronavirus infection:Clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49 (5):418-423
  17. Pique RR, Romero R, Tarca A, Luca F, Xu Y et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV2?. *eLife* 2020;9:e58716.
  18. Castejon SOC. The placenta in a case of pregnant woman infected by Chikungunya virus. *J Virol Retrovirol* 2016;2 (1):1-4.
  19. Li Q, Wang L, Dong Ch, Che Y, Jean L et al. The interaction of the SARS coronavirus non-structural protein 10 with the cellular oxido-reductase system causes an extensive cytopathic effect. *J Clin Virol* 2005; 34 (2):133-139.
  20. He M, Skaria P, Krentz K, Chen L, Hagemann LS et al. Histopathology of third trimester placenta from SARS-CoV2 positive woman. *Fetal Pediatr Pathol* 2020;Oct 12:1-10
  21. Patané L, Morotti D, Rosaria GM, Sigismondi C, Giovanna PM et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019:severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonate at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*;2020;2 (3):100145.
  22. Taglauer E, Benaroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V et al. Consistent localization of SARS-CoV2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 Covid-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta* 2020;100:69-74.
  23. Komine AS, Fakada K, Hayakawa S. Placental barrier against Covid-19. *Placenta* 2020;99:45-49.
  24. von der Thusen, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in Covid-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13259.
  25. Verma S, Carter EB, Misorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy:An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol* 2020;1:e13308.
  26. Hsu AL, Guan M, Johannessen E, Stephens AJ, Khaleel N et al. Placental SARS-CoV2 in a pregnant woman with mild Covid-19 disease. *J Med Virol* 2020; jmv. 26386.

27. Schwartz DA, Morotti D. Placental pathology of Covid-19 with and without fetal and neonatal infection:Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV2. *Viruses* 2020;12 (11):1308.
28. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, Chavez MR, Vintzileos AM. Visualization of SARS-CoV2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-278.
29. Millon M, Christophe L J, Gautret P, Calson P, Edouard FP et al. Early treatment of Covid-19 patients with hidroxichloroquine and azithromycin : A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Trav Med Infect Dis* 2020;35:101738.
30. Andreani J, Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C et al. In vitro testing of combined hidroxichloroquine and azithromycin on SARS-CoV2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020;145:104228.
31. Gorshkov K, Chen CZ, Bostwick R, Rasmussen L, Xu M et al. The SARS-CoV2 cytopathic effect is blocked with autophagy modulators. *bioRxiv* 2020;May28;Preprint. doi:10. 1101/2020. 05. 16. 091 528.

**CORRESPONDENCE:**

Prof. Olivar Clemente Castejon Sandoval  
Director of the Center for Research and Analysis Assistance Teaching of the Nucleus Aragua (CIADANA).  
Laboratory of Electron Microscopy.  
Faculty of Health Sciences,  
University of Carabobo.  
Aragua State.  
Maracay, Venezuela.  
Email: [olivar\\_ciadanauc@gmail.com](mailto:olivar_ciadanauc@gmail.com)



**Letters to the Editor / Cartas al Editor**

ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen

Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores Instruction  
to Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## **NUEVAS VARIANTES DEL SARS-COV-2: LA IMPORTANCIA DE LA SECUENCIACIÓN**

**Marta Hernández<sup>1</sup>, Alvaro Falcó<sup>2</sup>, José M<sup>a</sup> Eiros<sup>3</sup>.**

**<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología. Instituto Tecnológico  
Agrario de Castilla y León.**

**<sup>2</sup>Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid.**

**<sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "Río Hortega".  
Valladolid. España**

Email: [jmeiros @ uva.es](mailto:jmeiros@uva.es)

**Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:50-53.**

Señor Editor:

Está bien documentado que el proceso de expresión genética es el más complejo y diverso en los diferentes virus animales<sup>1</sup>. Constituye un tema de atención prioritaria para los virólogos moleculares y en consecuencia representa uno de los ámbitos más estudiados y mejor definidos. Los virus desarrollan multitud de estrategias para conseguir la expresión de sus genes y una replicación eficiente de sus genomas, apoyándose para ello en las posibilidades que les ofrecen las células a las que parasitan<sup>2</sup>.

Todos los organismos introducen cambios o mutaciones en su genoma cuando se reproducen. Su material genético está formado por un "código" de cuatro "letras" correspondientes a las bases nitrogenadas (A, T, C, G) que integran los nucleótidos en el caso del ácido desoxiribonucleico presente en cada célula de animales, plantas, hongos, bacterias y algunos virus, y A, U, C, G en el caso del ácido ribonucleico presente en exclusiva en el resto de los virus. Cada tres nucleótidos se traducen en un aminoácido, que agrupado con otros en cadenas lineales da lugar a las proteínas.

El SARS-CoV-2 es un virus que como otros se replica en el interior de las células, cuyo genoma está constituido por un ácido ribonucleico monocatenario de sentido positivo de 29.903 "letras". Para que el virus se replique se copia este código genético por la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) vírica que puede introducir errores. En la mayoría de ocasiones éstos son reparados, otras veces no originan ningún cambio, y otras producen un cambio en la proteína que codifican que puede ser relevante o no para la función<sup>3</sup>.

Cuando ocurre cualquier error de un nucleótido puntual o de varios de ellos (delección) se

alude al mismo con el término de mutación. El genoma del SARS-CoV-2 presenta una tasa de mutación inferior a otros (aproximadamente 1 mutación por cada 10.000 letras copiadas), ya que posee un mecanismo intrínseco de corrección de errores<sup>4</sup>) motivado por la enzima reparadora ExoN con actividad 3'-5' exonucleasa.

Se deben tener en cuenta cuatro eventos acumulativos de mutaciones. El primero es que cada vez que una partícula vírica se copia dentro de una célula se pueden producir 3 errores (ya que la longitud de la cadena nucleotídica del SARS-CoV-2 es de aprox 30.000 letras), el segundo que dentro de una única célula se generan miles de partículas víricas, el tercero que el virus puede infectar muchas células epiteliales, y por último que se han producido hasta el 8 de enero de 2021, más de 88 millones de casos de infección declarados en el Mundo, por lo tanto, existen cientos de millones de copias del virus mutado<sup>5</sup>.

Hasta ahora se han descrito unas 12.000 mutaciones en 90.000 aislados que difieren entre cada dos en más de 10 cambios. Estos cambios o mutaciones sirven para analizar brotes, reinfecciones, como marcadores para establecer contactos y para agrupar los virus secuenciados en más de 842 linajes, pero hasta la fecha ninguno de estos cambios había tenido consecuencias en la transmisibilidad o patogenicidad del SARS-CoV-2<sup>6</sup>.

A pesar de la gran cantidad de copias del virus que se siguen produciendo en el mundo, no se ha descrito ninguna cepa nueva del virus, es decir no existe ninguna variante que tenga una propiedad biológica diferente a la descrita el 5 enero de 2020, Wuhan/WH04/2020 (EPI\_ISL\_406801). En el repositorio de genomas GISAID hasta el 8 de enero de 2021, se han depositado 332.586 genomas de SARS-CoV-2, en un esfuerzo secuenciador sin precedentes en el planeta<sup>7</sup>.

Ello ha permitido que en el mes de diciembre, en el Reino Unido se identificase una variante denominada VUI202012/01 ("Variante Bajo Investigación" en el año 2020, mes 12 y variante 1) perteneciente al linaje B.1.1.7 y al clado 20B/501Y.V1, que según datos epidemiológicos presenta una alta transmisibilidad en el sudeste del Reino Unido<sup>8</sup>). Acumula 17 mutaciones (14 puntuales y 3 delecciones), pero tres de estas mutaciones han llamado la atención porque pueden conllevar efectos biológicos potenciales: la mutación N501Y en uno de los seis residuos del dominio de unión al receptor (RBD) conlleva una mayor afinidad por el receptor ACE2 humano y murino; la delección de dos aminoácidos 69-70del en la proteína espicular podría asociarse a una evasión de la respuesta inmunitaria humana, aunque se ha comprobado que los anticuerpos de pacientes inmunizados con las vacunas aprobadas en la Unión Europea hasta el momento neutralizan la nueva variante.

Lo que sí que se ha evidenciado es que esta última mutación ha motivado que se revisen los protocolos de PCR puesto que alguno de los métodos comerciales disponibles amplifican esa zona del genoma, pero en cualquier caso se trata de sistemas multiplex, por lo que permiten de forma fácil incluso detectar la variante británica por PCR, que tendría un fallo en el sistema de la proteína espicular pero no en los otros; y por último la mutación P681H que crea un sitio de escisión de la furina en la proteína espicular S1 y S2 que no se encuentra en otros coronavirus y que se cree favorece la entrada del virus a las células epiteliales respiratorias.

En conclusión, esta nueva variante con 17 mutaciones y alta prevalencia en la región londinense y alrededores, presenta una mayor transmisibilidad (70%) ya que se ha

producido un incremento muy rápido de su frecuencia sobre otras, los valores de carga viral son mayores en pacientes infectados con ella y es más prevalente en jóvenes que otros linajes.

Es de suponer que los laboratorios de adecuada bioseguridad están confirmando su alta transmisibilidad mediante ensayos de infectividad para apoyar los datos epidemiológicos. Si bien esta variante se ha descrito el pasado diciembre, se descubrió retrospectivamente en casos ingleses de septiembre y ya se han secuenciado más de 3.000 casos en el Reino Unido.

Así mismo en octubre se ha descubierto otra variante dominante en Sudáfrica 501.V2 (también denominada 20C/501Y.V2 linaje B.1.351 y con número de acceso en GISAID EPI\_ISL\_678597) que posee 22 mutaciones, 8 en la proteína espicular que la definen como linaje y de éstas 3 de ellas importantes en el receptor (RBD), aunque no posee la delección característica de la variante inglesa. Ninguna de las dos reviste mayor severidad pero sí mayor transmisibilidad con lo que ello supone en términos de afectación de una mayor porcentaje de la población.

Este suceso pone en relevancia que la secuenciación del genoma aporta información valiosa que ha permitido que el Reino Unido identifique esta variante, y es que este país con más de 140.000 genomas secuenciados en el consorcio <https://www.cogconsortium.uk/data/> se encuentre a la cabeza de aquellos países que dedican más recursos a esta técnica y que por tanto vigilan en mayor medida la evolución del virus.

Este estudio pone en evidencia la importancia de la secuenciación del material genético de los microorganismos patógenos como técnica fundamental<sup>9</sup> que aporta la información necesaria para conocer la evolución del virus, la aparición de nuevas variantes y la trazabilidad de las nuevas infecciones, lo que permite vigilar e implementar medidas preventivas y de contención más efectivas<sup>10</sup>.

## REFERENCIAS

- 1.- Campbell M, Izumiya Y. PAN RNA: transcriptional exhaust from a viral engine. J Biomed Sci. 2020 Mar 7;27(1):41.
- 2.- Pereira-Montecinos C, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R. Epitranscriptomic regulation of viral replication. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2017;1860: 460-471.
- 3.- Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. Cell Mol Life Sci. 2016 ;73: 4433-4448.
- 4.- Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. Cleve Clin J Med. 2020; 87: 321-327.
- 5.- <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates> [consultado el 8 de enero de 2021].

- 6.- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L, Pybus OG. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1403-1407.
- 7.- <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/phylodynamics/>[consultado el 8 de enero de 2021].
- 8.- <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> [consultado el 8 de enero de 2021].
- 9.- Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico [Bioinformatics of next generation sequencing in clinical microbiology diagnosis]. *Rev Argent Microbiol*. 2020 ;52: 150-161.
- 10.- Triggle CR, Bansal D, Farag EABA, Ding H, Sultan AA. COVID-19: Learning from Lessons To Guide Treatment and Prevention Interventions. *mSphere*. 2020; 5: e00317-20.

#### **CORRESPONDENCIA:**

Dr. José María Eiros.  
Area de Microbiología. Sexta Planta.  
Facultad de Medicina.  
Avda Ramón y Cajal 7.  
47005 Valladolid.  
Email: [jmeiros @ uva.es](mailto:jmeiros @ uva.es)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen

Volume index

Comité Editorial

Editorial Board

Comité Científico

Scientific Committee

Normas para los  
autores Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## Letters to the Editor / Cartas al Editor

# COVID-19 - G6PD DEFICIENCY AND HYDROXYCHLOROQUINE

**Vitorino Modesto dos Santos<sup>1</sup>, Laura Campos Modesto<sup>2</sup>,  
Julia Campos Modesto<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Medicine, Armed Forces Hospital, Catholic University of Brasília,

<sup>2</sup>Medical Course, University Center of Brasília-DF,

<sup>3</sup>Medical Course, Catholic University of Brasília, Brazil

Email: [vitorinomodesto @ gmail.com](mailto:vitorinomodesto@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:54-57.

---

Dear Editor:

G6PD deficiency increased in interest during the Covid-19 pandemic, due to the hydroxychloroquine (HCQ) utilization for early treatment<sup>1-8</sup>. Mutations in the g6pdx gene of the X chromosome are sex-linked and hemizygous males can have the condition, and females are rarely symptomatic carriers, or heterozygous G6PD deficient 1. G6PD acts in processing of antioxidants and glutathione reduction, and its deficiency increase oxidative damage to red blood cells (RBCs).

Manifestations follow trigger mechanisms: fava beans, quinine derivatives, and infections<sup>1</sup>. Deficiency degrees are variable, the diagnosis is confirmed by enzymatic activity and molecular analysis, and the best management is avoiding exposure to oxidative stressors<sup>1</sup>.

Afra *et al.* evaluated the linking of HCQ to hemolysis in COVID-19, focusing on inconsistency, lack of clarity, and controversies detected in reviewed reports<sup>2</sup>. They commented that HCQ has been utilized for more than 50 years and hemolysis due to this drug in people with G6PD deficiency has not been conclusively proven in any of the reported large trials. Hemolysis did not occur in 11 deficient patients in more than 700 months of exposure. Besides, there is evidence of a complement-mediated procoagulant state, a prerequisite for atypical hemolytic-uremic syndrome in patients with COVID-19. They concluded that lacks evidence to establishing HCQ as the sole cause of hemolysis<sup>2</sup>.

Aguilar *et al.* reported potential risks of HCQ for COVID-19 outweighing their benefits<sup>3</sup>. A 51-year-old man with comorbidities had COVID-19 and community pneumonia treated

with levofloxacin, and required hemodialysis before admission. He underwent HCQ (400 mg twice daily on day 1, and 400 mg once daily on days 2-4). The G6PD deficiency was confirmed one day after completion of HCQ therapy. There was low hemoglobin 8.4 g/dL, reticulocytosis, and elevated lactic dehydrogenase on admission. The hemolytic anemia improved with RBCs transfusion<sup>3</sup>. They stressed the lack of HCQ-induced hemolysis in the literature and the high dose of 800 mg in the COVID-19 pneumonia protocol twice the normal dose of HCQ in Rheumatology. The hemolysis was before the HCQ use, the patient had kidney failure; and COVID-19 can trigger hemolysis in G6PD deficient<sup>3</sup>

Mastroianni *et al.* reviewed hemolytic anemia and the use of HCQ in G6PD-deficient patients<sup>4</sup>. A 32-year-old male had COVID-19 and bilateral interstitial pneumonia. He used HCQ (400 mg twice daily on day 1, and 200 mg twice daily from day 2 to day 5). He had low hemoglobin 7.7 g/dl on day 2 and hemolysis without schistocytes or reticulocytosis, and G6PD deficiency, and improved with transfusion of RBCs. The authors commented on a study of 18 G6PD-deficient patients using HCQ without hemolysis, reinforcing the lack of evidence that this drug causes hemolytic anemia. Viral infections can promote oxidative stress, and hemolysis was reported in G6PD-deficient patients with COVID-19, but who did not undergo the HCQ<sup>4</sup>.

Onori *et al.* reviewed the G6PD-deficiency and HCQ in COVID-19, and commented the well tolerated antiviral effect against SARS, Zika, rabies, Ebola, poliovirus, HIV, influenza A and B, hepatitis A and C, Chikungunya, and Dengue<sup>5</sup>. In a case with moderate deficiency, a single dose of HCQ was taken on day 6, but he had hemolysis on day 5. In a case with severe deficiency, HCQ started on admission and the hemoglobin dropped (13.3 to 11.8 g/dl) on day 2 and the drug seemed to be the "culprit". In other case of deficiency HCQ started on admission, the drop in hemoglobin occurred 48 h after, and HCQ was considered the "culprit". In a fourth case with severe deficiency, HCQ administration started on admission and was stopped after 3 doses. Hemoglobin dropped from 12.2 to 9.1 g/dl over 10 days, but the patient had hemoglobin D disease. In another case with moderate deficiency, HCQ started 48 h after admission. Hemoglobin dropped from 12.4 to 6.6 g/dl on day 8, and HCQ seemed to be the "culprit". Finally, in a case of severe deficiency, HCQ started on admission, hemoglobin dropped from 10 to 7.7 g/dl on day 2, and the drug seemed to be the "culprit". They concluded that the deficiency affects redox homeostasis and immune responses, enhancing viral infection and hemolysis can occur in COVID-19. The use usually effective, safe, and well-tolerated of HCQ in G6PD-deficient people can be argued in COVID-19. HCQ acts as a trigger in earlier modified scenery, not as an "innocent" bystander<sup>5</sup>.

Ramirez *et al.* evaluated the prevalence of variants in G6PD gene in African descents, and suggested that these variations can play a role in adverse effects of HCQ treatment for COVID-19<sup>6</sup>. They commented that G6PD enzyme acts in the production of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) required in the glutathione mediated detoxification of reactive oxygen species; and low NADPH may not be sufficient to neutralize the reactive oxygen species induced by HCQ<sup>6</sup>. Although yet not known about SARS-CoV-2 virus, they commented that G6PD-deficient cells are more vulnerable to alphacoronavirus 229E infection in vitro, related to high oxidant production<sup>6</sup>.

Sgherza *et al.* reported a 61-year-old Caucasian man with G6PD deficiency and COVID-19 treated by HCQ (200 mg, thrice daily), darunavir (800 mg, once a day), and

azithromycin (500 mg, once a day) for 7 days, without hemolysis. There was a decrease in the hemoglobin without hemolysis. They commented on the use of HCQ in G6PD deficiency, and the variables influencing hemolysis risk that should be investigated to discriminate patients who may have benefits of this drug<sup>7</sup>.

Youssef *et al.* reviewed the severity of pneumonia in 17 patients with COVID-19 needing supplemental oxygen, six (35%) with G6PD deficiency, and 11 (65%) normal controls 8. The main differences of severity were the G6PD levels (12.2 vs. 5.6), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (159 vs. 108), days on mechanical ventilation (10.25 vs. 21), hemoglobin level (10 vs. 8.1), and hematocrit (32 vs. 26). Only one G6PD-deficient died. They emphasized the role of deficiency in viral proliferation<sup>8</sup>.

Although HCQ utilized in COVID-19 might trigger hemolysis in some G6PD-deficient patients, it can also represent an "innocent bystander" and one must compare risks with benefits.

## REFERENCES

- 1.- Ravikumar N, Greenfield G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a review. Int J Med Students 2020;8(3):281-287.
- 2.- Abramova I, Park K, Hosny C, Tuladhar S, Yao Q, Patnaik A. A study on the relevance of glucose-6-phosphate dehydrogenase level screening in patients with rheumatic diseases prior to initiating treatment with hydroxychloroquine. Cureus 2020;12(8):e9519.
- 3.- Aguilar J, Averbukh Y. Hemolytic anemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient receiving hydroxychloroquine for COVID-19: a case report. Perm J 2020;24:20.158.
- 4.- Mastroianni F, Colombie V, Claes G, et al. Hydroxychloroquine in a G6PD-deficient patient with covid-19 complicated by haemolytic anaemia: culprit or innocent bystander? Eur J Case Rep Intern Med 2020;7(9):001875.
- 5.- Onori ME, Ricciardi Tenore C, Urbani A, Minucci A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hydroxychloroquine in the COVID-19 era: a mini review. Mol Biol Rep 2021;48(3):2973-2978.
- 6.- Ramirez de Oleo IE, Mejia Saldarriaga M, Johnson BK. Association of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in patients with low levels of glucose-6-phosphate dehydrogenase. J Clin Rheumatol 2020 Sep 18. doi: 10.1097/RHU.0000000000001571.
- 7.- Sgherza N, Dalfino L, Palma A, et al. "Hemolysis, or not hemolysis, that is the question". Use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19 infection and G6PD deficiency. Mediterr J Hematol Infect Dis 2020;12(1):e2020076.
- 8.- Youssef JG, Zahiruddin F, Youssef G, Padmanabhan S, Ensor J, Pingali SR, Zu Y, Sahay S, Iyer SP. G6PD deficiency and severity of COVID19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome: tip of the iceberg? Ann Hematol 2021;100(3):667-673.

**FUNDING:** None.

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**CORRESPONDENCE:**

Vitorino Modesto dos Santos  
Department of Medicine, Armed Forces Hospital,  
Estrada do Contorno do Bosque s/n,  
Cruzeiro Novo, CEP: 70658-900,  
Brasília-DF, Brazil  
Email: [vitorinomodesto @ gmail.com](mailto:vitorinomodesto@gmail.com)