

**EDITORIAL**

- 333 El estado actual de la difusión del conocimiento. Una opinión**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 337 Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana**
Jonathan Villanueva-Domínguez, Saúl Huerta-Ramírez, Dalila Huerta-Vargas, Carlos Alberto Lozada-Pérez
- 344 Artropatía relacionada con hepatitis C**
Ulises Mercado
- 349 El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza**
Laura Elena Zamora-Cervantes, José Juan Lozano-Nuevo, Daniel R Benítez-Maldonado, Inés López-Islas, Elizabeth Mendoza-Portillo, Alberto Francisco Rubio-Guerra, Nayeli Xendali Arista-Olvera, Daniela Hernández-Islas, María Leslye Ramírez-Villa, César Sánchez-González
- 355 Prevalencia de síndrome metabólico y grado de concordancia diagnóstica según tres diferentes definiciones en una población colombiana**
Adrián Bolívar-Mejía, Boris E Vesga, Lina M Vera
- 364 Dosis acumulada de analgésicos no esteroides relacionada con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones en una población mexicana**
José Darío Ochoa-Mena, César Alejandro Arce-Salinas
- 370 Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica**
Gabriela Alejandra Marzoli, Mascia Federici, Marco Mascagni, Paola Maffei, Fiorella Calanni, Giuseppe Claudio Viscomi

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 379 Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora?**
Erika Salinas-Lezama, Daniel Seniscal-Arredondo, Alejandra Alarcón-Sotelo, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 389 Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2**
José Enrique Martínez-Hernández, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Manuel Martínez-Meraz, Itzcóatl Miguel López-Rivera, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Terán, Sofía Lizeth Alcaráz-Estrada
- 397 Nuevos tratamientos contra la migraña**
Rogelio Domínguez-Moreno, Felipe Vega-Boada, Roger Gaspar Mena-Arceo

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 406 Las enfermedades mortales de los presidentes de México**
Guillermo Murillo-Godínez
- 425 Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs**
Ulises Mercado
- 429 Valoración perioperatoria, escalas de valoración y tecnología de la información y comunicación**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz

CASOS CLÍNICOS

- 435 Enfermedad de Lyme en la Ciudad de México**
Oswaldo Ivan Guevara-Valmaña, Angélica Martínez-Jiménez, Jesús Guillermo Mendoza-García
- 441 Embolismo por cristales de colesterol con síndrome de disfunción multiorgánica**
Gustavo Cernadas, Francisco Perosi, Laura Capria, Liliana Campos, Salvador Spina, Nestor Lago, Roberto J Mugnolo
- 448 Arteritis de Takayasu con espondilitis anquilosante**
Ana Cecilia Montiel-Esparza, Víctor Sosa-Morales, Sergio Roberto Bullón-Alcalá, Mariana Zavaleta-Martínez
- 454 Hipertensión descontrolada y nódulos en la piel**
Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Cesar Iván Peña-Ruelas
- 460 Respuesta al tratamiento inmunomodulador como criterio diagnóstico de cirrosis por hepatitis autoinmunitaria en una adulta colombiana**
Laura Camila Cáceres-Delgado, Jesús Andrés Ortiz-Henao, Mayut Delgado-Galeano, Jaime Alberto Gómez-Ayala

RINCÓN DEL INTERNISTA





- 471 Los Malditos. Crónica negra desde Puente Grande**
Manuel Ramiro H
- 471 Los Malditos 2. El último infierno. Más historias negras desde Puente Grande**
Manuel Ramiro H

RovartalNF[®]

Rosuvastatina

 **EL NIVEL
IDEAL**



-  **Estatina** de alta intensidad con **mayor potencia y eficacia Vs atorvastatina**¹⁻⁸
-  **RovartalNF** es **superior en el incremento** de HDL con **menos dosis Vs atorvastatina**^{9,10}
-  **Mayor reducción** de LDL con el **cambio** de atorvastatina a **RovartalNF**¹¹
-  **RovartalNF** le **ofrece a su paciente** una **mejor relación costo beneficio**¹²

Referencias: 1. Jones P.H., Davidson M.H., Stein A.E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR[®] Trial). The American Journal of Cardiology 2003; 92: 162-169. 2. Colivicchi F., Sternhulsd C., Gandhi S.K. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archimedes-simulated clinical trials. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2015; 7: 555-565. 3. Rehman A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids. 2014; 1-5. 4. Barakat L., Jayyousi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. ISRN Pharmacology. 2013; 1-7. 5. Chustocka Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000; 1-2. 6. Yahn C., Chenggong J., Mellin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol. 2014; 42(11): 910-915. 7. Ogawa H., Matsui K., Saito Y., et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal. 2014; 78: 2512-2515. 8. Scott L.J., Curran M.P., Figgitt D.P. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4 (2): 117-140. 9. Adams S., Sekhon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published. 2014; 11: 1-260. 10. Ulku M.U., Aygul N., Altunkeser B.B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. Atherosclerosis. 2015; 239: 439-443. 11. Fox K.M., Gandhi S.K., Ohsfeldt R.L., et al. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-world Clinical Practice Setting. The American journal of managed care 2007; 13(10): S270-S275. 12. Precio Máximo al Público Junio'16.

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2019-2020

Presidente

Roberto López Espinosa

Vicepresidente

Alfredo Cabrera Rayo

Primer Secretario

Virginia Sánchez Hernández

Secretario de Actividades Científicas

Edith Flores Hernández

Tesorero

Ángel González Romero

Filiales

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Comunicación Social

Alfredo Torres Vilorio

Primer Secretario Suplente

María del Pilar Cruz Domínguez

Protesorero

José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario Suplente (Actividades científicas)

Manuel Poblano Morales

Primer Vocal Suplente (Comunicación social)

Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal Suplente (Admisión y filiales)

Karina Díaz Jiménez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asíselo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersennobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cidillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

3

Volumen 35
mayo-junio, 2019

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-1501. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedrito Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

Para **corazones**
con **alto riesgo**

Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos
de difícil control con alto RCV ¹⁻⁴

- 👤 **Logra los objetivos** en todos los estadios de hipertensión ²
- 👤 **Reduce la presión arterial** con mayor potencia que losartán + HCTZ y olmesartán + HCTZ ⁵⁻⁷
- 👤 **Mejor relación costo beneficio** ⁸



Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

Referencias: 1. Setiawati A, Pohan T. Safety and Effectiveness of Candesartan and Candesartan/HCT Fixed Dose Combination in Patients with Hypertension. *Acta Medica Indonesiana -The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2013; 45(3): 193-201. 2. Bramlage P, Buhck H, Zemmrich C. Candesartan Cilexetil 32 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg in Unselected Patients with High or Very High Cardiovascular Risk: Efficacy, Safety, and Metabolic Impact. *Springer International Publishing Switzerland* 2014; 1-9. 3. Mugellini A, Nieswandt V. Candesartan plus hydrochlorothiazide: an overview of its use and efficacy. *Expert Opin. Pharmacother* 2012;13(18):2699-2709. 4. Melian E. B., Jarvis B. Candesartan Cilexetil plus Hydrochlorothiazide Combination. A Review of its Use in Hypertension. *Drugs* 2002; 62(5): 787-816. 5. Ohman K.P., Milon H., Valnes K. Efficacy and Tolerability of a Combination Tablet of Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide in Insufficiently Controlled Primary Hypertension-Comparison with a Combination of Losartan and Hydrochlorothiazide. *Blood Pressure* 2000; 9: 214-220. 6. Koenig W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension Results of the CARLOS-Study1. *Clin Drug Invest* 2000; 19 (4): 239-246. 7. Scott L. J., McCormack P. L. Olmesartan Medoxomil A Review of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239-1272. 8. Precio Máximo al Público Junio 2016.





CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 333 **El estado actual de la difusión del conocimiento. Una opinión**
Manuel Ramiro H

EDITORIAL

- 333 **The current state of the diffusion of knowledge. An opinion**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 337 **Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana**
Jonathan Villanueva-Domínguez, Saúl Huerta-Ramírez, Dalila Huerta-Vargas, Carlos Alberto Lozada-Pérez
- 344 **Artropatía relacionada con hepatitis C**
Ulises Mercado
- 349 **El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza**
Laura Elena Zamora-Cervantes, José Juan Lozano-Nuevo, Daniel R Benítez-Maldonado, Inés López-Islas, Elizabeth Mendoza-Portillo, Alberto Francisco Rubio-Guerra, Nayeli Xendali Arista-Olvera, Daniela Hernández-Islas, María Leslye Ramírez-Villa, César Sánchez-González
- 355 **Prevalencia de síndrome metabólico y grado de concordancia diagnóstica según tres diferentes definiciones en una población colombiana**
Adrián Bolívar-Mejía, Boris E Vesga, Lina M Vera
- 364 **Dosis acumulada de analgésicos no esteroides relacionada con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones en una población mexicana**
José Darío Ochoa-Mena, César Alejandro Arce-Salinas
- 370 **Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica**
Gabriela Alejandra Marzoli, Mascia Federici, Marco Mascagni, Paola Maffei, Fiorella Calanni, Giuseppe Claudio Viscomi

ORIGINAL ARTICLES

- 337 **Relation between serum elevation of gamma-glutamyl transpeptidase and increased risk of ischemic stroke in Mexican population**
Jonathan Villanueva-Domínguez, Saúl Huerta-Ramírez, Dalila Huerta-Vargas, Carlos Alberto Lozada-Pérez
- 344 **Hepatitis C-related arthropathy**
Ulises Mercado
- 349 **The neutrophil/lymphocyte index as a predictor of morbidity and mortality in pneumonia due to influenza**
Laura Elena Zamora-Cervantes, José Juan Lozano-Nuevo, Daniel R Benítez-Maldonado, Inés López-Islas, Elizabeth Mendoza-Portillo, Alberto Francisco Rubio-Guerra, Nayeli Xendali Arista-Olvera, Daniela Hernández-Islas, María Leslye Ramírez-Villa, César Sánchez-González
- 355 **Metabolic syndrome prevalence and concordance degree according to three different definitions in a Colombian population**
Adrián Bolívar-Mejía, Boris E Vesga, Lina M Vera
- 364 **Cumulative dose of non-steroidal analgesics related to hemorrhagic peptic ulcer and complications in a Mexican population**
José Darío Ochoa-Mena, César Alejandro Arce-Salinas
- 370 **Pharmacokinetic differences between alpha rifaximin and a generic rifaximin**
Gabriela Alejandra Marzoli, Mascia Federici, Marco Mascagni, Paola Maffei, Fiorella Calanni, Giuseppe Claudio Viscomi

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 379 **Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora?**
Erika Salinas-Lezama, Daniel Seniscal-Arredondo, Alejandra Alarcón-Sotelo, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 389 **Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2**
José Enrique Martínez-Hernández, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Manuel Martínez-Meraz, Itzcóatl Miguel López-Rivera, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Terán, Sofía Lizeth Alcaráz-Estrada

REVIEW ARTICLES

- 379 **Nephrological effects of SGLT2. What do we know so far?**
Erika Salinas-Lezama, Daniel Seniscal-Arredondo, Alejandra Alarcón-Sotelo, Enrique Juan Díaz-Greene, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
- 389 **Role of adiponectine on obesity and diabetes type 2**
José Enrique Martínez-Hernández, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Manuel Martínez-Meraz, Itzcóatl Miguel López-Rivera, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Terán, Sofía Lizeth Alcaráz-Estrada



- 397 **Nuevos tratamientos contra la migraña**
Rogelio Domínguez-Moreno, Felipe Vega-Boada, Roger Gaspar Mena-Arceo

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 406 **Las enfermedades mortales de los presidentes de México**
Guillermo Murillo-Godínez
- 425 **Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs**
Ulises Mercado
- 429 **Valoración perioperatoria, escalas de valoración y tecnología de la información y comunicación**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz

CASOS CLÍNICOS

- 435 **Enfermedad de Lyme en la Ciudad de México**
Osvaldo Ivan Guevara-Valmaña, Angélica Martínez-Jiménez, Jesús Guillermo Mendoza-García
- 441 **Embolismo por cristales de colesterol con síndrome de disfunción multiorgánica**
Gustavo Cernadas, Francisco Perosi, Laura Capria, Liliana Campos, Salvador Spina, Nestor Lago, Roberto J Mugnolo
- 448 **Arteritis de Takayasu con espondilitis anquilosante**
Ana Cecilia Montiel-Esparza, Víctor Sosa-Morales, Sergio Roberto Bullón-Alcalá, Mariana Zavaleta-Martínez
- 454 **Hipertensión descontrolada y nódulos en la piel**
Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Cesar Iván Peña-Ruelas
- 460 **Respuesta al tratamiento inmunomodulador como criterio diagnóstico de cirrosis por hepatitis autoinmunitaria en una adulta colombiana**
Laura Camila Cáceres-Delgado, Jesús Andrés Ortiz-Henao, Mayut Delgado-Galeano, Jaime Alberto Gómez-Ayala

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 471 **Los Malditos. Crónica negra desde Puente Grande**
Manuel Ramiro H
- 471 **Los Malditos 2. El último infierno. Más historias negras desde Puente Grande**
Manuel Ramiro H

- 397 **New treatments against migraine**
Rogelio Domínguez-Moreno, Felipe Vega-Boada, Roger Gaspar Mena-Arceo

OPINION ARTICLES

- 406 **The deadly diseases of the presidents of Mexico**
Guillermo Murillo-Godínez
- 425 **Rheumatoid arthritis, autoantibodies, and PAD enzymes**
Ulises Mercado
- 429 **Perioperative assessment, rating scales and information and communication technology**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz

CLINICAL CASES

- 435 **Lyme disease in Mexico City**
Osvaldo Ivan Guevara-Valmaña, Angélica Martínez-Jiménez, Jesús Guillermo Mendoza-García
- 441 **Cholesterol crystal embolism with multiorgan dysfunction syndrome**
Gustavo Cernadas, Francisco Perosi, Laura Capria, Liliana Campos, Salvador Spina, Nestor Lago, Roberto J Mugnolo
- 448 **Takayasu's arteritis with ankylosing spondylitis**
Ana Cecilia Montiel-Esparza, Víctor Sosa-Morales, Sergio Roberto Bullón-Alcalá, Mariana Zavaleta-Martínez
- 454 **Uncontrolled hypertension and skin nodules**
Antonio Felipe Del Río-Prado, Julia Aurora González-López, Cesar Iván Peña-Ruelas
- 460 **Response to immunomodulator treatment as diagnostic criterion of cirrhosis due to autoimmune hepatitis in a Colombian adult**
Laura Camila Cáceres-Delgado, Jesús Andrés Ortiz-Henao, Mayut Delgado-Galeano, Jaime Alberto Gómez-Ayala

THE INTERNIST'S CORNER

- 471 **Los Malditos. Crónica negra desde Puente Grande**
Manuel Ramiro H
- 471 **Los Malditos 2. El último infierno. Más historias negras desde Puente Grande**
Manuel Ramiro H



Italdermol®

Triticum vulgare

El tratamiento ideal en pacientes con úlceras del pie diabético.^{1,2}



El cicatrizante y regenerador tisular elegido por los expertos.

Italmex
P H A R M A

Aviso No. 183300202C5806 SSA.

Referencias: 1.- IPPR No. 153300202C5581 Italdermol® Familia.

2.-Romanelli M, et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing Triticum vulgare for the treatment of venous leg ulcers - a randomized pilot study Drug Desing, Development and Therapy 2015: 9 2787-2792.



El estado actual de la difusión del conocimiento. Una opinión

The current state of the diffusion of knowledge. An opinion.

Manuel Ramiro H

La difusión del conocimiento transcurre por una difícil crisis que se ha venido gestando durante mucho tiempo. Las razones son muy complejas pero, en general, todas confluyen en aspectos económicos.

Las publicaciones científicas periódicas se crearon para difundir los resultados de las investigaciones básicas y clínicas y para que los pares puedan analizarlas y contribuir a divulgarlas. Cuando esto se lleva a cabo los investigadores deciden utilizar el nuevo conocimiento en la búsqueda de más, mejores y nuevos conocimientos. Y es así como se crean círculos virtuosos que, con la generación de conocimiento, consiguen su difusión.

Hasta aquí no hay la posibilidad de emitir ninguna crítica, sobre todo si la revista tiene una rigurosa selección de los escritos a través de una selección cuidadosa, especialmente a través de la revisión por pares.

Los problemas han ido surgiendo, en mi opinión, en dos vertientes. La primera es que los costos de producción de las revistas se han ido incrementando y la posibilidad de que una agrupación patrocinadora de una publicación lo haga por sí misma se ha ido haciendo más difícil. Si bien la publicación en papel es ahora anecdótica, el manejo de las páginas web, la selección de los trabajos a través de revisores de alta calidad ética y técnica, la difusión del material es cada vez más compleja. Todo ello ha hecho que diversas compañías editoriales hayan visto un nicho en las publicaciones científicas y conseguido que éstas tengan la necesidad de pertenecer a alguna de ellas para conseguir el impacto en la difusión, que es un valor intrínseco en ellas. Son muy pocas las revistas que siguen editándose por la organización

Editor de *Medicina Interna de México*.

Correspondencia

Manuel Ramiro H
manuel.ramiroh@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramiro HM. El estado actual de la difusión del conocimiento. Una opinión. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):333-335.

que originalmente las creó; un ejemplo emblemático es el *New England Journal of Medicine*, que cada vez tiene más éxito y no pertenece a ningún sello editorial, como Thomson Reuters o Elsevier; en México tienen representación, aun siendo empresas de menor impacto económico, otras como *Permanyer*. Thomson Reuters es una empresa canadiense de información, no exclusivamente dedicada a la ciencia sino, quizá, con mayor presencia en áreas financieras, fiscales y económicas en general. Sus beneficios son de unos 1800 millones de dólares anuales, pero al adquirir *Web of Science* se convirtió en el ariete de las publicaciones científicas, toda vez que posee el Factor de Impacto, que es lo que clasifica a las revistas, a mayor factor de impacto mayor importancia de la revista. Elsevier es una compañía editorial con sede en los Países Bajos, aunque tiene representación en muchos otros lugares del mundo, es la mayor compañía editorial de libros de medicina y literatura científica, incluye a muchas más revistas que cualquier otra compañía, lleva también un seguimiento muy estricto de las citas que un escrito pueda recibir en cualquier otra revista que su catálogo incluye, es más amplio al ser este número mayor. Creó el factor de impacto SJR basado en los bancos de Scopus-Scimago, que se ha ido convirtiendo en una alternativa del Factor de Impacto, pero que no tiene el mismo valor entre los evaluadores de la ciencia. Su catálogo al incluir el mayor número de títulos la hace una empresa muy poderosa; sin embargo, a últimas fechas ha venido teniendo problemas serios con diferentes universidades y países que consideran los precios de suscripción muy altos. A pesar de ello, sigue siendo todo un emporio editorial. PLOS ONE (originalmente PLoS ONE) es una variedad editorial diferente, los escritos son siempre de libre acceso para el lector, pero la publicación le cuesta al autor. Ha tenido tanto éxito que ahora no sólo tiene la revista original, sino otras muchas de temas específicos (también médicos). Tiene otra variante: el artículo

aparece inmediatamente que es aceptado, lo que lo hace aún más atractivo para los autores. Todas las revistas del grupo tienen un muy alto valor de impacto, aunque originalmente se creó como una alternativa puramente científica, se ha ido convirtiendo en un gigante financiero, toda vez que publica varias decenas de miles de escritos al año. PLOS son las siglas de Public Library of Science.

La otra vertiente que ha conducido al conflicto es que la evaluación de la ciencia se hace solo, o prácticamente solo, con las publicaciones. A mayor número de ellas y evaluando el Factor de Impacto de las revistas en que aparecen, mejores son los resultados de un investigador, grupo de investigadores o instituciones dedicadas a la investigación, por lo que la necesidad de publicar se vuelve imperiosa. Los fondos para investigar, la cohesión del grupo e incluso la situación económica personal de los investigadores dependen de las publicaciones, de su número y la revista en que aparezcan.

El movimiento *Open Access*, si bien ha venido a facilitar la posibilidad para que los lectores puedan leer toda la información escrita en las revistas de esta modalidad, no analiza los costos que su publicación implica. La mayor parte de las revistas inscritas en esta modalidad cobran a los autores por la publicación, lo que significa para cada escrito un presupuesto de varios cientos de dólares, los que, por cierto, no pueden ser incluidos en el presupuesto de la investigación; ni las instituciones ni CONACYT lo permiten, lo que quiere decir que quedan a costa solo del investigador. Muchos de ustedes habrán recibido notas electrónicas de revistas de diversos países que los invitan a publicar, garantizando que el escrito aparecerá en dos o tres días (si es aceptado) y dando facilidades de pago, incluso trasladándolo a seis meses sin intereses. Lo curioso es que se anuncian con un Factor de Impacto alto, ¡nuevas modalidades



de la difusión del conocimiento! Un problema añadido está constituido por el hecho que los investigadores requieren conocer exactamente el número de citas y en qué tipo de revista sucede. Se han creado sistemas manejados por compañías especializadas, muy exactos, pero que tienen un costo de alrededor de mil dólares anuales por investigador, costo que tampoco se permite sea cargado a las investigaciones. Todo esto significa un grave problema que tiene como fondo, fundamentalmente, aspectos económicos en el que las compañías editoriales juegan un papel fundamental.

En México, la cantidad de revistas (sobre todo de medicina) es pequeña o muy pequeña, especialmente si se compara con la de otros países con menos habitantes y desarrollo científico más escaso. Sólo unas cuantas están inscritas en Web of Science y otras varias en Scopus de Elsevier, lo que les acarrea un gran éxito (*Archives of Medical Research* es la revista latinoamericana con mayor factor de impacto, *Annals of Hepatology* ha tenido un desarrollo extraordinario y *Salud Pública de México* mantiene su gran importancia), pero también les acarrea gastos considerables: entre dos y cuatro millones de pesos al año solo por la gestión editorial; lo que no las hace parte del sistema de Open Access, aunque tampoco tienen tarifas para los escritores. Los gastos en todos los casos son cubiertos por las instituciones patrocinadoras de las revistas.

Será muy interesante mantenerse pendiente de la evolución de la difusión del conocimiento y las luchas que el *mercado* plantea, esperando que

los valores primordiales de la ciencia resulten prioritarios.

Medicina Interna de México ha conseguido mantenerse alejada de la problemática, aunque no ha logrado escalar en los índices todo lo que sus autores y lectores merecen. Desde luego, nuestro Colegio no podría patrocinar gastos tan considerables como los mencionados. Desde hace muchos años la revista no significa ningún gasto para el Colegio. Hemos logrado que el índice SJR de Elsevier la considere y, poco a poco, más lentamente que lo que deseáramos, ha ido creciendo dentro de él. Estamos en el sistema Scielo, desde el año pasado ya tenemos registro **doi** para cada uno de los escritos, desde hace muchos años somos de acceso abierto; esperamos que todo ello permita mayor difusión, mayor lectura de su contenido y permita mejor registro dentro de los índices.

Podríamos con ello iniciar una nueva modalidad de publicación inmediata; es decir, en cuanto el artículo fuera aceptado podría aparecer publicado. Esto acarrea mayor dinamismo. Hemos consultado al respecto a varios miembros del Comité Editorial, pero la opinión de cada uno de ustedes, autores y lectores será de gran ayuda para tomar una decisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.lareferencia.info/media/k2/items/cache/e1e1ad60f07c4aa3ccbc2973e9d7007_XL.jpg
2. Research Publication letter@protondot.com
3. Butler D. Investigating journals: The dark side of publishing. The explosion in open-access publishing has fuelled the rise of questionable operators. *Nature* 2013;495(7442).

Nuevo

Ulsicral[®]

SUCRALFATO





Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana

Relation between serum elevation of gamma-glutamyl transpeptidase and increased risk of ischemic stroke in Mexican population.

Jonathan Villanueva-Domínguez,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² Dalila Huerta-Vargas,² Carlos Alberto Lozada-Pérez³

Resumen

ANTECEDENTES: Las concentraciones elevadas de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) se han asociado con el riesgo de enfermedad coronaria isquémica, diabetes mellitus tipo 2 y evento vascular cerebral.

OBJETIVO: Determinar mediante métodos estadísticos estandarizados que la elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa es predictor temprano de evento vascular cerebral en la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio tipo casos y controles, con medición de GGT sérica en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en control y pacientes crónicos con un evento cardiovascular adverso, en este caso, un evento vascular cerebral de tipo isquémico (EVC), efectuado de mayo de 2016 a julio de 2017.

RESULTADOS: Se incluyeron 74 pacientes; los pacientes con EVC tuvieron, en promedio, 17.81 U/L de GGT más que los controles ajustado por edad, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.038$, IC95% 1.04-34.57).

CONCLUSIONES: Las concentraciones de gamma-glutamyl transpeptidasa se correlacionan de manera directamente proporcional con el riesgo cardiovascular, lo que tiene gran importancia debido a que se ha demostrado que sus concentraciones séricas pueden disminuirse con medidas como dieta y ejercicio, por lo que se abre un amplio panorama para posteriores estudios que puedan reafirmar la validez de éste y hacer otros con un enfoque preventivo.

PALABRAS CLAVE: Gamma-glutamyl transpeptidasa; enfermedad coronaria isquémica; diabetes mellitus; evento vascular cerebral; riesgo cardiovascular.

Abstract

BACKGROUND: Elevated levels of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) have been associated with the risk of ischemic heart disease, diabetes mellitus and stroke.

OBJECTIVE: To determine, by means of standardized statistical methods, that the serum elevation of GGT is an early predictor of ischemic stroke in the Mexican population.

MATERIAL AND METHOD: A case-control study was conducted with measurement of serum GGT in patients with chronic-degenerative diseases without cardiovascular events and chronic patients with an adverse cardiovascular event, in this case, an ischemic stroke, done from May 2016 to June 2017.

RESULTS: A total of 74 patients were analyzed; patients with ischemic stroke presented, on average, 17.81 U/L of GGT more than controls adjusted for age, with a statistically significant difference ($p = 0.038$, 95%CI 1.04- 34.57).

CONCLUSIONS: GGT levels correlated directly with cardiovascular risk, which is of great importance, since it has been shown that serum levels can be reduced with measures such as diet and exercise, so that a broad panorama opens up for further studies that can reaffirm the validity of this study and do others with a preventive approach.

KEYWORDS: Gamma-glutamyl transpeptidase; Ischemic heart disease; Diabetes mellitus; Stroke; Cardiovascular risk.

¹ Residente de cuarto año.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

³ Médico adscrito, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 30 de mayo 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Jonathan Villanueva Domínguez
j_villanuevad@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Villanueva-Domínguez J, Huerta-Ramírez S, Huerta-Vargas D, Lozada-Pérez CA. Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):337-343.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2282>

ANTECEDENTES

La gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) sérica comúnmente se utiliza como marcador diagnóstico de disfunción hepática, sobre todo en el contexto del abuso en el consumo de alcohol.¹

La GGT se localiza en la superficie externa de la mayor parte de las células y es responsable del catabolismo de glutatión por hidrólisis de su enlace de gamma-glutamil entre glutamato y cisteína, esta reacción produce fragmentos de cisteinil-glicina, que se introducen al medio intracelular por la acción de dipeptidasas localizadas en las membranas y posteriormente sus productos se utilizan como precursores para la resíntesis de glutatión.¹

Así pues, la GGT media el metabolismo intracelular de glutatión extracelular que es un componente importante de los mecanismos antioxidantes. El glutatión se produce durante los procesos metabólicos normales y desempeña un papel esencial en la protección de las células contra el estrés oxidativo,¹ por lo que podemos afirmar que de acuerdo con la evidencia actual, la GGT puede jugar un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido, además, a que se ha detectado aumento en la actividad de GGT en el interior de las placas ateromatosas a nivel carotídeo y coronario.²

Además, los residuos cisteinil-glicina, derivados de la hidrólisis del glutatión realizada por GGT, se han implicado en la producción de especies reactivas de oxígeno, en una reacción dependiente de hierro y ese sustrato se obtiene de los eritrocitos circulantes.³ También se ha encontrado que esos residuos estimulan la oxidación de lipoproteínas de baja densidad *in vitro*.²

Estos hechos nos proporcionan las bases para sustentar la hipótesis de que la GGT tiene participación directa en los procesos oxidativos, en el

contexto de la aterosclerosis y por ello juega un importante papel fisiopatológico en la aparición de eventos cardiovasculares. Estudios prospectivos han encontrado que las concentraciones séricas de GGT son útiles como predictores de mortalidad cardiovascular o de incidencia de infarto agudo de miocardio, especialmente en pacientes con aterosclerosis coronaria establecida o episodios previos de infarto agudo de miocardio.^{1,4,5}

En el estudio MONICA (*Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases*) se encontró que las concentraciones de GGT sérica al inicio del seguimiento se correlacionaron de manera positiva con la incidencia de eventos coronarios agudos y muerte cardiovascular, en comparación con los sujetos que no tuvieron eventos coronarios.⁵

Otro metanálisis reportó una correlación positiva de las concentraciones séricas de GGT con enfermedad cardiovascular, en hombres y en mujeres, independientemente del consumo de alcohol.^{6,7}

Asimismo, hay estudios basados en la población en los que después de la exclusión del consumo de alcohol se ha demostrado correlación positiva entre las concentraciones más altas de GGT y edad avanzada, sexo masculino, aumento de índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, sedentarismo, hipertensión, taquicardia, hiperglucemia, aumento de colesterol-LDL y disminución de las concentraciones de colesterol-HDL, hipertrigliceridemia, menopausia y el consumo de anticonceptivos orales.⁸⁻¹⁰ En las condiciones que dan lugar a estrés celular, las concentraciones intracelulares de glutatión disminuyen, lo que induce la síntesis de la enzima GGT a fin de mantener las concentraciones preexistentes de glutatión. El aumento del estrés oxidativo eleva la exigencia de glutatión. En presencia de cantidades insuficientes de



glutación, el estrés oxidativo ejerce efectos más nocivos, predisponiendo a eventos cardiovasculares adversos, entre ellos, el evento vascular cerebral.^{11,12}

Independiente del consumo de alcohol y la existencia de una enfermedad, se ha establecido el papel predictivo de la actividad GGT en la aparición de nuevos casos de diabetes, la hipertensión y el accidente cerebrovascular isquémico.¹³⁻¹⁸

De forma adicional, se ha comprobado que la elevación de GGT, en el contexto de evento vascular cerebral isquémico, también es variable de acuerdo con el territorio circulatorio afectado, es mayor cuando se afecta de manera parcial la circulación anterior, con elevación intermedia cuando se afecta la circulación posterior y la elevación es de menor magnitud en el caso de los infartos lacunares.¹⁹

Los puntos de corte para considerar la elevación sérica de GGT factor de riesgo cardiovascular son diferentes (16 U/L en hombres y 9 U/L en mujeres en la mayor parte de los estudios), en comparación con los valores de GGT considerados en el contexto de las hepatopatías (en promedio). No se han realizado estudios para evaluar esta asociación en población mexicana y latina, por lo que existe un gran campo de oportunidad a este respecto. Una vez que se realice este estudio, podrá evaluarse si esa relación se conserva en nuestra población y cómo difiere de los estudios existentes en población asiática, europea y norteamericana.^{20,21}

La GGT es un biomarcador relativamente accesible en la mayor parte de los hospitales y centros clínicos, por lo que una vez que se encuentre validado por las guías clínicas de prevención cardiovascular, podría utilizarse como marcador de tamizaje para valorar el grado de estrés oxidativo o riesgo de eventos cardiovasculares en nuestra población y, de manera adicional,

una vez ocurrido el evento adverso (en este caso particular, evento vascular isquémico) puede afirmarse, de acuerdo con la evidencia disponible hasta este momento, que también tiene valor pronóstico, por lo que el horizonte de este tema es prometedor.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en la población mexicana, atendida en el servicio de Medicina Interna en los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Los objetivos específicos son:

1. Identificar pacientes con evento vascular cerebral isquémico.
2. Establecer la asociación entre elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y la existencia, severidad o ambas de la isquemia cerebral en estos pacientes.
3. Estimar la correlación entre los eventos cerebrales isquémicos y distintos valores de corte de gamma-glutamyl transpeptidasa.
4. Pronosticar la severidad, mortalidad o ambas, de acuerdo con los valores iniciales de gamma-glutamyl transpeptidasa para aprobar su utilidad como marcador pronóstico.
5. Determinar la independencia de la asociación encontrada mediante el ajuste por variables potencialmente de confusión.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio tipo casos y controles que incluyó pacientes de uno y otro sexo, entre 42 a 86 años de edad, que ingresaron con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, corroborado

por tomografía simple-contrastada de cráneo, resonancia magnética simple-contrastada de cráneo (o ambas) al servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco y Hospital General de Tláhuac de mayo de 2016 a julio de 2017, de acuerdo con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión: hombres y mujeres entre 18 y 80 años; diagnóstico de evento vascular cerebral tipo isquémico corroborado por tomografía, resonancia magnética de cráneo o ambas; contar con determinación de gamma-glutamyl transpeptidasa durante las primeras 24 horas de iniciados los síntomas del evento isquémico; escala de Child-Pugh A al ingreso.

Criterios de exclusión: existencia de evento vascular cerebral hemorrágico; ausencia de estudio de imagen que corrobore isquemia cerebral; diagnóstico previo de enfermedad renal crónica KDOQI 5, insuficiencia hepática Child Pugh B o C al ingreso; consumo regular de alcohol (consumo mayor a 50 gramos de alcohol más de 3 días por semana); enfermedad de la vía biliar intra o extrahepática.

Criterios de eliminación: datos insuficientes para el análisis adecuado.

RESULTADOS

Se analizaron 34 pacientes del sexo masculino (55.2%) y 42 del femenino (44.7%) con media de edad de 67.5 ± 10.8 años), peso promedio de 71.8 ± 11.7 kg), talla promedio de 158.3 ± 9.2 cm). Mediciones bioquímicas: colesterol sérico con mediana de 184 mg/dL, colesterol de alta densidad (HDL) con promedio de 34 ± 10.5 mg/dL, triglicéridos con mediana de 152 mg/dL.

Se compararon las concentraciones de gamma-glutamyl transpeptidasa en ambos grupos que,

una vez graficado, arrojó una distribución no normal, por lo que se utilizó U de Mann-Whitney para el análisis estadístico, que reveló que los pacientes con evento vascular cerebral (casos) tuvieron, en promedio, 17.81 U/L de gamma-glutamyl transpeptidasa más que los controles ajustado por edad, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.038$, IC95%: 1.04-34.57). **Figuras 1 a 3**

De acuerdo con nuestro análisis, los pacientes controles tuvieron una concentración mayor de triglicéridos séricos en comparación con los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$). **Figura 4**

DISCUSIÓN

De acuerdo con el estudio realizado y los resultados obtenidos, pudimos corroborar que las concentraciones de gamma-glutamyl transpeptidasa son mayores en los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico, en comparación con pacientes con antecedentes crónico-degenerativos sin eventos cardiovasculares, con diferencia estadísticamente significativa, lo que coincide con los antecedentes teóricos presentados en este trabajo.

Sin embargo, es importante dar por sentado las limitaciones de este estudio: debido a que hay otras causas de elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa (etilismo, daño hepático previo, lesión de las vías biliares intra o extrahepáticas), es importante dar el peso adecuado de este biomarcador adaptándolo siempre a las situaciones particulares de cada paciente, así como su contexto clínico. Hicimos nuestro mayor esfuerzo para minimizar esos factores de confusión por medio de los criterios de exclusión.

Sin lugar a dudas la gamma-glutamyl transpeptidasa sérica es una herramienta útil como

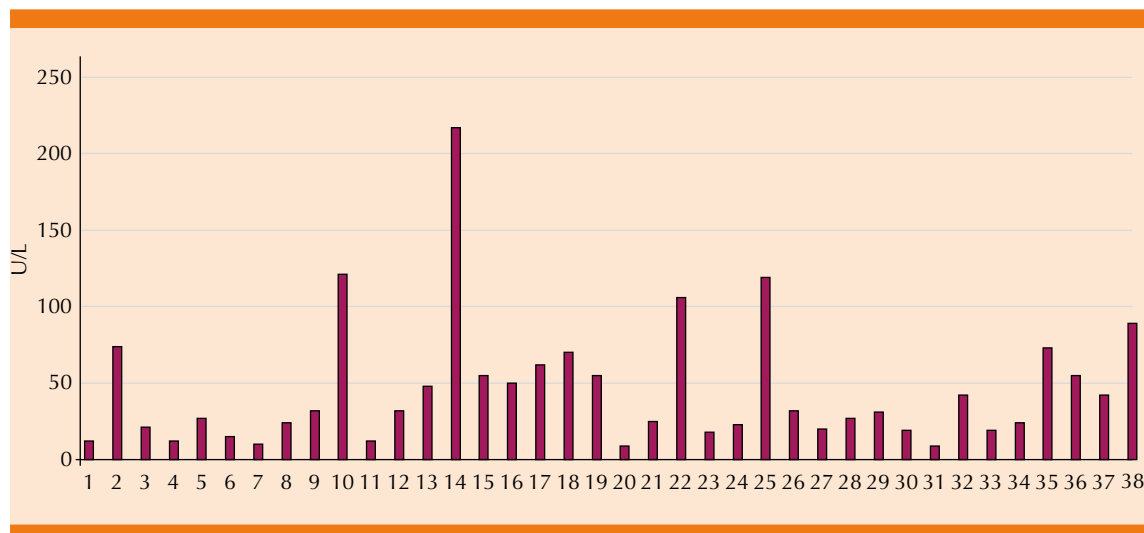


Figura 1. Concentración sérica de gamma-glutamil transpeptidasa en pacientes con evento vascular cerebral isquémico.

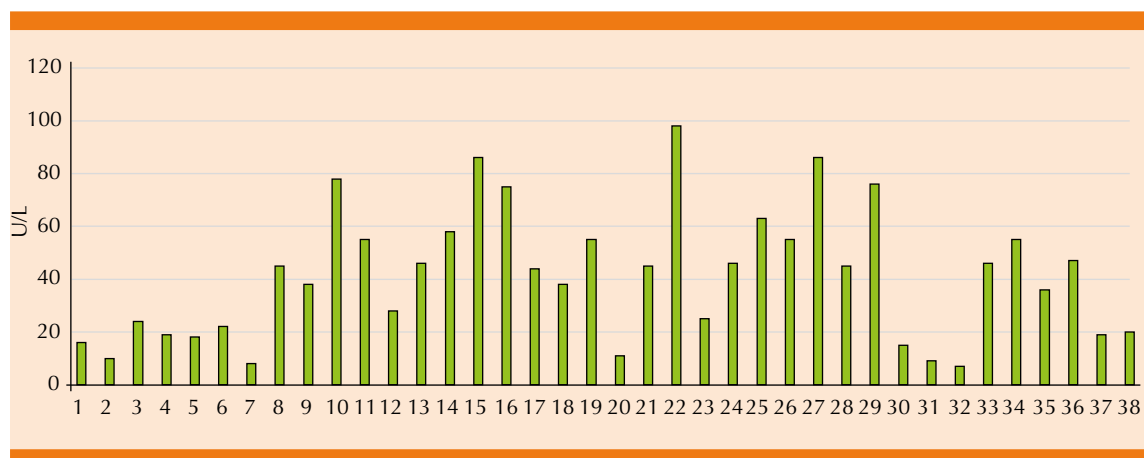


Figura 2. Concentración sérica de gamma-glutamil transpeptidasa en pacientes controles.

marcador indirecto de daño oxidativo y su importancia ha ido en incremento en los últimos años y, como prueba de ello, se pueden enunciar los múltiples trabajos e investigaciones publicados sobre el tema en países como Suecia, Finlandia, China e Inglaterra.

Algo valioso de esta investigación es que no se contaba con estudios clínicos realizados en

México (o en Latinoamérica) para evaluar la asociación de la elevación de gamma-glutamil transpeptidasa sérica con evento vascular cerebral en la población general, por lo que los miembros de este trabajo esperamos que nuestro estudio sea un parteaguas a este respecto, ya que la gamma-glutamil transpeptidasa es un biomarcador barato, accesible en la mayor parte de las unidades médicas de segundo y tercer nivel, así

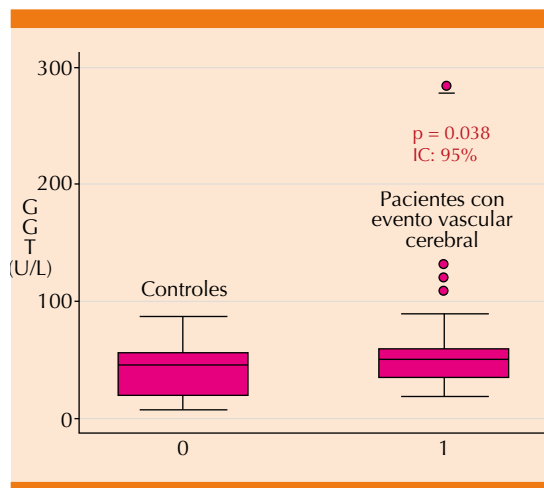


Figura 3. Análisis entre la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) en casos y controles. Como se observa, en los pacientes con evento vascular cerebral, la GGT muestra concentraciones mayores con diferencia estadísticamente significativa.

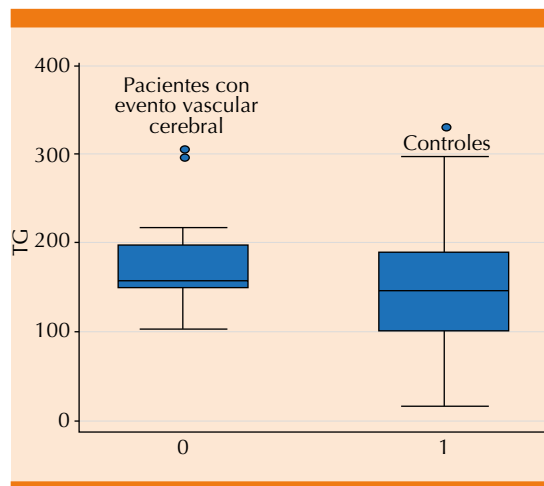


Figura 4. Contrario a lo que pudiera esperarse, en nuestro universo de estudio, los pacientes con evento vascular cerebral tuvieron menores concentraciones de triglicéridos séricos en comparación con los controles.

como con una metodología de medición sencilla y con resultados rápidos una vez que se solicita la prueba.

La perspectiva es realizar mediciones de gamma-glutamyl transpeptidasa en población general para verificar si su aumento guarda relación con otras afecciones ya conocidas de riesgo cardiovascular, como la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes hereditarios de eventos cardiovasculares, la dislipidemia, la hiperuricemia, entre otros, por lo que alentamos el desarrollo de protocolos de investigación con este enfoque.

Algo curioso de nuestro estudio es que, contrario a lo que pudiera esperarse, los pacientes con evento vascular cerebral tipo isquémico tuvieron concentraciones de triglicéridos menores que los pacientes controles, algunos de estos pacientes consumían estatinas y fibratos, por lo que sería interesante estudiar si las concentraciones de lípidos modificados farmacológicamente ejercen alguna influencia negativa en el endotelio y, en consecuencia, en la aparición de eventos isquémicos agudos (cardíacos o cerebrales).

REFERENCIAS

- Whitfield JB. Gamma-glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263-355.
- Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, et al. Gamma-glutamyl-transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation: A potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999;47:151-60.
- Dominici S, Valentini M, Maellaro E, et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: The role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H₂O₂ production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med* 1999;27:623-35.
- Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, et al. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000;247:449-56.
- Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H, et al. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006 Dec;189(2):297-302.
- Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: Analysis of the British Women's Heart and Health



- Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2729-2735.
7. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. Gamma-glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis* 2007;194:498-504.
 8. Imano SH, Ohira T, et al. γ -glutamyltranspeptidase and incident stroke among Japanese men and women: the circulatory risk in communities study (CIRCS). *Stroke* 2010;41(2):385-388.
 9. Yuanying Li, Hiroyasu Iso, Renzhe Cui, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and mortality due to Cardiovascular disease in Japanese men and women. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:000-000.
 10. Kim DJ, Noh JJ, Cho NH, et al. Serum γ -glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabetic Medicine* 2005;22(9):1134-1140.
 11. Lee D, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research* 2004;38(6):535-539.
 12. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006;189(1):198-205.
 13. Ikai E, Honda R, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: A possible pathogenetic role of fatty liver in obesity-related hypertension. *J Human Hypertension* 1994;8(2):95-100.
 14. Jousilathi P, Vartiainen E, Alho H, Poikolainen K, Sillanaukee P. Opposite association of carbohydrate deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase with prevalent coronary heart disease. *Arch Internal Med* 2002;162(7):295-301.
 15. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(5):732-737.
 16. Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tatara K. Serum γ -glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *J Int Med* 2003;254(3):287-295.
 17. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, et al. γ -glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112(14):2130-2137.
 18. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, et al. γ -glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 2003;49(8):1358-1366.
 19. Gurbuzer N, Gozke E, Basturk ZA. Gamma-glutamyl transferase levels in patients with acute ischemic stroke. *Cardiovasc Psychiatr Neurol* 2014, Article ID 170626.
 20. D'Ambrosio D, Gargiulo G, Della-Morte D, et al. Gamma-glutamyltransferase predicts functional impairment in elderly adults after ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(6):1040-1041.
 21. Korantzopoulos P, Tzimas P, Kalantzi K, et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase and acute ischemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Arch Med Res* 2009;40(7):582-589.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex
P H A R M A

neocholal-s

Silybum marianum

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex
P H A R M A



Artropatía relacionada con hepatitis C

Hepatitis C-related arthropathy.

Ulises Mercado

Resumen

OBJETIVO: Reportar una serie de casos de artropatía relacionada con hepatitis C.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo en el que de enero de 2015 a diciembre de 2017 se incluyeron pacientes con infección crónica por VHC y artropatía referidos a la consulta de reumatología. Se examinaron de manera retrospectiva factores de riesgo, factor reumatoide (FR), anticuerpo contra péptido cíclico citrulinado (anti-PCC), anticuerpos contra VHC, genotipo viral y enzimas. También se determinó la subclase de artropatía, existencia de erosiones y tratamiento. Se excluyeron los pacientes infectados con VHB.

RESULTADOS: Se incluyeron 31 pacientes. Los factores de riesgo de infección por VHC se identificaron solamente en 28 casos, que incluyen transfusión sanguínea antes de 1992 (n = 12) o abuso de drogas intravenosas (n = 16). En seis casos coexistieron artritis reumatoide y VHC; todos fueron seropositivos a factor reumatoide y anti-PCC y tres casos mostraron erosiones. Nueve casos tuvieron poliartritis simétrica u oligoartritis no erosiva que semejaba artritis reumatoide y 16 casos tuvieron artralgiás simples. En total, el factor reumatoide fue positivo en 77% y las enzimas estuvieron altas en seis casos. La combinación de sulfasalazina, cloroquina y prednisona a dosis bajas y antiinflamatorios fue comúnmente indicada.

CONCLUSIÓN: Los pacientes con infección por VHC pueden padecer artralgiás-artritis. El tipo de artropatía debe diferenciarse por la hepatotoxicidad de los fármacos modificadores de enfermedad. El anti-PCC es útil para distinguir artropatía relacionada con hepatitis C de artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVE: Artralgia; artritis; VHC; factor reumatoide.

Abstract

OBJECTIVE: To report a case series of HCV-related arthropathy.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done from January 2015 to December 2017 with patients with chronic HCV infection and arthropathy referred to our rheumatology clinic. All the patients were retrospectively reviewed. Risk factors for HCV infection including blood transfusion or intravenous drug abuse, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), anti-HCV (ELISA), viral genotype, and enzymes levels were examined. The clinical presentation of joint involvement, erosions, and type of treatment were also studied. Patients seropositive to HBV were excluded.

RESULTS: There were included 31 patients. Risk factors were identified in only 28 cases, including blood transfusion (12) before 1992 and intravenous drug abuse (16). Rheumatoid arthritis coexisting with hepatitis C was found in 6 cases; all of these had anti-CCP, RF and erosions in 3. Nine patients gave a history of mild, symmetric polyarthrititis or oligoarthritis no-erosive resembling classic rheumatoid arthritis. Sixteen patients presented polyarthralgias. In total, RF was present in 77% out of 31 patients. Elevated enzymes were seen in 6 cases. Sulphasalazine, chloroquine, low dose prednisone and NSAIDs were commonly prescribed.

CONCLUSION: The patients with HCV infection can present arthralgias/arthritis. The type of arthropathy must be differentiated due to the hepatotoxicity of disease modifying drugs. Anti-PCC antibody is useful for distinguishing HCV-related arthropathy from rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: Arthralgia; Arthritis; HCV; Rheumatoid factor.

Hospital General Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 30 de mayo 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Ulises Mercado
Abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U. Artropatía relacionada con hepatitis C. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):344-348.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2283>



ANTECEDENTES

Después de un largo y sinuoso camino (1982-1989) se logró identificar el virus de hepatitis C (VHC) como causa de hepatitis crónica y sistémica.^{1,2} Sin embargo, la infección por VHC frecuentemente se vincula con manifestaciones extrahepáticas, como trastornos linfoproliferativos de células B, fenómenos autoinmunitarios, artropatía, vasculitis, glomerulonefritis y síndrome sicca, entre otros.^{3,4}

Las artralgiyas se han observado en 9% y la artritis en 4% de 90 sujetos con hepatitis C.⁵ En otro estudio que incluyó 1614 pacientes infectados con VHC las artralgiyas se manifestaron en 23%.^{6,7} Estos resultados varían de acuerdo con las zonas geográficas. La artritis en sujetos con VHC puede manifestarse al menos en tres formas: 1) poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas con erosiones articulares y seropositividad a anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) concomitante con VHC; 2) poliartritis simétrica leve no erosiva con o sin crioglobulinas que semeja artritis reumatoide y 3) oligoartritis de articulaciones grandes.

La distinción entre artropatía por hepatitis C y artritis reumatoide verdadera puede ser difícil en etapa temprana. El factor reumatoide (FR) se ha reportado entre 50 y 85% de los casos,⁸ pero no es un marcador confiable. Sin embargo, la existencia de nódulos subcutáneos, erosiones articulares y anti-PCC ayuda a diferenciar artropatía por hepatitis C de artritis reumatoide verdadera.⁹ En esta serie de casos se describen los pacientes referidos para evaluación de artralgiyas-artritis y factor reumatoide positivo en sujetos con infección por VHC.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que de enero de 2015 a diciembre de 2017 se evaluaron pacientes

con infección por hepatitis C y artropatía. Se recabaron la edad, el sexo, los factores de riesgo (transfusión de sangre antes de 1992 y abuso de drogas intravenosas), tipo de artropatía, serología, genotipo viral, anti-VHC, concentraciones de enzimas, existencia de erosiones articulares y tratamiento recibido. El factor reumatoide se determinó por aglutinación de látex ($n \geq 1:80$) o en unidades internacionales ($n \geq 16$ UI/mL). El anti-PCC se analizó por ELISA (< 5.0 U/mL). Los anticuerpos contra VHC se determinaron por ELISA: ARN viral y genotipo por RT-RCP. No se determinaron crioglobulinas.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 pacientes, 14 mujeres y 17 hombres. La edad promedio fue de 53 años. Seis pacientes tuvieron artritis reumatoide clásica concomitante con hepatitis C (**Cuadro 1**). Todos tenían anti-PCC y factor reumatoide positivos; tres de ellos también tenían erosiones articulares y uno enzimas elevadas. El paciente 2 había recibido metotrexato durante 8 años antes de establecer el diagnóstico de infección por VHC por una transfusión de sangre en 1982. Las enzimas se encontraron normales. En el **Cuadro 2** se muestran 9 pacientes con poliartritis simétrica u oligoartritis no erosiva que simula artritis reumatoide leve. El paciente 3 estaba recibiendo metotrexato, pero durante un tamizaje se encontró VHC positivo y la historia clínica reveló transfusión sanguínea. La determinación de anti-PCC resultó negativa en 6/9 y las enzimas estuvieron elevadas en 3. De los 16 sujetos con artralgiyas (**Cuadro 3**), el factor reumatoide fue positivo en 11 y el anti-PCC resultó negativo en 12 casos. Ninguno de los 31 pacientes recibió INF o biológicos.

DISCUSIÓN

El VHC es linfotrópico y hepatotrópico. La estimulación crónica del sistema inmunitario por las proteínas virales es responsable de la producción

Cuadro 1. Pacientes con artritis reumatoide concomitante con hepatitis C

Paciente	Edad/sexo	Factor de riesgo	*FR IgM	Anti-PCC < 5.0 U/mL	Genotipo viral	Enzimas	Erosiones	Tratamiento
1	78/F	Transfusión	128	23.3	1a	Normales	Sí	S + C + P
2	53/F	Transfusión	42	500	3	Normales	Sí	MTX
3	48/F	Transfusión	128	563	2	Normales	No	S + C + P
4	45/M	Drogas IV	64	11.5	3a	Normales	Sí	S + C + P
5	57/M	Drogas IV	640	71.4	3	Elevadas	No	S + C + P
6	55/M	Drogas IV	16	8.1	1b	Normales	No	S + C + P

S: sulfasalazina; C: cloroquina; P: prednisona; M: metotrexato.
FR IgM $\geq 1:80$; \geq U/mL.

Cuadro 2. Pacientes con artropatía que simula artritis reumatoide asociada con hepatitis

Paciente	Edad/sexo	Factor de riesgo	FR IgM	Anti-PCC < 5.0 U/mL	Genotipo viral	Enzimas	Erosiones	Tratamiento inicial
1	60/F	Tranfusión	320	1	2	Normales	No	C + P
2	75/M	Transfusión	16	2.3	2	Normales	No	S + C + P
3	51/F	Transfusión	160	1	1a	Normales	No	MTX
4	61/F	Transfusión	8	ND	Anti-VHC	Elevadas	No	C + P
5	55/M	Drogas IV	1824	3	1a	Elevadas	No	S + C + P
6*	50/M	Drogas IV	640	1	1b	Elevadas	No	S + C + P
7	60/M	Drogas IV	640	ND	2b	Normales	No	C + P
8	50/M	Drogas IV	320	ND	Anti-VHC	Normales	No	C + P
9*	34/M	Drogas IV	8	1.3	1a	Normales	No	C + P

* Oligoartritis; ND: no determinados.

de autoanticuerpos no órgano-específicos, como factor reumatoide, AAN, inmunocomplejos y crioglobulinas. La existencia de anti-PCC es un marcador sumamente específico de factor reumatoide y está relacionado con alelos HLA-DRB1 con epítipo compartido. Debido a la estrecha relación entre HLA-DRB1 y producción de anti-PCC, puede inferirse que los seis pacientes con anti-PCC positivo realmente son casos de artritis reumatoide concomitante con VHC. Si el VHC pudo inducir artritis reumatoide en algunos de estos casos, es difícil de determinar. Un estudio realizado en Taiwán reportó un riesgo

significativamente mayor de artritis reumatoide en sujetos con infección crónica por VHC.¹⁰ No es muy claro cómo la infección por VHC causa artritis. Se postulan tres mecanismos: invasión directa de la membrana sinovial, respuesta autoinmunitaria del virus en la membrana sinovial y el depósito de inmunocomplejos o crioglobulinas.¹¹

En la actualidad no existen guías para el tratamiento de artritis-artralgias en presencia de VHC. El tratamiento con INF puede inducir o agravar autoinmunidad subyacente. Los AINEs están

**Cuadro 3.** Pacientes con artralgiás concomitantes con hepatitis C

Paciente	Edad/sexo	Factor de riesgo	FR IgM	Anti-PCC < 5.0 U/mL	Genotipo viral	Enzimas	Erosiones	Tratamiento inicial
1	48/F	Transfusión	64	3	1a	Normales	No	AINEs
2	50/F	Transfusión	32	1	1b	Normales	No	AINEs
3	50/F	Transfusión	160	ND	Anti-VHC	Elevadas	No	A
4	57/F	Transfusión	32	1.4	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
5	50/M	Transfusión	256	1	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
6	52/F	¿?	64	1	1b	Normales	No	AINEs
7	49/F	¿?	16	1	1a,1b	Normales	No	AINEs
8	60/F	¿?	160	ND	Anti-VHC	Elevadas	No	A
9	28/F	Drogas IV	32	2	1a	Normales	No	AINEs
10	53/M	Drogas IV	128	3.2	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
11	60/M	Drogas IV	32	3	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
12	62/M	Drogas IV	8	1.4	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
13	44/M	Drogas IV	8	3	1b	Normales	No	AINEs
14	56/M	Drogas IV	8	ND	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
15	31/M	Drogas IV	8	1.3	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
16	52/M	Drogas IV	8	ND	1b	Normales	No	AINEs

A: analgésicos; AINEs: antiinflamatorios no esteroides.

contraindicados en hepatopatía avanzada o descompensada. Los corticoesteroides a dosis bajas se han prescrito sin efectos adversos. Las dosis altas pueden aumentar el ARN viral. El metotrexato se ha prescrito con vigilancia cercana, pero es mejor evitarlo. En dos de nuestros pacientes se prescribió este fármaco sin elevación de enzimas, pero preferimos retirarlo del esquema. Los biológicos anti-FNT se han administrado con vigilancia cercana debido a que producen transaminitis.¹²

Entre las limitaciones de este estudio están el diseño retrospectivo y la ausencia de análisis de crioglobulinas. Sin embargo, en la evaluación no se detectaron lesiones cutáneas, vasculares, neuropatía o enfermedad renal.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones extrahepáticas articulares son comunes en pacientes con infección crónica

por VHC. La artritis simétrica por artritis reumatoide verdadera temprana puede confundirse con artropatía viral. La diferenciación es muy importante debido a la hepatotoxicidad de los fármacos modificadores de enfermedad. Deben utilizarse marcadores altamente específicos, como anti-PCC y no factor reumatoide para distinguir infección por VHC de artritis reumatoide. Además, la historia clínica debe incluir factores de riesgo, existencia de nódulos subcutáneos y erosiones articulares.

REFERENCIAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
2. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939-948.
3. Cacoub P, Comarmand C, Domont F, Saveny L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:3-14.

4. Cacoub P, Comarmond C, Desbois AC, Saadoun D. Rheumatologic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2017;21:455-464.
5. Buskila D, Shnaider A, Neuman L et al. Muskuloskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:107-13.
6. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multi-department virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
7. Sarazin J, Schiopu E, Namas R. Case series: monoarticular rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol* 2017;4:264-7.
8. Borman M, Swain MG. Hepatitis C virus treatment complicated by rheumatoid arthritis. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:774-78.
9. Palazzi C, Olivieri I, Cacciatori P, Pennesse E, D'Amico E. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:2-6.
10. Su F-H, Wu C-S, Sung F-C, Chang S-N, Sul C-T, Shieh Y-H et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS ONE* 2014;9(11):1-16.
11. Sayiner ZA, Haque U, Malik MU, Gurakar A. Hepatitis C virus infection and its rheumatologic implications. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:287-292.
12. Kwon HM, Shin K, Moon JY, Lee Shin-Seok, Chung WT, Lee J, et al. Transaminase changes in Korean rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis C after biologic therapy. *J Rheum Dis* 2018;25:108-115.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

Lurmivi

Simple, seguro y eficaz



Triple combinación
a base de:

Fluconazol + Tinidazol + Clindamicina

Para infecciones cérvico-vaginales mixtas.

2 tabletas cada 12 h, UN SOLO DÍA.

Senosiain®

Revisar IPP:



NO. DE ENTRADA: 173300202C0216

Itra®

Ciproflox

Difusión matricial controlada



Primera opción en infecciones de vías urinarias, no complicadas y complicadas.



Ciproflox DM
500 mg ó 1 gr
Sólo se administra:



Con el respaldo de la marca más prescrita, sinónimo de eficacia y seguridad.

Senosiain®

Revisar IPP:



NÚMERO DE ENTRADA: 133300202C6828

ALTIA®



El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza

The neutrophil/lymphocyte index as a predictor of morbidity and mortality in pneumonia due to influenza.

Laura Elena Zamora-Cervantes,¹ José Juan Lozano-Nuevo,² Daniel R Benítez-Maldonado,⁴ Inés López-Isas,⁵ Elizabeth Mendoza-Portillo,⁶ Alberto Francisco Rubio-Guerra,³ Nayeli Xendali Arista-Olvera,¹ Daniela Hernández-Isas,¹ María Leslye Ramírez-Villa,¹ César Sánchez-González¹

Resumen

OBJETIVO: Demostrar si el índice neutrófilo/linfocito predice la mortalidad en pacientes con neumonía tipo influenza.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo que incluyó pacientes con neumonía por influenza que padecieron neumonía aguda grave de 2009 a 2017. Se calculó APACHE II, SMART COP y el índice neutrófilo/linfocito (INL). Se determinó supervivencia mediante Kaplan y Meier, para la asociación entre INL y mortalidad, APACHE II, SMART COP y comorbilidades se usó χ^2 y razón de momios (RM), así como correlación entre APACHE II, SMART COP e INL.

RESULTADOS: Se incluyeron 69 pacientes. La RM entre el INL y la mortalidad fue de 0.174 ($p = 0.533$; IC95% 0.274 a 2.08). Hubo asociación significativa entre el INL y componentes del síndrome metabólico en pacientes vivos. No hubo diferencia en la supervivencia entre INL mayor o menor de 7. Correlación positiva entre APACHE II e INL de 0.4295 ($p = 0.0002$; IC95% 0.00 a 0.063).

CONCLUSIONES: Existe asociación entre el INL y el síndrome metabólico en pacientes vivos, así como correlación positiva con APACHE II. No hay asociación entre el INL y mortalidad. El punto de corte del INL se desplazó cuatro puntos comparado con otras poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Neutrófilos; linfocitos; influenza; neumonía; síndrome metabólico; APACHE II.

Abstract

OBJECTIVE: To demonstrate if neutrophil/lymphocyte index predicts mortality in patients with influenza-like pneumonia.

MATERIAL AND METHOD: A case-control, observational, analytical, cross-sectional, retrospective and retrolective study with patients with influenza like pneumonia who developed severe acute pneumonia from 2009 to 2017. APACHE II, SMART COP and neutrophil lymphocyte index (INL) were calculated. Survival was determined by Kaplan and Meier, for the association between INL and mortality, APACHE II, SMART COP and comorbidities was used χ^2 and odds ratio (OR), as well as correlation between APACHE II, SMART COP and INL.

RESULTS: There were included 69 patients. OR between the INL and mortality was of 0.174 ($p = 0.533$, IC95% 0.274-2.08). There was significant association between INL and components of the metabolic syndrome in living patients. There was no difference in survival between INL greater or less than 7. Positive correlation between APACHE II and INL of 0.4295 ($p = 0.0002$, IC95% 0.00 to 0.063).

CONCLUSIONS: There is an association between INL and metabolic syndrome in living patients, as well as a positive correlation with APACHE II. There is no association between INL and mortality. The cutoff point of the INL shifted 4 points compared to other populations.

KEYWORDS: Neutrophil; Lymphocyte; Influenza; Pneumonia; Metabolic syndrome; APACHE II.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito al servicio de Cardiología.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

⁵ Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Enrique Cabrera, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

⁶ Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Rubén Leñero, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 7 de junio 2018

Aceptado: 9 de diciembre 2018

Correspondencia

Laura Elena Zamora Cervantes
lolenn24@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Zamora-Cervantes LE, Lozano-Nuevo JJ, Benítez-Maldonado DR, López-Isas I y col. El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):349-354. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2306>

ANTECEDENTES

El conocimiento de la respuesta inmunológica y molecular durante la sepsis ha progresado desde el modelo inicial de hiperinflamación creado entre 1980 y 1990. En 2014 Gómez y su grupo demostraron que el proceso de respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta compensatoria antiinflamatoria son interdependientes en el curso de la sepsis,¹ tal como se menciona en la nueva definición de sepsis: respuesta anómala de la homeostasia con disfunción orgánica a consecuencia de factores de un patógeno y del hospedero,² eliminándose el criterio de respuesta inflamatoria sistémica con un solo componente.

Ante una respuesta inflamatoria descontrolada en conjunto con respuesta antiinflamatoria, se ha propuesto el índice neutrófilo/linfocito como marcador de diferentes padecimientos, iniciado a finales del siglo pasado como predictor en apendicitis³ y retomado a inicio de este siglo para predecir la respuesta a tratamiento y mortalidad de pacientes con cáncer (principalmente colorrectal, de páncreas, renal y mesotelioma).⁴ También se ha propuesto como marcador inflamatorio para el pronóstico de enfermedades cardiovasculares debido a su relación con diabetes, resistencia a insulina evaluada mediante HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insuline resistence*), hipertensión arterial, hiperlipidemia y disfunción endotelial mediante cociente albúmina/creatinina urinaria.^{5,6} Por ello se ha tomado como marcador de sepsis y se ha encontrado que éste se incrementa en bacteriemia y que predice no sólo mortalidad con mayor sensibilidad y especificidad que otros marcadores, como la cuenta total de leucocitos o neutrófilos, sino la bacteriemia previa a su confirmación.⁷ Sin embargo, aún no se ha determinado un punto de corte para población mexicana, ni asociación con neumonía.

Se consideraba que la neumonía viral era menos severa comparada con las bacterianas; sin

embargo, posterior a la pandemia de 2009 de influenza A H1N1 el paradigma cambió porque la mayoría de estos pacientes progresaron a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) que fue la causa más común de muerte.⁸ El virus de influenza A pertenece a la familia de *Orthomyxoviridae*, conformado por proteína polimerasa (PB1), proteína polimerasa B2 (PB2), proteína polimerasa A (PA), hemaglutinina (HA), proteína de la nucleocápside (NP), 9 subgrupos neuraminidasa (NA), proteína matriz (M1, M2) y proteínas no estructurales NS1 que favorecen la replicación viral antes de ser detectado por el sistema inmunológico y evita la liberación de citocinas proinflamatorias, la proteína NS2 acelera la producción viral debido a que participa en el transporte de las moléculas virales recién sintetizadas,⁹ y los antígenos internos (proteínas M1 y NP).

Se transmite a través de gotas de saliva, al ser inhaladas depositan un inóculo en el epitelio de las vías respiratorias, comenzando a replicarse y diseminarse. Una vez instaurada la infección, causa la descamación de las células ciliadas y las secretoras de moco, la multiplicación viral lleva a la lisis de estas células con la liberación de antígenos que inician una respuesta inflamatoria y favorecen la colonización de bacterias, como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* que pueden producir neumonía.

Debido a la evolución de la neumonía por el virus de influenza A hacia la gravedad y SIRA, la tasa de complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad elevada, su identificación temprana es trascendente para iniciar el tratamiento oportuno. Ya están aprobadas escalas de valoración de severidad para todo paciente con neumonía por parte de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax, tales son el PSI (índice de severidad en neumonía), CURB 65, SMART COP o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). Sin embargo, para



el cálculo de ellas se utilizan diversas variables, incluidos datos analíticos y radiológicos, por lo que es preciso identificar un marcador accesible y económico. Esta investigación intenta demostrar la relevancia del índice neutrófilo/linfocito como marcador de morbilidad y mortalidad en los pacientes con este tipo de neumonía.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo, previamente autorizado por el comité de ética con número de registro de 2080101616, en el que se recolectaron pacientes con neumonía por influenza que padecieron neumonía aguda grave, pertenecientes al Hospital General Ticomán y Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México en el periodo comprendido de 2009 a 2017. Cada paciente tenía confirmada la neumonía por virus de influenza mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). A todos los pacientes se les calculó escala de APACHE II, SMART COP e INL, se determinaron los días de estancia hospitalaria, desenlace durante hospitalización (muerte/vivo), así como las comorbilidades en cada paciente.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de uno y otro género, mayores de 18 años; pacientes que tuvieron neumonía aguda grave por virus de influenza; estudios de laboratorio requeridos para el INL. El criterio de no inclusión fue tener PCR negativa. El criterio de exclusión fue tener datos insuficientes.

Cálculo de tamaño de muestra

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p(1-p) (r+1)}{(d)^2 r} \quad n = \approx 52 \text{ pacientes}$$

Donde:

$\alpha = 0.05$

$Z\alpha = 1.96$

$Z\beta = 0.20$

d (valor no nulo de las diferencias en proporciones) = 0.2 (20%)

p (promedio ponderado entre proporción de casos y controles expuestos) = 16%

r (razón entre el número de controles y el caso) = 1

Análisis estadístico

Se determinó supervivencia mediante Kaplan y Meier, se utilizó estadística univariada para determinar la asociación entre el INL mayor o menor a 7 con la mortalidad, ésta con valor de APACHE II, SMART COP, requerimiento de ventilación mecánica y comorbilidades mediante χ^2 para las variables cualitativas nominales y U de Mann-Whitney para las cualitativas ordinales. Por medio de coeficiente de correlación de Spearman se estimó la correlación entre APACHE II, SMART COP y el INL. La asociación también se evaluó por medio de razón de momios. Todos los cálculos se realizaron manualmente y se corroboraron por medio del paquete estadístico SPSS edición 20 en español. Un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo con poder estadístico $(1-\beta)$ de 80%.

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes, con distribución no normal (curtosis de 13.884, asimetría de 3.64), con mediana de edad de 38 ± 14.8 años, de los que 45.5% eran mujeres. La población se dividió de acuerdo con el INL menor o mayor de 7, que corresponde a la mediana obtenida, sin diferencia estadística en edad y sexo (**Cuadro 1**).

En promedio 34.7% ($n = 26$) de los pacientes fallecieron. Se calculó el APACHE II, donde 14 pacientes (20.3%) resultaron con riesgo de mortalidad bajo, 22 (31.9%) con riesgo moderado, 11 (15.9%) con riesgo alto y uno (1.4%) muy alto, con promedio de 14.22 ± 6.89 . El SMART

Cuadro 1. Tabla demográfica

Variable	INL < 7, n = 35 (%)	IC95%	INL > 7, n = 34 (%)	IC95%	p
Mujer, n (%)	15 (42.9)		18 (53.9)		0.4
Hombre, n (%)	20 (57.1)		16 (47.1)		0.4
Edad (años)	38 ± 14.8	37.6-44.7	37 ± 14.4	19-89	0.5205
INL*	3 ± 1.67	1.18-6.85	13.5 ± 13	7-75	

INL: índice neutrófilo linfocito; IC95%: intervalo de confianza a 95%.

COP resultó con 17 pacientes para riesgo de asistencia mecánica o vasopresores bajo (24.6%), 21 con moderado (30.4%), 24 con alto (34.8%) y 7 con riesgo muy alto (10.1%), con promedio de 4.18 ± 2.02.

La supervivencia en pacientes con INL mayor de 7 fue de siete días (IC95% 3.62 a 10.37) y para aquéllos con INL menor de 7, de 10 días (IC95 5.5 a 14.48) con p = 0.212 (**Figura 1**).

Se determinó la asociación mediante χ^2 entre las diferentes comorbilidades y la elevación del

INL, en los pacientes con obesidad se obtuvo 0.37 (p = 0.7952, IC95 0.68 a 0.88), con diabetes 0.96 (p = 0.0025, IC95% 0.00 a 0.052), con hipertensión arterial sistémica 0.97 (p = 0.0014, IC95% 0.00 a 0.052), con enfermedad cardiovascular de 0.976 (p = 0.0009, IC95% 0.00 a 0.52) y tabaquismo 0.78 (p = 0.078, IC95% 0.02 a 0.16). **Cuadro 2**

Se realizó coeficiente de correlación de Spearman entre la escala de APACHE II con el INL, se encontró Rho de Spearman de 0.4295, con p = 0.0002 e IC95% 0.00 a 0.063 (**Figura 2**).

Para comparar la mortalidad con la elevación del INL se realizó RM y no se encontró asociación significativa con valor de 0.174 (p = 0.533, IC95% 0.274 a 2.0). Hubo asociación significativa con la elevación del INL y componentes del síndrome metabólico en pacientes vivos pero al determinar RM para mortalidad, el valor fue

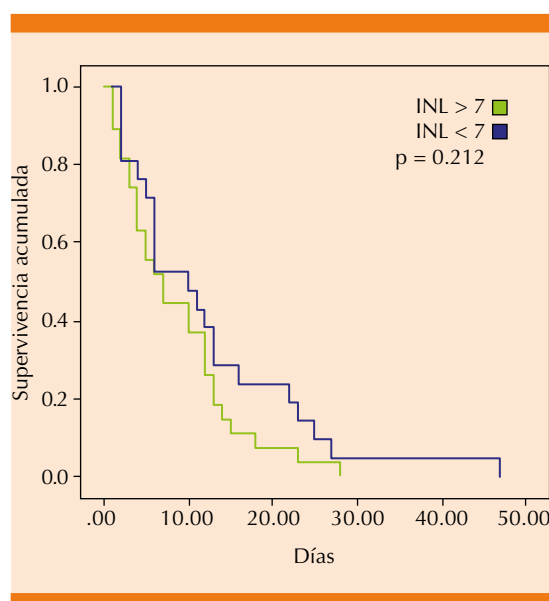


Figura 1. Supervivencia de acuerdo con el índice neutrófilo/linfocito (INL).

Cuadro 2. Asociación entre síndrome metabólico y aumento del índice neutrófilo/linfocito

Comorbilidad	χ^2	p	IC95%
Obesidad	0.37	0.7952	0.68-0.88
Diabetes	0.96	0.0025	0.00-0.052
Hipertensión arterial	0.97	0.0014	0.00-0.052
Enfermedad cardiovascular	0.97	0.0009	0.00-0.052
Tabaquismo	0.78	0.078	0.02-0.16

IC95%: intervalo de confianza a 95%.

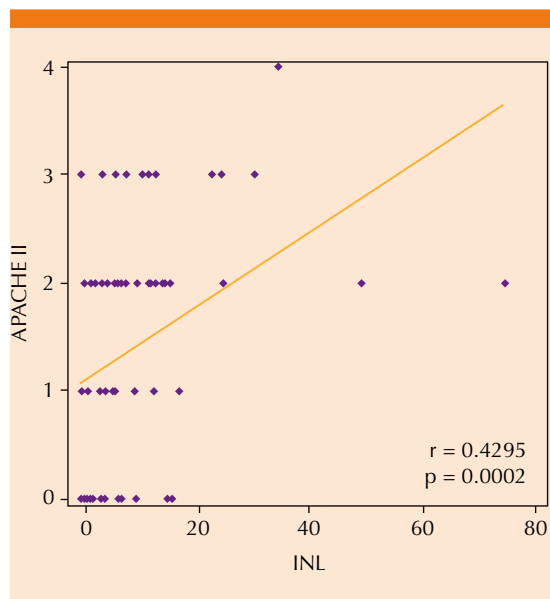


Figura 2. Correlación entre el índice neutrófilo/linfocito y APACHE II.

de 1.830 ($p = 0.176$, IC95% 0.264 a 1.66), sin asociación significativa.

DISCUSIÓN Y PERSPECTIVAS

Existe asociación entre el INL y síndrome metabólico representado con diabetes, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía en pacientes vivos, así como correlación positiva con la escala APACHE II. Además, en nuestra población el punto de corte se desplazó cuatro puntos en relación con lo aceptado para otras poblaciones. No encontramos asociación entre el INL y la mortalidad en pacientes con neumonía tipo influenza, tampoco se demostró asociación entre el INL y la mortalidad en pacientes con síndrome metabólico.

Este incremento es representación de la exposición continua a un estado inflamatorio sistémico al que está sometida nuestra población en el síndrome metabólico en donde hay proteínas

de fase aguda circulantes, así como citocinas activas, incluida la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas, además de infiltración aumentada de macrófagos y linfocitos. Se han realizado estudios en los que se encontró mayor prevalencia de síndrome metabólico en hispanos/latinos.¹⁰ Al igual que en otros estudios en donde se ha encontrado asociación entre el INL con algunos componentes del síndrome metabólico y daño endotelial, con base en nuestras conclusiones, proponemos que el INL puede predecir daño endotelial al ser una representación del fenómeno proinflamatorio y la respuesta contrarreguladora.

Entonces, ¿por qué no encontramos mortalidad asociada en los resultados de nuestro estudio? Sugerimos dos posibles hipótesis: 1) las cepas de influenza A, en particular H1N1, desencadenan en las células de los alvéolos la producción de moléculas HLA-G, demostrado en los estudios del grupo de Riteau, del Instituto Nacional de Investigación Agronómica de Jouy-en-Josas en Versailles, que confiere un estado de inhibición inmunitaria al suprimir la citólisis de las células *natural killer* y a los linfocitos T citotóxicos. Esto explicaría la elevada mortalidad de la cepa, como lo muestra la supervivencia en toda la población estudiada de siete días y que el INL no resultara elevado debido a la variación a favor de sustancias contrarreguladoras de la inflamación. 2) Este índice está relacionado con infecciones de tipo bacteriano, debido a la respuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso y no las infecciones de origen viral. Por esta razón podría usarse para el diagnóstico diferencial en neumonía, permitiría dar tratamiento oportuno en las infecciones virales que evolucionan rápidamente a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y evitaría la administración inapropiada de antibióticos que predisponen a complicaciones intrahospitalarias y riesgo de resistencia bacteriana. 3) Muchos estudios de la bibliografía médica reportan un número de pacientes mayor

al que analizamos en este estudio, y lejos de lo que pudiera suponerse como ventaja, un número superlativo de pacientes expone a cometer un error alfa, que implica aceptar asociaciones con p significativa como un artificio matemático.

Ante nuestros resultados proponemos estudios de casos y controles para identificar asociación entre marcadores de daño endotelial con el INL, así como estudios transversales para pruebas diagnósticas y determinar si el INL puede utilizarse como marcador de daño endotelial y de sepsis concomitante con proceso infeccioso bacteriano.

REFERENCIAS

1. Gomez HG, Gonzalez SM, Londono JM, Hoyos NA, et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study. *Crit Care Med* 2014;42:771-780.
2. Singer M, Deutschman C, Warren C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
3. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995;61(3):257-259.
4. Walsh S, Cook E, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *2005;91(3):181-184.*
5. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord* 2015;15:9.
6. Martínez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefro* 2015;10:018.
7. Jager C, van Wijk P, Mathoera R, Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever P. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* 2010;14:R192.
8. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880-1887.
9. Hunt M, et al. El virus de la influenza (ortomixovirus). *Virología Microbiología e Inmunología on line. Medical Microbiology Pamb* 2009;650-720.
10. Heiss G, Snyder M, et al. Prevalence of metabolic syndrome among Hispanics/Latinos of diverse background: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Diabetes Care* 2014;37(8):2391-2399.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



alflorex[®]

Bifidobacterium infantis 35624[®]





Prevalencia de síndrome metabólico y grado de concordancia diagnóstica según tres diferentes definiciones en una población colombiana

Metabolic syndrome prevalence and concordance degree according to three different definitions in a Colombian population.

Adrián Bolívar-Mejía,¹ Boris E Vesga,^{1,3} Lina M Vera²

Resumen

ANTECEDENTES: Estudios previos han encontrado variabilidad en la prevalencia del síndrome metabólico según diferentes definiciones.

OBJETIVO: Determinar el grado de concordancia entre diferentes definiciones en una cohorte colombiana de base poblacional.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de cohorte prospectivo realizado en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 64 años. Se realizó medición estandarizada de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en 2001, 2007 y 2013. Se realizó un análisis univariado para describir la distribución de los factores de riesgo cardiovascular según las definiciones de síndrome metabólico propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *Adult Panel Treatment III* (ATPIII) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF). El análisis de concordancia se realizó de acuerdo con el índice de concordancia Kappa.

RESULTADOS: En 2001 se incluyeron 2432 participantes. El 67% eran mujeres. La edad promedio fue de 36 años. La prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones de la OMS, ATPIII e IDF fue de 5.2, 7 y 11.3% en 2001, 11.8, 9.5 y 17% en 2007 y 24, 17.3 y 29% en 2013, respectivamente. Se documentó un grado de acuerdo moderado entre las diferentes definiciones.

CONCLUSIÓN: Existe variabilidad en la prevalencia del síndrome metabólico según cada una de las diferentes definiciones utilizadas, es mayor cuando se utiliza la definición propuesta por la IDF, probablemente debido al punto de corte utilizado para definir la obesidad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome metabólico; obesidad; diabetes mellitus; hipertensión arterial; dislipidemias.

Abstract

BACKGROUND: Previous studies have found variability in the prevalence of metabolic syndrome according different definitions.

OBJECTIVE: To determine the degree of agreement between different definitions in a Colombian population-based cohort.

MATERIAL AND METHOD: A prospective cohort conducted in patients aged between 15 to 64 years. Standardized measurements of cardiovascular risk factors were made in 2001, 2007 and 2013. Univariate analysis was performed to describe the distribution of these cardiovascular risk factors according to metabolic syndrome definition proposed by World Health Organization (WHO), Adult Panel Treatment III (ATPIII) and International Diabetes Federation (IDF). Concordance analysis was performed according to the Kappa concordance index.

RESULTS: In 2001, 2432 participants were included, 67% were women. The average age was 36 years. The prevalence of metabolic syndrome according to the WHO, ATPIII and IDF definitions was 5.2%, 7%, and 11.3% in 2001, 11.8%, 9.5% and 17% in

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Salud Pública. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Instituto del Corazón de Bucaramanga SA, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 16 de junio 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Adrián Bolívar Mejía
adrianbolivarmd@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Bolívar-Mejía A, Vesga BE, Vera LM. Prevalencia de síndrome metabólico y grado de concordancia diagnóstica según tres diferentes definiciones en una población colombiana. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):355-363. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2325>

2007 and 24%, 17.3% and 29% in 2013, respectively. There was evidence of moderate agreement between definitions.

CONCLUSION: There is variability in the prevalence of metabolic syndrome according to each of the different definitions used, being higher when using the definition proposed by the IDF, probably due to the cut-off point used to define obesity.

KEYWORDS: Metabolic syndrome; Obesity; Diabetes mellitus; Hypertension; Dyslipidemias.

ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo.¹ En 2016 las enfermedades cardiovasculares causaron 17.6 millones de muertes, lo que representa 45% de las muertes secundarias a enfermedades crónicas no transmisibles, se estima que esta cifra podría alcanzar valores cercanos a 25 millones para el año 2030.¹ Debido a lo anterior y teniendo en cuenta el alto efecto de las enfermedades cardiovasculares en la salud pública, durante el último siglo se han realizado múltiples esfuerzos dirigidos a identificar los factores asociados con su aparición, el estudio Framingham es, sin duda, una de las mayores contribuciones en la historia en cuanto a la identificación de factores de riesgo relacionados con las enfermedades cardiovasculares. El mismo se inició en 1948 y a la fecha ha seguido a tres generaciones de participantes vigilando en ellos la existencia de enfermedades cardiovasculares y los factores asociados con su aparición, entre los que se han identificado la edad, sexo, cifras tensionales, obesidad, tabaquismo, actividad física, concentración de colesterol y glucemia.²

Al notar la coexistencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular en un mismo individuo, en 1988 Gerald Reaven, médico endocrinólogo de la Universidad de Stanford, denominó "síndrome X" a la concomitancia de hipertensión

arterial, obesidad, dislipidemia y alteraciones en las concentraciones de glucosa, término que posteriormente se sustituyó por síndrome de resistencia a la insulina en 1991, denominándose finalmente como síndrome metabólico en 1992.³ Desde entonces, diferentes organizaciones han modificado los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, los más ampliamente usados y estudiados son los propuestos en 1999 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2001 por el *Adult Treatment Panel III* (ATPIII) y en 2005 por la Federación Internacional de Diabetes (IDF). **Cuadro 1**

Estos factores de riesgo cardiovascular no sólo contribuyen de manera independiente al aumento del riesgo cardiovascular, sino que convergen en una vía final común a partir de la que se derivan dos mecanismos fisiopatogénicos claves para la aparición de las enfermedades cardiovasculares: la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. Es así que esta enfermedad se ha concebido como un síndrome, con evidencia del efecto que tiene el tratamiento de cada uno de sus componentes en la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

Múltiples estudios se han realizado buscando demostrar la asociación entre síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular; no obstante, los resultados individuales de cada uno de ellos no siempre han sido concluyentes; incluso, en oca-



Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico

	Federación Internacional de Diabetes	Organización Mundial de la Salud	Adult Panel Treatment III
Obesidad	Cintura > 94 cm en hombres o > 80 cm en mujeres más dos de los siguientes:	IMC > 30 o relación cintura cadera > 0.9 en varones o > 0.85 en mujeres	Cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres
Dislipidemia	HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres o triglicéridos ≥ 150 mg/dL	HDL < 35 mg/dL en hombres o < 39 mg/dL en mujeres o triglicéridos ≥ 150 mg/dL	HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres o triglicéridos ≥ 150 mg/dL
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Alteración en la glucemia	Glucemia en ayunas > 100 mg/dL	Diabetes mellitus, glucemia alterada en ayunas, intolerancia oral a la glucosa o disminución de la sensibilidad a la insulina más dos de los anteriores	Glucemia en ayunas > 110 mg/dL

IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad.

siones se han mostrado contradictorios, en cierta medida por el uso de diferentes definiciones de síndrome metabólico, lo que dificulta que estos resultados sean fácilmente comparables entre sí. Asimismo, algunas de estas investigaciones no cuentan con un tamaño de muestra suficiente o tienen problemas de validez para dar respuestas definitivas sobre tal asociación.⁴⁻¹⁰ Debido a lo anterior, se efectuó un metanálisis con el fin de evaluar el verdadero efecto del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular, a partir de los que se ha llegado a resultados sólidos que indican que la existencia de síndrome metabólico se asocia no sólo con la aparición de eventos cardiovasculares sino también con la muerte por enfermedad cardiovascular y la muerte por cualquier causa.¹¹⁻¹³

Al tener en cuenta la relevancia clínica del síndrome metabólico y los hallazgos reportados en estudios previos de la variabilidad en la prevalencia de síndrome metabólico según las diferentes definiciones utilizadas, este estudio se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia del síndrome metabólico según tres definiciones diferentes, así como su grado de acuerdo, a fin de comparar los resultados hallados con cada una de ellas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte, analítico, prospectivo, efectuado en población de 15 a 64 años de estratos socioeconómicos 2 y 3 de Bucaramanga, Colombia, anidado en el estudio INEFAC (Incidencia de Enfermedad Cardiovascular y sus Factores de Riesgo); cohorte de base poblacional diseñada para vigilar la incidencia de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo en la población de 15 a 64 años de los estratos socioeconómicos 2 y 3 de Bucaramanga, Colombia.

La información basal del estudio se recolectó en 2001 con la encuesta del programa CARMEN (*Collaborative Action for Risk Factor Prevention and Effective Management of Noncommunicable diseases*), iniciativa creada por la OMS y la Organización Panamericana de la Salud con el objetivo de reducir la carga asociada con las enfermedades crónicas no transmisibles, con base en la identificación y prevención de los factores de riesgo.¹⁴ Más tarde se completaron dos evaluaciones adicionales (INEFAC I e INEFAC II), la primera en 2007 y la segunda entre 2013 y 2017.

Se consideraron elegibles los individuos que residieran en los estratos socioeconómicos 2 o

3 en el área urbana de Bucaramanga, Colombia, estuvieran en capacidad de responder una entrevista verbal y sostenerse en bipedestación. Se excluyeron las mujeres embarazadas.

Reclutamiento

Durante la evaluación basal se calculó una muestra de 40 conglomerados que incluyeron 60 individuos cada uno. Cada conglomerado representaba un barrio de estrato socioeconómico 2 o 3. Las viviendas, seleccionadas al azar, fueron visitadas por personal del estudio experto en sensibilización, que solicitaba al jefe de familia el consentimiento para aplicar una encuesta sobre la información familiar, tras lo que se seleccionaba al azar un individuo para participar en el estudio, previo consentimiento informado, que era visitado por entrevistadores quienes aplicaban la encuesta de recolección. Posteriormente, los participantes asistían a toma de presión arterial, medidas antropométricas y muestra de sangre para pruebas de laboratorio. El seguimiento a partir de 2007 se realizó sólo a los participantes que autorizaron formar parte del estudio INEFAC y durante el mismo se aplicó el mismo protocolo descrito durante la recolección basal realizada en 2001.¹⁴

Medición de las variables

Se usó la edad como variable continua para la que se indagó el número de años cumplidos al momento de la encuesta, la fecha de nacimiento y, de ser posible, se confirmó tal información con el documento de identificación del individuo. Se clasificaron los participantes por sexo de acuerdo con la respuesta del entrevistado. La presión arterial se usó como variable continua. A cada sujeto se le hicieron tres mediciones de presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio; estas mediciones se promediaron para establecer el diagnóstico de hipertensión arterial. El procedimiento de toma de la presión arterial fue el

recomendado por la Asociación Americana del Corazón al momento de la evaluación basal. Se clasificaron como hipertensas a las personas que tenían presión sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg, según el promedio de las dos últimas mediciones, y sujetos con presión sistólica < 140 mmHg y presión diastólica < 90 mmHg con diagnóstico previo de hipertensión arterial y que tomaban medicamentos antihipertensivos.¹⁴

Para el cálculo de los índices clínicos de obesidad a cada sujeto se le hicieron dos mediciones por evaluadores independientes de la talla, el peso, la circunferencia de cintura y la circunferencia de cadera, siguiendo las recomendaciones del protocolo de NHANES III. Se usó el promedio de las dos mediciones para estimar el índice de masa corporal y la razón cintura/cadera para cada participante. El índice de masa corporal se usó como variable continua calculándose por medio de la fórmula de Quetelet (peso en kilogramos dividido en la talla en metros al cuadrado). La razón cintura/cadera se usó como variable continua construida dividiendo la medida de la circunferencia (en centímetros) entre la medida de la circunferencia de la cadera (en centímetros).¹⁴

Los estudios de química sanguínea se usaron como variable continua con base en mediciones de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y glucemia en una muestra de sangre venosa recolectada posterior a un ayuno entre 8 y 12 horas.¹⁴ La prevalencia en la alteración de las concentraciones de glucosa se ajustó según el antecedente conocido de diabetes mellitus. No se realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa, por lo que ese criterio no se tuvo en cuenta durante la construcción de la definición de síndrome metabólico según la OMS.

Se realizó un análisis univariado para describir la distribución de los componentes del síndro-



me metabólico en la población, así como la prevalencia del síndrome metabólico con cada una de las definiciones. Se realizó ajuste por no participación con base en las pérdidas en el seguimiento y un análisis de concordancia según el índice de concordancia de Kappa. Se calcularon promedios y sus desviaciones estándar con base en la distribución de las variables.

Este estudio se realizó bajo las directrices vigentes para la investigación en humanos. Fue aprobado por el comité de ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander. Todos los participantes aceptaron su inclusión en la cohorte INEFAC a través de consentimiento informado.

RESULTADOS

En 2001 se incluyeron 2432 participantes. El 67% (n = 1923) eran mujeres. El promedio de edad fue de 36 años. El **Cuadro 2** muestra las principales características sociodemográficas y clínicas de los participantes y sus cambios según los resultados obtenidos en los años 2001, 2007 y 2013.

En 2001, la prevalencia de obesidad abdominal fue de 13.8, 35.1 y 30.4% según las definiciones de ATPIII, OMS y IDF, respectivamente; en 2007 se evidenció un ligero descenso en la prevalencia según las definiciones ATPIII y OMS (13.4 y 32.4%, respectivamente), con aumento de la prevalencia según la definición IDF (34.2%). Para 2013 se evidenció aumento en la prevalencia de obesidad con todas las definiciones: 51.3, 56 y 51.3% para ATPIII, OMS y IDF, respectivamente.

En relación con la dislipidemia, se encontró descenso progresivo en su prevalencia. De tal forma, en 2001 la prevalencia según las definiciones IDF y ATPIII fueron de 87.8 a 81.4% en 2007 y a 69.6% en 2013. Según la definición OMS la prevalencia de dislipidemia en 2001 fue de 60 a 59.6% en 2007 y a 52.3% en 2013.

En cuanto a la prevalencia de hipertensión arterial, se encontró aumento progresivo de la misma, según las definiciones IDF y ATPIII fue de 16.9% en 2001 a 30.1% en 2007 y 30.5% en 2013. Según la definición OMS, se encontró prevalencia de hipertensión arterial de 11.1, 20.5 y 23.8% en 2001, 2007 y 2013, respectivamente.

Cuadro 2. Variables sociodemográficas y clínicas de la población a estudio

Variable	Año de evaluación		
	2001	2007	2013
Individuos evaluados	2432	1626	1148
Femenino %	67 (IC95% 65.3-6.9)	70 (IC95% 67.8-72.1)	72 (IC95% 69.7-74.7)
Edad (años)	36.4 (IC95% 35.9-36.9)	43.9 (IC95% 43.3-44.6)	51.9 (IC95% 51.1-2.6)
Circunferencia de cintura (cm)	79.4 (IC95% 78.9-79.9)	79.9 (IC95% 79.3-80.4)	85.1 (IC95% 84.5-85.8)
Circunferencia de cadera (cm)	95.3 (IC95% 95.0-96.0)	98 (IC95% 97.5-98.4)	99.4 (IC95% 98.8-100.1)
Triglicéridos (mg/dL)	154.6 (IC95% 150.7-158.7)	155.2 (IC95% 150.2-160.2)	178.6 (IC95% 162.-194.5)
HDL (mg/dL)	40.7 (IC95% 40.4-41.0)	40.2 (IC95% 39.7-40.8)	46.3 (IC95% 45.5-47.1)
PAS (mmHg)	111.1 (IC95% 110.3-112.0)	119.1 (IC95% 118.0-120.1)	115.6 (IC95% 114.5- 116.6)
PAD (mmHg)	69.7 (IC95% 69.3-70.2)	76.1 (IC95% 75.5-76.5)	73.3 (IC95% 72.7-73.8)
Glucemia (mg/dL)	86.5 (IC95% 85.4-87.6)	96.3 (IC95% 94.8-97.8)	103 (IC95% 101.1-105.0)

HDL: lipoproteína de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

La prevalencia en la alteración de las concentraciones de glucosa fue, según las definiciones IDF y OMS, de 7.7, 18.5 y 37.6% en los años 2001, 2007 y 2013, respectivamente, mientras que según el ATPIII fue de 4.1, 7.2 y 16.5% en los años 2001, 2007 y 2013, respectivamente.

Por último, la prevalencia del síndrome metabólico en las evaluaciones realizadas en 2001, 2007 y 2013 fue de 7% (IC95% 5.8-8.0), 9.5% (IC95% 7.4-10.4) y 17.3% (IC95% 16.3-20.9) según ATPIII; 11.3% (IC95% 10.7-13.4), 17% (IC95% 15.4-19.3) y 29% según IDF (IC95% 27.5-32.9) y 5.2% (IC95% 4.3-6.3), 11.8% (IC95% 9.6-12.8) y 24% (IC95% 22.4-27.5) según la OMS, respectivamente (**Figura 1**). Se realizó un análisis de concordancia utilizando el índice de Kappa, se evidenció una fuerza de concordancia moderada entre las diferentes definiciones, fue mejor la identificada entre las definiciones IDF y ATPIII (**Cuadro 3**).

DISCUSIÓN

La prevalencia del síndrome metabólico en Colombia se ha estimado en diferentes estu-

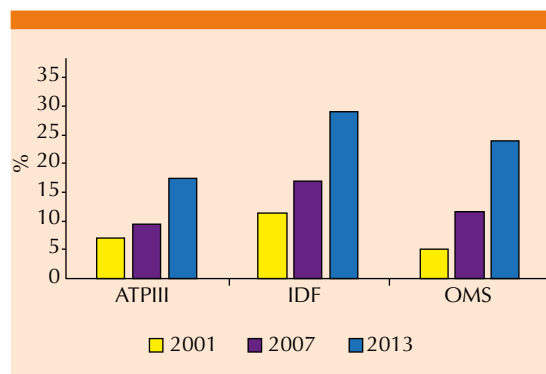


Figura 1. Prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones ATPIII, IDF y OMS en la población de 15-64 años de los estratos socioeconómicos 2 y 3 de Bucaramanga, Colombia.

ATPIII: *Adult Panel Treatment III*; IDF: Federación Internacional de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Cuadro 3. Valoración del índice de Kappa entre las diferentes definiciones de síndrome metabólico

Año de evaluación	Definiciones	Índice de Kappa	Fuerza de la concordancia
2001	ATP-IDF	0.70	Buena
	IDF-OMS	0.44	Moderada
	ATP-OMS	0.44	Moderada
2007	ATP-IDF	0.56	Moderada
	IDF-OMS	0.48	Moderada
	ATP-OMS	0.49	Moderada
2013	ATP-IDF	0.58	Moderada
	IDF-OMS	0.60	Moderada
	ATP-OMS	0.53	Moderada

ATPIII: *Adult Panel Treatment III*; IDF: Federación Internacional de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la Salud.

dios, variando desde 4.9 hasta 90.5%.¹⁵⁻²⁷ Esta variabilidad se debe principalmente a los grupos poblacionales estudiados y los criterios diagnósticos usados para su definición; asimismo, se encontró variabilidad en la concordancia diagnóstica entre las diferentes definiciones, en algunos estudios se documentó que ésta es mayor entre los criterios IDF y ATPII o entre los criterios IDF y OMS, sin que este comportamiento sea similar en los trabajos realizados.¹⁵⁻²⁷

En un estudio realizado en pacientes hipertensos de la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia, en el que se incluyeron 323 individuos mayores de 25 años,²⁵ se encontró buena concordancia entre la prevalencia hallada por las definiciones IDF y ATPIII; no obstante, posteriormente en esta misma ciudad se llevó a cabo otro estudio en el que se incluyeron 670 individuos con edades entre 20 y 80 años y se encontró baja concordancia entre las prevalencias halladas por estas dos definiciones,²⁶ estos resultados son similares a los encontrados por un estudio adicional realizado en Bogotá, Colombia,²⁷ en el que se incluyeron 357 individuos entre 20 y 60 años de edad, en el que se encontró escasa concordancia entre



la prevalencia hallada por las definiciones IDF y ATPIII, la cual, sin embargo, era mayor en los individuos entre 21 y 30 años y aquéllos entre 51 y 60 años.

En Bucaramanga, en un trabajo publicado en 2007 en el que se incluyeron 155 individuos, en el que se buscaba comparar la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones IDF, ATPIII y ATPIII actualizada en una población de adultos entre 22 y 73 años, se encontró escasa concordancia entre la prevalencia hallada por las definiciones ATPIII e IDF y alta la encontrada entre IDF y ATPIII actualizada.¹⁹

En este estudio se evidenció una clara variabilidad entre la prevalencia hallada según cada una de las definiciones de síndrome metabólico, aunque con todas se encontró aumento progresivo de la misma durante el periodo de seguimiento, con la definición planteada por la IDF siempre se encontró la prevalencia más alta. Esta mayor prevalencia se explica, en parte, por el punto de corte usado para definir obesidad, a partir del que puede sobreestimarse este componente del síndrome metabólico en la población femenina, lo que en nuestro estudio puede significar aumento importante en la prevalencia del síndrome metabólico, teniendo en cuenta la distribución por sexo de la población estudiada en la que se evidenció mayor proporción de mujeres, hallazgo que se ha reportado previamente en estudios realizados en nuestra población y que en nuestro estudio probablemente se relaciona con la estrategia usada para el reclutamiento de los participantes. No obstante, la obesidad no es el único componente que puede explicar la mayor prevalencia del síndrome metabólico al usar la definición de IDF, porque este hallazgo puede asociarse también con el punto de corte usado para la evaluación de la glucemia en ayunas (100 mg/dL), sobre todo al compararse con el punto de corte usado en la definición del ATPIII (110 mg/dL). Esta mayor prevalen-

cia identificada con la definición de la IDF se correlaciona con múltiples estudios previos en la población colombiana, en los que se ha estimado de manera simultánea la prevalencia de síndrome metabólico con las definiciones IDF, OMS y ATPIII, identificándose siempre mayor prevalencia al usar IDF al compararla con las otras dos definiciones evaluadas en este trabajo. Lo anterior ha llevado a algunos autores a plantear que sea ésta la definición usada para estimar la prevalencia de síndrome metabólico en la población colombiana, incluso, esta definición fue adoptada por el consenso colombiano de síndrome metabólico; sin embargo, esta conclusión no puede basarse sólo en la definición que resulte en mayor prevalencia del síndrome, sino, idealmente, en la que mejor se asocie con la futura aparición de diabetes mellitus tipo 2 o eventos cardiovasculares.

Al evaluar el grado de acuerdo según el índice de concordancia de Kappa, se documentó una fuerza de concordancia moderada entre las diferentes definiciones (**Cuadro 3**), hallazgo que varía en relación con publicaciones previas debido a que en algunas se ha documentado buena concordancia,²⁶ mientras que en otras se ha reportado concordancia débil a moderada.²⁵⁻²⁷ Sin embargo, esta concordancia es ligeramente mayor entre las definiciones IDF y ATPIII, fenómeno que se correlaciona con los resultados documentados previamente en el estudio realizado en Cartagena de Indias por Paternina y colaboradores,²⁵ sin que el mismo haya sido constante en los otros estudios previamente publicados.^{26,27}

En relación con la prevalencia documentada de síndrome metabólico, la misma muestra importantes diferencias al compararla con los estudios previamente publicados en la población colombiana. Esta variabilidad se explica por el tipo de muestreo usado, las diferencias en las características clínicas y sociodemográficas

de la población a estudio (promedio de edad, antecedentes, etc.) así como por los criterios diagnósticos utilizados. En nuestro caso, la selección de participantes exclusivamente de los estratos socioeconómicos 2-3 (clase media-baja) representa un sesgo de selección que limita la generalización de los resultados alcanzados y la validez externa de los mismos. En relación con la mayor proporción de mujeres, este hallazgo se ha identificado previamente en estudios similares en nuestra población y, como mencionamos, el mismo puede estar influido tanto las características socioculturales inherentes a la clase social estudiada como al método utilizado para llevar a cabo el muestreo, teniendo en cuenta que en esos estratos muchas familias tienen como cabeza de familia a la madre.

Vale la pena resaltar como fortaleza el tamaño de muestra de nuestro estudio y la posibilidad de un periodo de seguimiento en el que pudo compararse la prevalencia del síndrome metabólico en el tiempo, evidenciándose el aumento de la misma para cada una de las definiciones usadas, obteniéndose asimismo, información relevante de la prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y alteración de las concentraciones de glucosa según los criterios planteados por esas definiciones, así como su comportamiento y tendencias en el tiempo, información que, sin duda, amplía el conocimiento disponible de la prevalencia de estos factores de riesgo cardiovascular en nuestra población.

En conclusión, en la población estudiada se evidencia prevalencia creciente del síndrome metabólico, que está dada principalmente por el aumento en la prevalencia en la hipertensión arterial y en las alteraciones del metabolismo de la glucosa, teniendo en cuenta el mayor aumento en la prevalencia de estos componentes durante el seguimiento realizado. Esta prevalencia varía según las diferentes definiciones utilizadas con grado de acuerdo moderado con base en el

índice de concordancia de Kappa; no obstante, se identificó mayor prevalencia al usar la definición propuesta por la IDF. Este resultado coincide con estudios previamente reportados en nuestra población; sin embargo, se requiere evaluar cuál de las definiciones del síndrome metabólico se asocia mejor con la aparición de eventos cardiovasculares en nuestra población, con el fin de elegir la de mayor utilidad como herramienta de apoyo en la estimación del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1151-1210.
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 2014;383(9921):999-1008.
3. Gammero Sánchez MC. Prevalencia del síndrome metabólico en la población rural del Alentejo. Tesis doctoral. Universidad de Extremadura; 2015.
4. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2906-12.
5. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006;29(4):901-7.
6. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371(9628):1927-35.
7. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002;25(10):1790-4.
8. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007;6;116(19):2119-26.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovas-



- cular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;15;112(20):3066-72.
10. Kohli P, Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. *JAMA* 2006;295(7):819-21.
 11. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(10):812-9.
 12. Gami AS1, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(4):403-14.
 13. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-32.
 14. Bautista LE, Oróstegui M, Vera LM, Prada GE, Orozco LC, Herrán OF. Prevalence and impact of cardiovascular risk factors in Bucaramanga, Colombia: results from the Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI/CARMEN) baseline survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Oct;13(5):769-75.
 15. Rincón Peña OS, Gamarra Hernández G, Jerez Rodríguez H, Vera Cala LM. Valoración del riesgo cardiovascular global y prevalencia de síndrome metabólico en trabajadores de la salud del Hospital Universitario Ramón González Valencia. *Acta Méd Colomb* 2004;29(4):312-21.
 16. Botero-Echeverri JC, Salazar-Salgado D, Cortés-Ramos O. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Revista CES MEDICINA* 2006;20(2):73-81.
 17. Hormaza-Angela MP, Lopera-Vallea, JS, Massaro-Cebalosa MM, Rendón-Pereiraay GJ, Campo-Campo N. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas de una institución de primer nivel de Envigado (Colombia). *Clin Invest Gin Obst* 2014;41(4):151-157.
 18. Navarro-Lechuga E, Vargas-Moranth R. Síndrome metabólico en el suroccidente de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte. Barranquilla* 2008;24(1):40-52.
 19. Pinzón JB, Cecilia Serrano N, Díaz LA, Mantilla G, Velasco HM, Martínez LX et al. Impacto de las nuevas definiciones en la prevalencia del síndrome metabólico en una población adulta de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica* 2007;27(2):172-9.
 20. Polo-Acosta P, Romero-Ucrós F, Saumeth-Bovea A, Urina-Triana M, Zuluaga-De León I, Alvis-Guzmán N. Riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en pacientes VIH positivos en el Caribe colombiano. *Acta Médica Colombiana* 2013;38(4):222-7.
 21. Urina-Jassir D, Urina-Triana M, Balaguera-Mendoza J, Montenegro-Rolong L, Urina-Jassir M, Urina-Triana M. Prevalencia del síndrome metabólico en hipertensos estadio I de cuatro grandes ciudades de Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2016;23(5):365-74.
 22. Villegas A, Botero JF, Arango IC, Arias S, Toro MM. Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Colombia. *IATREIA* 2016;16(4):291-7.
 23. Bohórquez LF, Ibáñez M, Suárez IC, Franco A, Rodríguez M, Soler S. Prevalencia de síndrome metabólico y grado de concordancia diagnóstica por OMS, ATPII, IDF, Y AACE, en pacientes diabéticos de programas de atención primaria en Bogotá, Colombia. *Rev Medica Sanitas* 2013;16(2):8-15.
 24. Manzur F, de la Ossa M, Trespalcacios E, Abuabara Y, Lujan M. Prevalencia de síndrome metabólico en el municipio de Arjona, Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología* 2008;15(5):215-22.
 25. Paternina-Cacedo AJ, Alcalá-Cerra G, Paillier-Gonzales J, Romero-Zarante AM, Alvis-Guzmán N. Concordancia de tres definiciones de síndrome metabólico en pacientes hipertensos. *Rev Salud Pública* 2009;11(6):898-908.
 26. Mora García G, Salgado Madrid G, Ruíz Diaz M, Ramos Clason E, Alario Bello A, Fortich A et al. Concordancia entre cinco definiciones de síndrome metabólico. Cartagena, Colombia. *Rev Esp Salud Pública* 2012;86:301-311.
 27. Forero Y, Morales GE, Benítez E. Comparación de dos metodologías utilizadas para la determinación del síndrome metabólico en población adulta. *Biomédica* 2013;33:233-40.

Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

**EL ÚNICO TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO
PARA LA PND¹**



**Mejora significativamente
los síntomas de la PND^{1,2}**



**Retrasa la progresión
de la PND^{1,2}**



DOSIS¹

Inicial

3

Tomas diarias de **600 mg**
durante **4 semanas**

Mantenimiento

1

Toma diaria de **600 mg**
durante al menos **20 semanas**

Reg. Num. 594M2004 SSA.

No. Aviso: 193300202C2428

Referencias:

1. IPP-A Thioctacid
2. Ziegler, Dan et. al.; Oral Treatment With -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy.; Diabetes care, volume 29, number 11, november 2006

Consulta la IPP





Dosis acumulada de analgésicos no esteroideos relacionada con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones en una población mexicana

Cumulative dose of non-steroidal analgesics related to hemorrhagic peptic ulcer and complications in a Mexican population.

José Darío Ochoa-Mena, César Alejandro Arce-Salinas

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la dosis acumulada ingerida de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones durante la hospitalización.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo en el que de julio de 2015 a diciembre de 2017 se evaluaron dos grupos: uno con antecedente hospitalario de perforación, resangrado, reintervención endoscópica y muerte y otro sin complicaciones. Se ajustó la dosis ingerida de diferentes AINEs equivalente a 10 mg de ketorolaco; se registró el índice de Charlson, infección por *H. pylori* y la clasificación endoscópica de Forrest.

RESULTADOS: Hubo 156 admisiones de úlcera péptica hemorrágica (edad promedio de 70 años, 53% hombres), las complicaciones ocurrieron en 53 (33.9%), la dosis promedio mensual de AINEs fue de 2121 mg (pacientes con complicaciones) vs 1970 mg (sin complicaciones; $p = 0.2$). La tasa de AINEs/semana de 7.1 se relacionó con perforación. A todos se les aplicó dosis de omeprazol de 40 mg cada 12 horas vía intravenosa durante la hospitalización. Las complicaciones se correlacionaron con mayor índice de Charlson. Hubo relación entre muerte, factores de riesgo de úlcera péptica por estrés (sepsis, traumatismo, etc.) y la administración de anticoagulantes. El tabaquismo y el género masculino se relacionaron con mayor resangrado.

CONCLUSIONES: Existe mayor probabilidad de perforación con necesidad de cirugía, estancia hospitalaria más larga y mayor número de transfusiones con mayor dosis ingerida de AINEs.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorios no esteroideos; AINEs; úlceras pépticas hemorrágicas.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the cumulative dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with hemorrhagic peptic ulcer and their complications along hospitalization.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study done from July 2015 to December 2017 including two groups: one with a hospitalization history of perforation, rebleeding, endoscopic reintervention and death, another group without complications. We registered doses of different NSAIDs according to 10 mg of ketorolac, Charlson index, *H. pylori* infection and endoscopic Forrest classification.

RESULTS: There were 156 admissions of hemorrhagic peptic ulcer with the administration of NSAIDs (average age 70 years, 53% men), complications occurred in 53 (33.9%). The average monthly dose of NSAID in the cases was 2121 mg vs 1970 mg in controls. The NSAID/week rate of 7.1 was associated with perforation. Charlson index correlated with complications. Death and physiological stress related with the administration of anticoagulants. Smoking and the male gender related to higher rebleeding.

CONCLUSIONS: The higher the NSAID/weekly rate, the higher the probability of perforation with the need for surgery, longer hospital stay and increased number of transfusions.

KEYWORDS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; Hemorrhagic peptic ulcers.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 4 de julio 2018

Aceptado: 19 de septiembre 2018

Correspondencia

José Darío Ochoa Mena
dario.ochoa.mena@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ochoa-Mena JD, Arce-Salinas CA. Dosis acumulada de analgésicos no esteroideos relacionada con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones en una población mexicana. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):364-369. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2360>



ANTECEDENTES

Los mecanismos implicados en la alta frecuencia de úlcera péptica han sido infección por *H. pylori* y consumo de AINEs (analgésicos no esteroides),¹ el riesgo de recidiva se ha observado más en pacientes con alta comorbilidad (cáncer, insuficiencia renal avanzada, insuficiencia hepática, infarto cerebral o de miocardio e insuficiencia cardíaca) y en los reportados con *H. pylori* negativo y que no refirieron consumo de AINEs, el género femenino y la existencia de *H. pylori* se ha relacionado con disminución de recidiva.² El resultado negativo de infección por *H. pylori* es el factor pronóstico a 30 días más significativo de mayor riesgo de resangrado porque la infección por *H. pylori* *per se* disminuye el riesgo de recidiva debido a que su existencia se puede erradicar con administración de antibióticos y así se anula el agente causal de la úlcera.³⁻⁵ Sin embargo, en los pacientes con hemorragia por úlcera péptica activa el diagnóstico de infección por *H. pylori* se dificulta, esto puede dar falsos negativos, en estos pacientes la ausencia de antecedente del consumo de AINEs conlleva a la conclusión de úlcera péptica idiopática.⁶⁻⁸ Las causas de la úlcera péptica idiopática verdadera pueden ser la edad avanzada, el tabaquismo, el síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica u otra enfermedad sistémica subrepticia.^{8,9} Por tanto, el contexto que envuelve la manifestación de la hemorragia será el que dilucide las posibles causas. El riesgo de recurrencia de la úlcera péptica aumenta a 1.25 con consumo de 4 a 6 medicamentos y a 1.29 más de siete medicamentos (excluida la insulina).¹⁰ En la evaluación de los factores de riesgo es importante diferenciar los que se relacionan con la aparición de la úlcera y hemorragia de los asociados con desenlaces más graves, como recurrencia, muerte o necesidad de cirugía.¹¹ La historia natural de la úlcera gástrica y duodenal se ha modificado al pasar el tiempo con la introducción de los inhibidores de la bomba de protones.¹² Existe un subgrupo de pacientes con úlcera péptica con manifestación hemorrágica y

antecedente de consumo de AINEs, en los que el riesgo de complicación durante la hospitalización es mayor a pesar del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. La dosis acumulada de analgésicos no esteroides pudiera estar relacionada con este subgrupo de pacientes.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar en pacientes hospitalizados si la dosis ingerida de AINEs tiene relación con los diversos desenlaces adversos de sujetos admitidos con úlcera péptica y hemorragia a su ingreso.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo del registro de usuarios admitidos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de julio de 2015 a diciembre de 2017 con diagnóstico de úlcera péptica hemorrágica. A todos se les realizó endoscopia. Se les aplicó el índice de comorbilidad de Charlson y se agruparon en cuatro subgrupos: sin comorbilidad, comorbilidad leve 1-2 puntos, comorbilidad moderada 3-4 puntos y comorbilidad severa 5-6 puntos.¹³ Se registró la administración de antiagregantes plaquetarios, esteroides, la dosis diaria de AINEs y se calculó una tasa promedio en miligramos/semana y la dosis acumulada mensual, también se incluyó el antecedente de tabaquismo. Se revisaron los registros histopatológicos para determinar la existencia de infección por *H. pylori*, así como factores de riesgo de úlcera por estrés, como: intubación, sepsis, quimioterapia o traumatismo. Se evaluaron las complicaciones durante la hospitalización y posterior a la misma, muerte, recidiva, reintervención endoscópica, cirugía por perforación, días de hospitalización y número de paquetes globulares transfundidos.

A todos los usuarios admitidos se les aplicó dosis de omeprazol de 40 mg cada 12 horas vía intravenosa durante la hospitalización hasta la ausencia de hemorragia y tolerancia a la dieta.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.22. Se usó estadística descriptiva (medias, frecuencia, rangos y porcentajes) para describir las variables sociodemográficas, para la estadística inferencial se utilizó la prueba χ^2 para variables nominales, la prueba U de Mann-Whitney para comparar medias y la prueba de Spearman para correlacionar variables numéricas.

El trabajo fue evaluado por los comités de bioética e investigación de la institución y siguió los principios éticos nacionales e internacionales de ética.

RESULTADOS

De 156 admisiones a usuarios con úlcera péptica hemorrágica y administración de AINEs, 83 eran hombres (53.2%) y 73 (46.8%) mujeres, con edad promedio de 70 ± 17.4 años, la localización gástrica se observó en 102 casos y la duodenal en 54 casos.

A 115 de los 156 pacientes se les realizó biopsia (73.7% del total), 46 (29%) biopsias se reportaron como gastritis crónica, 39 (29%) como gastritis química (25%) y metaplasia incompleta en 29 casos (19%); hubo un caso con reflujo biliar. Las complicaciones ocurrieron en 53 (33.9%) casos. En 30 casos se evidenció *H. pylori*, 83 tuvieron antecedente de tabaquismo; 7 consumían acenocumarina, 3 heparina de bajo peso molecular, 4 clopidogrel y en 24 individuos hubo factores de riesgo de úlcera por estrés como: intubación, sepsis, quimioterapia o traumatismo. El **Cuadro 1** resume y compara las variables en estudio entre el grupo con y sin complicaciones.

El AINE más prescrito fue el diclofenaco en 39 sujetos (25%), seguido de celecoxib en 19 (12.2%). Los AINEs se ajustaron de acuerdo con

la dosis equivalente a 10 mg de ketorolaco, como se muestra en el **Cuadro 2**.

La dosis promedio acumulada ingerida de AINE mensual en el grupo con complicaciones fue de 2121 mg versus 1970 mg en el grupo sin complicaciones, la tasa AINE/semana a partir de 7.1 se relacionó con diversas complicaciones ($p = 0.003$).

Muerte

Hubo relación de muerte y administración de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios ($p = 0.005$, OR 5.5; IC95% 3.0-10.3), también los factores de riesgo de úlcera por estrés, como: intubación, sepsis, quimioterapia o traumatismo se relacionaron con el evento fatal ($p = 0.01$; OR 16.6; IC95% 1.9-14.3). A mayor índice de Charlson, hubo mayor mortalidad ($p = 0.04$).

Resangrado

Se encontró que los hombres resangraron con mayor frecuencia ($p = 0.04$, OR 2.05, IC95% 1.6-2.5), así como los que fumaban ($p = 0.04$, OR 1.96; IC95% 1.6-2.3).

Reintervención

No se encontró relación entre la probabilidad de reintervención con las variables estudiadas.

Perforación

Se encontró diferencia en los grupos con ingestión mayor de AINE/semana a partir de la tasa de 7.1 ($p = 0.01$, OR 10.5, IC95% 1.4-79.6) y por consecuencia hubo necesidad de 3.2 transfusiones en los complicados vs 1.8 transfusiones en el grupo sin complicaciones ($p = 0.004$), así como 10.5 días de hospitalización en los complicados vs 5.5 días en los no complicados ($p = 0.003$).

**Cuadro 1.** Comparación de los grupos de acuerdo con la existencia de complicaciones

Variable	Sin complicaciones	Con complicaciones	Valor de p
Pacientes (núm.)	103	53	
Edad en años (media \pm DE)	68 \pm 18.7	72.9 \pm 14.2	NS
Género, H/M	49/54	34/19	0.04
Tabaquismo, sí/no	51/32	32/21	0.04
Localización gástrica/duodenal	66/37	36/17	NS
Úlceras pépticas por estrés	11	13	0.053
Acenocumarina/heparina/clopidrogel	4/0/2	3/3/2	0.005
Forrest Ia,Ib/Ila,Ilb,Ilc/III	1,5/6,13,22/56	3,6/5,7,10/21	0.04
Con <i>H. pylori</i> positivo	16	14	0.054
Índice de Charlson 0/1-2/3-4/5-6	43/49/10/1	14/31/8/0	NS
Tasa de AINE/semana	2.6	7.1	0.01
Dosis promedio de AINE mensual, mg	1,970	2,121	0.06
Paquetes globulares transfundidos	1.8	3.2	0.004
Días de hospitalización	5.5	10.5	0.003

Se usó prueba de χ^2 para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables numéricas.

Cuadro 2. Potencia de los diferentes AINEs en miligramos

Fármaco	Potencia (mg)
Ketorolaco	10
Ibuprofeno	400
Ketoprofeno	50
Ácido mefenámico	250
Naproxeno	250
Nimesulida	250
Diclofenaco	50
Indometacina	25
Aspirina	500
Meloxicam	15
Celecoxib	100

La potencia equivalente es de acuerdo con su efecto anti-inflamatorio.

Dosis acumulada de la ingestión de AINEs

La dosis mensual promedio de los pacientes con complicaciones fue de 2121 mg *versus* 1970 mg en el grupo sin complicaciones. La tasa AINE/

semana de los pacientes con perforación fue mayor con significación estadística ($p = 0.01$, OR 10.5, IC95% 1.4-79.6).

DISCUSIÓN

Este trabajo sintetiza las complicaciones que ocurrieron con frecuencia en el medio hospitalario en usuarios mexicanos que se admitieron con hemorragia gastrointestinal por úlcera péptica y antecedente de consumo de AINEs. A pesar de la administración de inhibidor de la bomba de protones, la tasa de hemorragia y de complicaciones fue de 33.9% y, al parecer, la transición epidemiológica dependerá de otros factores, como la administración racional y adecuada de los analgésicos y no sólo de la administración de inhibidores de la bomba de protones, como se ha comentado en otros países.^{12,13}

Las comorbilidades, como el cáncer metastásico, insuficiencia renal avanzada, insuficiencia hepática, infarto cerebral o de miocardio e insuficiencia

cardiaca han sido un factor de gran impacto en la aparición de complicaciones de estos pacientes, como se ha señalado en otros lugares donde estudiaron el fenómeno.^{13,14} Fue congruente que los pacientes con mayor índice de comorbilidad medido con índice de Charlson tuvieran más complicaciones y su relación con la recidiva de la úlcera pudiera estar influida por alteración en los mecanismos protectores fisiológicos que propician la coagulación y la cicatrización.¹³⁻¹⁵

En la comparación en la ingestión de AINEs usando las dosis acumuladas mensuales en miligramos de los complicados *versus* los que no tuvieron complicación, los primeros recibieron mayor gramaje y el efecto del abuso de los AINEs con tasa semanal mayor a 7.1 mostró relación con perforación y necesidad de cirugía, en consecuencia, mayor número de transfusiones y estancia hospitalaria prolongada.

Previamente se ha señalado también el antecedente de ingestión AINEs y de *H. pylori* como factores de mejor recuperación de la úlcera, esto sustentado por el hecho que al retirar el factor agresor o erradicarlo según sea el caso, se elimina el estímulo causante. Como se ha descrito, *H. pylori* causa alteración en las mucosas con cambios micropapilares, erosiones, vacuolaciones con degeneración celular, con consecuente inflamación crónica por acción citotóxica-enzimática directa (ureasa, fosfolipasa, proteasa, flagelina y hemaglutininas). La acción de estas sustancias es favorecida por receptores o ligandos específicos bacterianos como proteínas fibrilares y proteínas de membrana externa, entre otros, además de incrementar la secreción de gastrina y en consecuencia la de ácido que de forma crónica causa atrofia irreversible parietal.^{16,17} Asimismo, el mecanismo patogénico de los analgésicos no esteroideos está en relación con la inhibición de la síntesis de prostanoideos derivados de la oxidación enzimática del ácido araquidónico a través de las enzimas cicloxige-

nasas 1 y 2 en la mucosa gastroduodenal, esto provoca la disminución de la citoprotección y alteración de la microvasculatura.^{18,19}

Se ha señalado que ser mujer y no tener histopatología negativa para *H. pylori* es protector contra resangrado, el porcentaje de úlceras negativas a *H. pylori* varía de país en país desde 2.3% en Japón hasta 50% en Estados Unidos; las causas relacionadas con negatividad son la administración previa de antibióticos, administración de bismuto o inhibidores de la bomba de protones porque matan a la bacteria; también la toma de regiones inadecuadas donde la bacteria no coloniza, es el caso de la metaplasia intestinal o la atrofia.^{20,21} Se ha demostrado relación entre el tabaquismo y la patogénesis de la úlcera péptica, en términos histológicos, se ha observado en fumadores disminución y apoptosis de células productoras de moco, aumento de células principales productoras de pepsinógeno y de células parietales. Esto se debe a que la nicotina estimula los receptores H1 y vasopresina vía proteína cinasa A y juega un papel agresivo en la aparición de úlceras gastroduodenales, además de que impiden su curación. La nicotina también disminuye la producción de prostaglandinas en la mucosa gástrica, aumenta el estrés oxidativo y la inflamación.²² En nuestra población se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el género, los hombres y los fumadores tuvieron la mayor recidiva, esto quizá debido a la mayor prevalencia de tabaquismo en el género masculino.²³ Como se observó en nuestra descripción, los pacientes que consumieron anticoagulación tuvieron mayor razón de probabilidad de muerte.

Derivado de la diversidad de factores implicados en la aparición de complicaciones durante la hospitalización de los pacientes con úlcera péptica hemorrágica es imprescindible fomentar la administración racional de AINEs y, a pesar de contar con inhibidores de la bomba de protones, la transición epidemiológica en nuestra



población pudiera tomar otro matiz, sobre todo en los subgrupos, como el género masculino, mayor comorbilidad, fumadores y los que reciben anticoagulantes.

CONCLUSIONES

Existe relación entre la tasa semanal 7.1 (dosis en miligramos/semana) de ingestión de AINEs y la perforación de úlceras pépticas hemorrágicas, mayor necesidad de cirugía y, en consecuencia, mayor estancia hospitalaria y transfusiones. Los pacientes que se complicaron tuvieron mayor índice de Charlson, como era esperado. Los que tuvieron mayores tasas de mortalidad fueron los que recibían anticoagulantes. Los hombres y los que tuvieron antecedente de tabaquismo resangraron más.

REFERENCIAS

1. Abdo Francis JM. Úlcera péptica, AINEs y *Helicobacter*. Rev Gastroenterol Mex 2013;78:(suppl 1):8-9.
2. Chason RD, Reisch JS, Rockey DC. Peptic ulcer bleeding with *Helicobacter pylori* has more favorable outcomes regardless of NSAID use. Sesión de carteles presentada en Orlando FL. 2013;126:811-18.
3. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2012;107(8):1197-1204.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61(5):646-664.
5. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59(8):1143-1153.
6. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. J Gastroenterol 2006;41(1):41-46.
7. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(8):791-815.
8. Niv Y. H. *pylori*/NSAID-negative peptic ulcer the mucin theory. Med Hypotheses 2010;75(5):433-435.
9. Boltin D, Halpern M, Levi Z, et al. Gastric mucin expression in *Helicobacter pylori*-related, nonsteroidal anti-inflammatory drug-related and idiopathic ulcers. World J Gastroenterol 2012;18(33):4597-4603.
10. Malmi H, Kautiainen H, Koskenpato J, et al. Drug therapy as risk factor for recurrent peptic ulcer disease. Sesión de carteles presentada en Orlando FL. 2013; Su1909:18-22.
11. Ahsberg K, Höglund P, Kim WH, et al. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol 2010;45:1404-15.
12. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, et al. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. BMC Gastroenterol 2009;9:25.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
14. Morales Uribe CH, Sierra Sierra S, Hernández Hernández AM, et al. Upper gastrointestinal bleeding: risk factors for mortality in two urban centres in Latin America. Rev Esp Enferm Dig 2011;103:20-4.
15. Mizokami Y, Iwamoto J. Epidemiology of peptic ulcer in the elderly. Nippon Rinsho 2010;68:1973-7.
16. Konturek JW, Domschke W. *Helicobacter pylori* and gastric acid secretion. Z Gastroenterol 1999 Feb;37(2):187-94
17. Testino G. Aggressive factors in the physiopathology of peptic ulcer. Recent findingsRecenti Prog Med 1996 Jun;87(6):285-9.
18. Yap PR, Goh KL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induced dyspepsia. Curr Pharm Des 2015;21(35):5073-81.
19. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aust Prescr 2017 Jun;40(3):91-93.
20. Rojas-Macuil PR, Zamorano-Orozco Y, Mejía-Cuan LA. Prevalence of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. Endoscopia 2011;23:18-22.
21. Pajares García JM. *Helicobacter pylori* infection. Rev Clin Esp 2002;202:99-110.
22. Maity P, Biswas K, Roy S, et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer, recent mechanistic update. Mol Cell Biochem 2003 Nov;253(1-2):329-38.
23. <https://www.paho.org/mex>

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

Potente efecto miorrelajante de origen natural, sin efecto sedante^{1,2}

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares**
agudas o crónicas¹

- Lumbalgias • Dorsalgias • Ciáticas
- Cervicalgias • Algias cérvico-braquiales

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso
contractura - dolor - contractura^{2,4}

Ofrece:

- **Rápido inicio de acción**
- **Efecto prolongado**
- **y Seguridad**
- **No altera el desempeño psicomotor**^{2,3,4,5}



Núm. de entrada: 143300202C2148

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicósido. Solución.
Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.p.b. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicósido 4 mg. Vehículo c.p.b. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumbosacro, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, curalgias, migrajas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactación. **Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular. • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis anérfoma; • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolismo más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiocolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolismo. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampolla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En ciáticas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosisificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosisificación en pacientes tratados con tiocolchicósido. En caso de haber sobredosisificación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Leima No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Leima, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la Secretaría:** Reg. No. 121M79SSA IV

Referencias:

1. Umaikar AR, Baraskar SR, Yewale PN. Thiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzun F, Uhanan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361. 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of acefenac + paracetamol + thiocolchicoside (acenac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Ketend A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C2148



sanfer®



Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica

Pharmacokinetic differences between alpha rifaximin and a generic rifaximin.

Gabriela Alejandra Marzoli,¹ Mascia Federici,² Marco Mascagni,² Paola Maffei,² Fiorella Calanni,² Giuseppe Claudio Viscomi²

Resumen

ANTECEDENTES: Los fármacos que tienen polimorfismo, como la rifaximina, pueden tener diferencias farmacocinéticas según el polimorfo. La rifaximina polimorfa- α (alfa) es un antibiótico no absorbible.

OBJETIVO: Investigar si la farmacocinética de la rifaximina de referencia (α) es distinta de la de una rifaximina genérica en el mercado mexicano.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo experimental del polimorfo con difracción de rayos X, su perfil de solubilidad y la farmacocinética de una dosis única de 100 mg/kg de cada rifaximina administrada por vía oral en perros Beagle.

RESULTADOS: La rifaximina de referencia fue polimorfo- α (alfa) y la rifaximina genérica resultó polimorfo- κ (kappa). El perfil de solubilidad fue diferente porque el polimorfo- κ fue más soluble que el α . La concentración plasmática máxima (C_{max}), la concentración durante 24 horas (AUC_{0-24}) y la biodisponibilidad relativa fueron 8 a 10 veces mayores con rifaximina genérica (κ) que con la de referencia (α).

CONCLUSIÓN: La rifaximina genérica estudiada tiene farmacocinética distinta del producto de referencia y no puede considerarse del todo un antibiótico no absorbible. Se discuten las posibles implicaciones terapéuticas, especialmente en la seguridad.

PALABRAS CLAVE: Rifaximina; genérica; biodisponibilidad.

Abstract

BACKGROUND: Drugs with polymorphism, as rifaximin, may have different pharmacokinetic depending on the polymorph. Rifaximin polymorph- α (alfa) is a non-absorbable antibiotic.

OBJECTIVE: To investigate if pharmacokinetic of reference rifaximin (α) is different from a generic rifaximin of the Mexican market.

MATERIAL AND METHOD: A prospective experimental study was done assessing polymorphism with X-ray diffraction, solubility test and pharmacokinetics in Beagle dogs after unique oral dose of 100 mg/kg of each rifaximin.

RESULTS: Reference rifaximin was a polymorph- α (alfa), while generic rifaximin resulted a polymorph- κ (kappa). Solubility profile of both was different, solubility of generic was major than reference rifaximin. Plasma peak concentration (C_{max}), area under curve (AUC_{0-24}) and relative bioavailability were 8 to 10 folds higher with generic rifaximin (κ) than reference drug (α).

CONCLUSION: Generic rifaximin has a different pharmacokinetic from the reference rifaximin and the former cannot be considered a non-absorbable antibiotic.

KEYWORDS: Rifaximin; Generic; Bioavailability.

¹ Research Toxicology Centre SpA, Pomezia, Roma, Italia.

² Corporate R&D Department, Alfasigma SpA Bologna, Italia.

Recibido: 23 de enero 2019

Aceptado: 25 de enero 2019

Correspondencia

Fiorella Calanni
Fiorella.calanni@alfasigma.com

Este artículo debe citarse como

Marzoli GA, Federici M, Mascagni M, Maffei P y col. Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):370-378. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2902>



ANTECEDENTES

Ciertos compuestos químicos pueden cristalizarse en formas diferentes, debido a que sus moléculas o átomos son capaces de agruparse en formas diversas. Esto se ilustra claramente con el ejemplo del carbono que puede cristalizarse en forma de diamante o como grafito dependiendo de la configuración de sus uniones atómicas, ambos con evidentes propiedades fisicoquímicas distintas. Esta capacidad de adoptar diferentes estructuras o configuraciones espaciales se ha llamado polimorfismo y cada forma resultante es un polimorfo. Existen varios fármacos que tienen polimorfos que a pesar de ser químicamente idénticos son físicamente distintos y exhiben propiedades fisicoquímicas diferentes, que incluyen estabilidad, reactividad, solubilidad y perfil de disolución que pueden afectar su farmacocinética y farmacodinamia.¹⁻³ Desde hace varias décadas se han informado diversos ejemplos del efecto del polimorfismo de los fármacos en la biodisponibilidad sistémica.⁴⁻⁶

La rifaximina es un antibiótico que tiene polimorfismo. En este fármaco se ha demostrado que los distintos polimorfos tienen propiedades farmacéuticas diferentes entre sí, unos son mucho más absorbibles que otros.⁷ La rifaximina que se encuentra disponible para uso clínico desde hace décadas en el mundo y en México es un polimorfo α (rifaximina alfa) que es muy poco absorbible, no sólo en comparación con otros polimorfos, sino también con la rifaximina amorfa.^{8,9} La rifaximina- α actúa localmente en el tubo digestivo, por ello es importante que su absorción sea mínima y que su concentración en la luz intestinal sea alta. Se demostró que la absorción intestinal de una rifaximina genérica en otro país, compuesta de una mezcla de rifaximina- α y de rifaximina amorfa, fue significativamente mayor que la de la rifaximina- α .¹⁰ Las diferencias en la farmacocinética de un fármaco pueden repercutir en su seguridad y eficacia.

En México la rifaximina- α es el medicamento de referencia (Flonorm®). Recientemente apareció en este país una rifaximina genérica, sin especificar el polimorfismo. El propósito de este estudio es investigar, inicialmente en perros, el perfil farmacocinético de esta rifaximina genérica y compararla con la rifaximina- α .

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo experimental en el que se analizaron tabletas disponibles comercialmente que contenían 200 mg de rifaximina genérica en México (Arfla®, Laboratorios Senosiain SA de CV) y de rifaximina- α (Flonorm®, Alfasigma SpA), cada una de un solo lote. Se analizó el contenido de rifaximina por tableta, se molieron suavemente en un mortero y después en un mezclador Turbula a 32 rpm por 30 minutos. Con el polvo resultante se llenaron cápsulas de gelatina tamaño 13, en la cantidad adecuada de rifaximina para cada animal (100 mg/kg).

Determinación del polimorfismo

Dos alícuotas del polvo obtenido del medicamento genérico y dos de la rifaximina de referencia se analizaron por difracción de rayos X. Para ello se utilizó un difractómetro automático Panalytical X'Pert en geometría de Bragg-Brentano equipado con un monocromador de grafito, con las especificaciones y la configuración adecuadas para estudiar el polimorfismo de la rifaximina publicadas previamente.^{7,9}

Pruebas de disolución

Se llevaron a cabo en 12 tabletas de cada producto, el de prueba (rifaximina genérica) y el de referencia (rifaximina- α), a dos diferentes pH (4.5 y 6.8) y con dos concentraciones diferentes de surfactante (SDS): 0.125 y 0.375%. Las pruebas se realizaron de acuerdo con la guía de la Dirección de Alimentos y Fármacos de

Estados Unidos (FDA Draft Guidance on Rifaximin, Rev Mar 2017). Los perfiles de disolución de las muestras estudiadas se compararon con la prueba de similitud f_2 (de acuerdo con los lineamientos en la investigación de bioequivalencia EMEA Jan 2010). El muestreo se realizó a los siguientes tiempos: 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

Cada muestra de 5 mL se colectó y filtró; 2 mL se diluyeron en 5 mL de solución de metanol/agua (40/60). Las muestras así diluidas se analizaron con HPLC-UV; los resultados de la rifaximina liberada se calcularon por estándares externos.

Animales

Los animales fueron cuatro perros Beagle hembras con peso de 8-11 kg que se identificaron con número. Todos recibieron ambos medicamentos de prueba, con una semana de intervalo entre sí. Se mantuvieron en ayuno la noche anterior al estudio, en la mañana se administró una dosis única por vía oral, de dos cápsulas que contenían 100 mg/kg de rifaximina, seguida de 10 mL de agua; se les permitió comer dos horas después de la dosis. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular antes de la dosis y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después, se separó el plasma, se dividió en dos alícuotas y se almacenó a -80°C , hasta la determinación de rifaximina.

Se observó clínicamente a los perros durante el estudio y una semana después.

Determinación de rifaximina

La concentración de rifaximina en plasma se midió con cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas, como está publicado.^{7,10} El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0.249 ng/mL. La selectividad se probó en plasma blanco de seis diferentes perros y no se encontraron picos de interferencia a los tiempos

de retención de rifaximina (ASTD) y 11-desmetil rifaximina (ISTD). La linealidad se evaluó en el intervalo de 0.2490 a 99.61 ng/mL en plasma de perro con pendiente media de 0.1188 mL \cdot ng $^{-1}$. La exactitud y precisión de la medición de rifaximina se probaron a 0.7471 mg/mL (QCL), 19.92 ng/mL (QCM) y 79.69 mg/mL (QCH). Se encontraron aceptables con los siguientes valores: exactitud intralote: 96.4-103.5%, precisión intralote: $\leq 7.7\%$, exactitud interlote: 99.1%, precisión interlote: 6.7%. La exactitud y precisión para rifaximina a 0.2490 ng/mL se estableció respectivamente a 99 y 7%.

Parámetros farmacocinéticos

En un análisis no compartimental, se calcularon la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$), el tiempo en el que apareció la máxima concentración ($t_{\text{máx}}$), el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC_{0-t}) con el método trapezoidal de t 0 a la última medición cuantificable, la concentración de t 0 al infinito ($AUC_{0-\infty}$) y la vida media ($t_{1/2}$) asociada con la pendiente terminal (λ_Z) de una curva semilogarítmica de concentración-tiempo.

Cálculos estadísticos: los parámetros farmacocinéticos se estimaron o calcularon con el programa Kinetica™ versión 4.4.1 PK/PD Analysis (Thermo Electron Corporation Informatics, Philadelphia, Estados Unidos). Las medias, medianas, desviación estándar y coeficiente de variación se calcularon con Microsoft Excel.

Consideraciones éticas

El cuidado de los perros para el estudio se llevó a cabo en instalaciones apropiadas, con temperatura y luz controladas, cumpliendo con la regulación y normas para la protección de los animales sujetos a experimentación (2019/63/UE, RD 63/2013, BNV/JM/MONO [2000] 7) y las buenas prácticas de laboratorio (204/10/EC, RD 63/2013).

RESULTADOS

Análisis de los medicamentos

El peso promedio de las tabletas del producto genérico fue de 481.3 mg, mientras que el del medicamento de referencia fue de 362.4 mg. El contenido de rifaximina de las tabletas de ambos medicamentos fue uniforme de 200 ± 10 mg.

Determinación de los polimorfos

Con las dos muestras de la rifaximina genérica se observó un difractograma característico de rifaximina κ (kappa; **Figura 1A**), mientras que en ambas alícuotas de rifaximina de referencia se comprobó un patrón de rifaximina- α (alfa; **Figura 1B**). Estos resultados demostraron también que el proceso de reducir a polvo las tabletas no afectó las propiedades de los cristales.

Estudios de disolución

Las pruebas de disolución comparativas se condujeron aplicando la prueba f_2 . Debido a

que la rifaximina no se disuelve a los 15 minutos, se requirieron al menos tres mediciones a diferentes tiempos. La evaluación del factor de similitud se determinó con base en las siguientes condiciones:

- Un mínimo de tres puntos mediciones a diferentes intervalos (excluido cero).
- Los tiempos de medida deben ser los mismos en las dos formulaciones.
- Doce valores individuales en cada punto para cada formulación, no más de un valor medio $> 85\%$ disuelto para cualquiera de las dos formulaciones.
- La desviación estándar relativa o el coeficiente de variación para cualquiera de los productos probados debe ser menor de 20% en el primer punto y menor de 10% para el segundo y el último punto.
- Para concluir que los dos perfiles de disolución de ambas rifaximinas son similares, los valores f_2 deberían encontrarse entre 50 y 100.

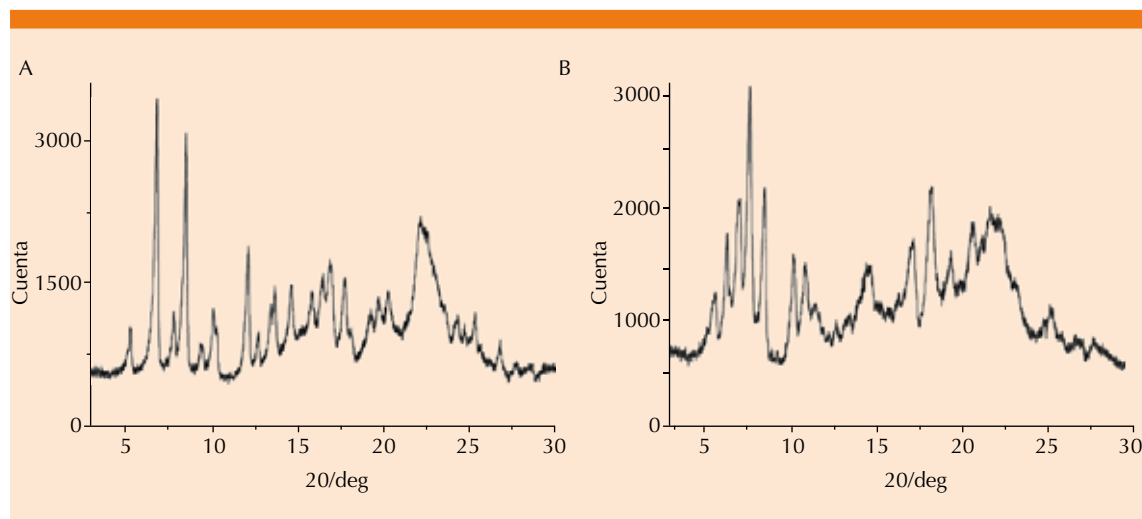


Figura 1. La difracción por rayos X de la rifaximina genérica (A) mostró un patrón de rifaximina κ (kappa) y el de la rifaximina de referencia (B) mostró un patrón α (alfa).

Los datos de los estudios de disolución a los dos valores de pH (4.5 y 6.8) y con las dos concentraciones de surfactante (SDS, 0.125 y 0.375%) se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Pruebas de disolución comparativas de rifaximina genérica (G) y rifaximina de referencia (R)

A			
pH 4.5 SDS 0.125 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	17.9	14.3	13.68
20	59.9	20.0	1592.65
30	75.1	23.6	2648.65
45	86.0	26.3	3554.54
B			
pH 4.5 SDS 0.375 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	21.8	32.4	111.65
20	77.1	50.2	723.73
30	88.9	61.2	769.51
C			
pH 6.8 SDS 0.125 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	26.9	14.3	159.33
20	64.6	20.6	1943.17
30	79.7	24.9	3009.04
45	88.0	28.9	3491.46
D			
pH 6.8 SDS 0.375 %	Rifaximina genérica (% disuelta)	Rifaximina de referencia (% disuelta)	
Tiempo (min)	G (t)	R (t)	[R(t)-G(t)] ²
10	29.4	27.9	2.41
20	75.7	44.7	964.14
30	87.3	54.7	1064.67

A: pH 4.5 y solución surfactante (SDS) a 0.125%; B: pH 4.5 y SDS a 0.375%; C: pH 6.8 y SDS 0.125; D: pH 6.8 y SDS 0.375. Los cálculos de f_2 fueron respectivamente: 17.7, 31.8, 22.3 y 29.2.

Los valores de f_2 fueron respectivamente: 17.7, 31.8, 22.3 y 29.2, es decir, en todos los casos $f_2 < 50$ por lo que se concluye que los perfiles de disolución de la rifaximina alfa y la rifaximina genérica son diferentes.

Parámetros farmacocinéticos

Las concentraciones plasmáticas de rifaximina con los dos productos se ilustran en la **Figura 2**. El perfil farmacocinético de la rifaximina genérica mostró que en todos los animales hubo exposición sistémica a la rifaximina. El pico máximo de concentración plasmática de esta rifaximina ($C_{m\acute{a}x} = 244 \pm 193$ ng/mL) se obtuvo en 1.5 horas. La exposición sistémica total a la rifaximina medida con el área bajo la curva durante las 24 horas después de la administración del medicamento (AUC_{0-t}) fue de 835 ± 594 ng/mL/h, con variabilidad importante porque en dos perros se observó un valor muy alto (media 1319 ng/mL/h) y en otros dos un valor menor (media 351 ng/mL/h). El fármaco se eliminó del cuerpo lentamente como se determinó en la vida media ($t_{1/2} 6.1 \pm 0.3$ h), a las 24 horas se encontró mayor cantidad de rifaximina, que fue 4% de la concentración máxima.

La exposición sistémica a la rifaximina- α fue en todos los casos menor a la de la rifaximina genérica. El pico máximo ($C_{m\acute{a}x} = 30.5 \pm 17.1$ ng/mL) ocurrió a la hora. El área bajo la curva (AUC_{0-t}) fue de 98 ± 56 ng/mL/h. La eliminación fue lenta ($t_{1/2} 5.1 \pm 2.6$ h), a las 24 horas la concentración se elevó ligeramente en 3 de los 4 animales. En el **Cuadro 2** se resumen los parámetros farmacocinéticos con ambos medicamentos de estudio.

Es evidente que la absorción de la rifaximina genérica fue mucho mayor que la de rifaximina alfa. Aunque hubo variabilidad en los valores de la rifaximina genérica, en cada perro hubo mayores concentraciones plasmáticas con rifaximina genérica que con rifaximina alfa, el pico

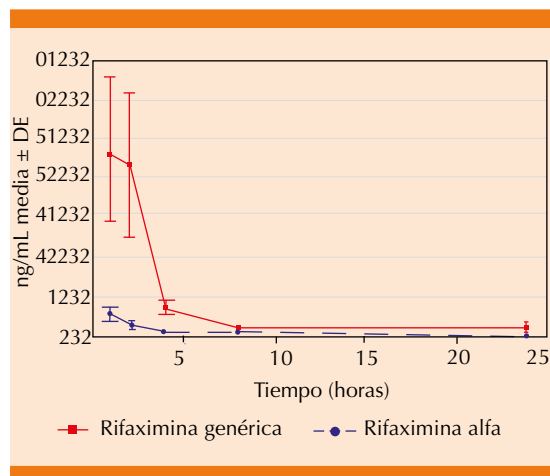


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de rifaximina después de la administración de 100 mg/kg de rifaximina genérica y de rifaximina de referencia (alfa).

máximo con rifaximina genérica fue, en promedio, 212.9 ng/mL (intervalo: 59.2-423.2 ng/mL), mayor que con rifaximina alfa (Figura 3). El área bajo la curva durante 24 horas (AUC_{0-24}) con rifaximina genérica fue en promedio 8.5 veces la de rifaximina- α . La biodisponibilidad sistémica relativa (AUC_{0-24} alfa/ AUC_{0-24} genérica x 100) fue 10.8 ± 13.1 .

No se observaron efectos adversos en los perros durante el tiempo de observación.

DISCUSIÓN

La prueba de disolución es una herramienta importante para caracterizar el comportamiento de las formas farmacéuticas de sólidos orales. De hecho, la disolución de un fármaco en su forma

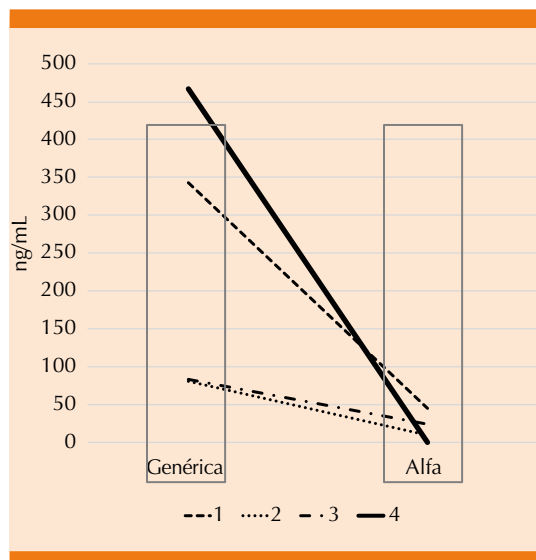


Figura 3. Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) individual con rifaximina genérica y con rifaximina de referencia (alfa). En todos los casos la $C_{m\acute{a}x}$ con rifaximina genérica fue más alta que con rifaximina α .

oral puede afectar su desempeño *in vivo*. Los perfiles de disolución *in vitro* de la rifaximina de referencia y la rifaximina genérica se investigaron a dos diferentes pH (4.5 y 6.8) y con dos concentraciones de surfactante (0.125 y 0.375%) de acuerdo con las guías aceptadas. Con base en los valores de la prueba *f*2, los resultados de este estudio evidenciaron que en cualquier condición probada, la rifaximina de referencia y la rifaximina genérica no son iguales en cuanto a sus perfiles de disolución.

Esta falta de similitud *in vitro* se confirmó también en los estudios de biodisponibilidad en perros. En estos estudios la rifaximina de referencia y la rifaximina genérica se administraron

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos después de la administración de rifaximina genérica (100 g/kg) y rifaximina alfa (100 g/kg) por vía oral en perros Beagle

Medicamento	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	$T_{m\acute{a}x}$ (h, mediana)	AUC (ng/mL/h)	AUC (ng/mL/h)	$T_{1/2}$ (h)	C 24h (ng/mL)
Rifaximina genérica	244 ± 193.3	1.5	835 ± 594	926 ± 658	6.1 ± 0.3	10.1 ± 8.2
Rifaximina alfa	30.5 ± 17.1	1	98 ± 56	106 ± 62	5.1 ± 2.6	0.85 ± 0.9

a perros a la misma dosis (100 mg/kg) en dosis única. Aunque se observó gran variabilidad inter-individual en la absorción sistémica de las dos formas de rifaximina, en todos los perros se apreció mayor exposición sistémica a la rifaximina genérica (kappa) que a la de referencia (alfa). De acuerdo con todos los parámetros farmacocinéticos, la absorción de esta rifaximina genérica identificada posteriormente como rifaximina kappa es al menos ocho veces superior a la de la rifaximina alfa.

La importancia de este hecho reside en la seguridad y en la eficacia. La mayor parte, si no es que todos, los estudios publicados que muestran que la rifaximina es segura, bien tolerada y eficaz en las distintas enfermedades gastrointestinales se han llevado a cabo con la rifaximina comercial en la mayor parte de los países occidentales, que es rifaximina alfa. Su seguridad, tolerabilidad y eficacia se han demostrado en la terapia aguda de la diarrea del viajero,^{11,12} en tratamientos a corto plazo únicos o repetidos en individuos con síndrome de intestino irritable,¹³⁻¹⁶ con tratamiento continuo a largo plazo en pacientes con cirrosis hepática,¹⁷⁻¹⁹ así como con la administración cíclica en sujetos con enfermedad diverticular del colon sintomática no complicada.²⁰⁻²²

En los pacientes con insuficiencia hepática, después de la administración de rifaximina alfa pueden observarse concentraciones plasmáticas varias veces mayores que en los individuos sanos, en relación con el grado de insuficiencia hepática.²³ Las concentraciones plasmáticas de rifaximina en estos pacientes siguen siendo bajas y seguras. Sin embargo, si se administrara una rifaximina cuya absorción es mayor, es posible que las concentraciones circulantes fueran mucho mayores, la seguridad en este caso no se ha demostrado.

La interacción con otros medicamentos de una rifaximina con mayor absorción podría ser otra

preocupación. La rifampicina induce varios citocromos P₄₅₀, incluyendo CYP3A4, por lo que puede incrementar el metabolismo de otros fármacos,²⁴ las investigaciones con rifaximina alfa a largo plazo en animales y a corto plazo en humanos no han mostrado alteraciones significativas de esta vía, probablemente por las insignificantes concentraciones sanguíneas.²⁵ Es otro aspecto desconocido con una rifaximina no alfa.

Una preocupación ha sido la inducción de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a la rifampicina en individuos con tuberculosis pulmonar o de otro órgano. Por un lado, se ha demostrado que esto no ocurre en presencia de concentraciones muy bajas de rifaximina,²⁶ por otro lado, una revisión de la susceptibilidad antimicrobiana de *M. tuberculosis* durante 10 años en Italia no mostró incremento en la resistencia a la rifampicina.²⁷ Podría ser un panorama distinto con una rifaximina de mayor absorción.

La eficacia del tratamiento con rifaximina alfa depende de su alta concentración en el lumen intestinal que alcanza alrededor de 8000 µg/mL después de tan sólo tres días de tratamiento con 800 mg/día de este fármaco.²⁶ Esta concentración es superior a la necesaria para obtener el efecto antimicrobiano de la mayor parte de las bacterias enteropatógenas.²⁸ El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es un ejemplo en el que la dosis mayor obtiene un mejor efecto terapéutico.²⁹ No hay datos de las concentraciones fecales de las rifaximinas no alfa.

En este estudio no se observaron efectos clínicos adversos en los animales estudiados, pero se les dio una dosis única.

En suma, se ignoran muchos aspectos de seguridad y de eficacia de otros polimorfos de rifaximina. Los datos obtenidos con rifaximina



alfa podrían no ser extrapolables a formas polimórficas diferentes.

Limitante del estudio. Esta investigación se hizo en perros y no en humanos. La farmacocinética no es necesariamente idéntica entre las diversas especies de animales y los humanos, sobre todo por su metabolismo,³⁰ aunque en este caso no haya razones de peso para pensar que el comportamiento farmacocinético de estos dos polimorfos de rifaximina sea muy diferente en los seres humanos. Los estudios farmacológicos en animales de experimentación son una práctica común en la investigación farmacológica y son elementos obligados en los estudios preclínicos.³¹

Financiamiento

La investigación fue financiada por Laboratorios Alfasigma SpA (Italia).

REFERENCIAS

- Borka L, Haleblan JK. Crystal polymorphism of pharmaceuticals. *Acta Pharm Jugosl* 1990;40:71-94.
- Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:335-347.
- Peterson ML, Hickey MB, Zaworoto MJ, Almarsson O. Expanding the scope of crystal form evaluation in pharmaceutical science. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9:317-326.
- Aguiar AJ, Krc J, Kinkel AW, Samyn JC. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol palmitate. *J Pharm Sci* 1967;56:847-853.
- Pandit JK, Gupta SK, Gode KD, Mishra B. Effect of crystal form on oral absorption of phenylbutazone. *J Int Pharm* 1984;21:129-132.
- Bauer J, Spanton S, Henry R, Quich J, Dziki W, Porter W, et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001;18:859-866.
- Viscomi GC, Campana M, Barbanti M, Grepioni F, Polito M, Confortini D, et al. Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *Cryst Eng Comm* 2008;10:1074-1081.
- Marzo A, Ismaili S. A randomised, crossover study to evaluate the safety and the pharmacokinetic profiles of a single dose (400 mg) of the amorphous rifaximin in comparison with a single dose (400 mg) of Normix® (rifaximin-polymorph- α) in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 2010;42S:S191-S192.
- Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Res* 2015;9:1-11.
- Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharm Res* 2014;85:39-44.
- Steffen R, Sack DA, Riopel L, Jiang ZD, Stürchler M, Ericsson CD et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1073-1078.
- Taylor D, Bourgeois A, Ericsson C, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:1060-1066.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakkos S, Ringel Y, Yu J, et al for the TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
- Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med* 2012;125:381-393.
- Lembo AJ, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld D, Cash B, Weinstock B, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2016;151:1113-1121.
- Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, Lembo A. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life; a secondary analysis of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2017;10:689-699.
- Bass NM, Mullen KB, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CP, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
- Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FE, Sheikh MY, Frederick RT, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1390-1397.e2.
- Bajaj JS, Barret AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:39-45.
- Latella G, Pimpo MT, Sottili S, Zippi M, Viscido A, Chiaramonte M, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:55-62.
- Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pistoia F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic rifaximin in symptomatic

- uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:264-269.
22. Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:9-14.
 23. Xifaxan® (rifaximin tablets 550 mg. NDA 22-554. Briefing document for Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting 23 February 2010. Available in https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/02255 Accessed on April 3rd, 2018
 24. Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:450-482.
 25. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion* 2006;73(suppl 1):13-27.
 26. Soro O, Pesce A, Raggi M, Debbia FA, Schito GC. Selection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* does not occur in the presence of low concentration of rifaximin. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:147-151.
 27. Fietta A, Cascina A, Meloni F et al. A 10-year survey of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Pavia and their drug resistance: a comparison with other Italian reports. *J Chemother* 2002;14:33-40.
 28. Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA, Flores-Juárez S, Novoa-García O, Galicia-Tapia J, et al. Susceptibility to rifaximin and other antimicrobial agents of bacteria isolated from acute gastrointestinal infections in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:3-10.
 29. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604-616.
 30. Lees P, Aliabadi FS. Rational dosing of antimicrobial drugs: animal versus humans. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:269-284.
 31. Parvova I, Dauchev N, Hristov E. Animal models of human diseases and their significance for clinical studies of new drugs. *J Clin Med* 2011;4:19-29.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

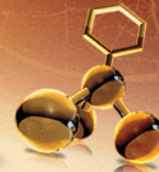
- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

En **DOLOR AGUDO** leve, moderado e intenso en: ¹

Lesiones traumatológicas • Dorsalgia y Lumbalgia • Cefalea y Migraña
Intervenciones quirúrgicas • Dismenorrea

Estudios comparativos
muestran superioridad de

Stadium
Dexketoprofeno trometamol

Vs. KETOROLACO

Rapidez de acción	15 min	45 min	(2)
Duración de acción	8 a 12 h	6 a 8 h	(2)
Efectos adversos	mínima gastrolesividad	elevada toxicidad	(1)



IM: Inyección profunda y lenta en el músculo.
IV: Diluirse en un volumen de 30 a 100 ml de solución salina, glucosada o Ringer lactato y administrarse lentamente durante 10 a 30 m.
Bolo: Intravenoso lento, en un tiempo no menor a 15 segundos.

Solución Inyectable: Reg. No.: 551M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: 506M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



Una tableta de 25 mg
cada 8 hrs.

Núm. de Entrada: 153300202C1711



Stadium
Dexketoprofeno trometamol

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente ctp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente ctp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estrabismo, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexate (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrototoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (> 65 años) se recomienda 1/4 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ©MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile-67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimmann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinto M, Puigventos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabañal Álvarez M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting, Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

EXCELENCIA ANALGÉSICA ○ SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



sanfer®



Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora?

Nephrological effects of SGLT2. What do we know so far?

Erika Salinas-Lezama,² Daniel Seniscal-Arredondo,² Alejandra Alarcón-Sotelo,¹ Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber⁴

Resumen

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 ha crecido de manera significativa, longitudinal y continua a lo largo de los años. Se infiere que el número de adultos con nefropatía diabética también aumentará. Por consiguiente, la nefropatía diabética conserva sustancial importancia en la salud global y existe gran necesidad de minimizar la morbilidad de este padecimiento. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) son la clase farmacológica incorporada más recientemente a los recursos terapéuticos de antidiabéticos orales. Su acción se basa en el bloqueo de los cotransportadores SGLT2 sodio-glucosa que se encuentran en la membrana luminal de las células del túbulo contorneado proximal. Reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al disminuir la reabsorción renal de glucosa, aumentando así la excreción urinaria de glucosa. Se han demostrado reducciones significativas en hemoglobina glucosilada (HbA1c), junto con disminución de glucosa sérica en ayuno y posprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aunque la eficacia de los inhibidores de SGLT2 se ve afectada por la función renal, se han realizado subanálisis que evidencian que los inhibidores SGLT2, incluso en el contexto de insuficiencia renal grado 3b o 4, tienen efectos neutros en HbA1c, pero mejoran los parámetros bioquímicos y disminuyen el peso. El objetivo de este artículo es revisar la bibliografía disponible en la actualidad de los efectos renales de los inhibidores de SGLT2.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; nefropatía diabética; antidiabéticos; inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa 2.

Abstract

Prevalence of type 2 diabetes has increased significantly. It is inferred that the number of adults with diabetic nephropathy will also increase. Therefore, diabetic nephropathy will gain importance in global health and there is a need to minimize morbidity associated to this disease. Sodium-glucose transporter type 2 (SGLT2) inhibitors are the latest pharmacologic class of oral antidiabetics. They act upon the inhibition of SGLT2 co-transporters located in the luminal membrane of cells in the proximal convoluted tubule. Significant reductions in glycated haemoglobin levels, along with lower fasting glucose levels have been associated to SGLT2 inhibitors. Efficacy of SGLT2 inhibitors is affected with kidney failure, nonetheless, a subgroup study showed that SGLT2 inhibitors administered in the context of kidney failure (KDIGO stage 3b or 4) have neutral effects over HbA1C levels, but positive effects over other biochemical parameters and weight loss. The objective of this article is to review literature of renal effects of SGLT2 inhibitors.

KEYWORDS: Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Antidiabetics; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors.

¹ Internista, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

² Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 4 de agosto 2018

Aceptado: 9 de agosto 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Salinas-Lezama E, Seniscal-Arredondo D, Alarcón-Sotelo A, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora? Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):379-388.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2443>

ANTECEDENTES

La incidencia y prevalencia de diabetes tipo 2 ha crecido de manera significativa, longitudinal y continua a lo largo de los años en todo el mundo.¹ La diabetes mellitus tipo 2 es la principal causa de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en todo el mundo. La nefropatía diabética es una complicación microvascular decisiva y afecta a más de la mitad de la población diabética en el mundo. En un estudio efectuado en Estados Unidos, con una muestra de 6251 diabéticos, se encontró que la prevalencia de la enfermedad renal diabética no se ha modificado significativamente de 1988 a 2014.²

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Desde 2008, se hablaba del octeto ominoso;³ ocho mecanismos fisiopatológicos en la diabetes mellitus tipo 2, que incluyen la disfunción de la célula beta con disminución de la secreción de insulina, disminución del efecto incretina, aumento en la lipólisis, aumento en la resorción de glucosa, disminución en la captación muscular de glucosa, disfunción de neurotransmisores, aumento en la producción hepática de glucosa y aumento en la secreción de glucagón; sin embargo, se han descrito cuatro nuevos mecanismos fisiopatológicos, que incluyen: inflamación, regulación inmunitaria, alteraciones en la microbiota intestinal y aumento en la absorción en el estómago e intestino delgado de glucosa. Con estos nuevos conceptos, formamos el denominado *egregious eleven* (atroz once) descrito por Schwartz en 2016 (Figura 1).⁴

Daño renal en el paciente diabético

La historia natural de la nefropatía diabética puede explicarse en cinco etapas: hipertrofia renal temprana e hiperfiltración glomerular, lesiones

glomerulares asintomáticas, nefropatía incipiente, nefropatía diabética manifiesta y enfermedad renal en etapa terminal.⁵

La nefropatía diabética se manifiesta clínicamente como albuminuria (urinaria > 30 mg/24 h o la proporción de albúmina en orina a creatinina > 30 mg/g), tasa de filtración glomerular (TFG) reducida o ambos en el entorno de diabetes mellitus.⁶

Los cuerpos de Armani Ebstein son depósitos de glucógeno en las células epiteliales tubulares, se manifiestan en pacientes diabéticos que tienen glucemias mayores a 500 mg/dL y glucosuria severa, posteriormente ocurren cambios que progresan a la nefropatía diabética. Se ha visto que este cambio no ocurre en pacientes que reciben inhibidores SGLT2 a pesar de que haya una concentración elevada de glucosa a nivel tubular.⁷

Glucosuria familiar y su potencial terapéutico

Desde 1940, se había reportado el caso de una familia estadounidense con glucosuria, se identificó el fenómeno en tres generaciones; sin embargo, no cumplían con criterios para establecer el diagnóstico de diabetes que, en ese momento, era glucosa en ayuno mayor a 112 mg/dL. El miembro más longevo de esta familia, de 54 años, tuvo glucosuria durante 21 años con glucosa en ayuno normal, padeció posteriormente diabetes con un umbral disminuido a la glucosuria, por lo que no requirió medicamento de inicio.⁸

La glucosuria puede ocurrir como disfunción del túbulo proximal, ya sea inducida por fármacos o genética,⁹ llamada síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o simplemente síndrome de Fanconi renal. Ésta se caracteriza porque la glucosuria se acompaña de pérdida de proteínas, aminoácidos, fosfato, bicarbonato y solutos

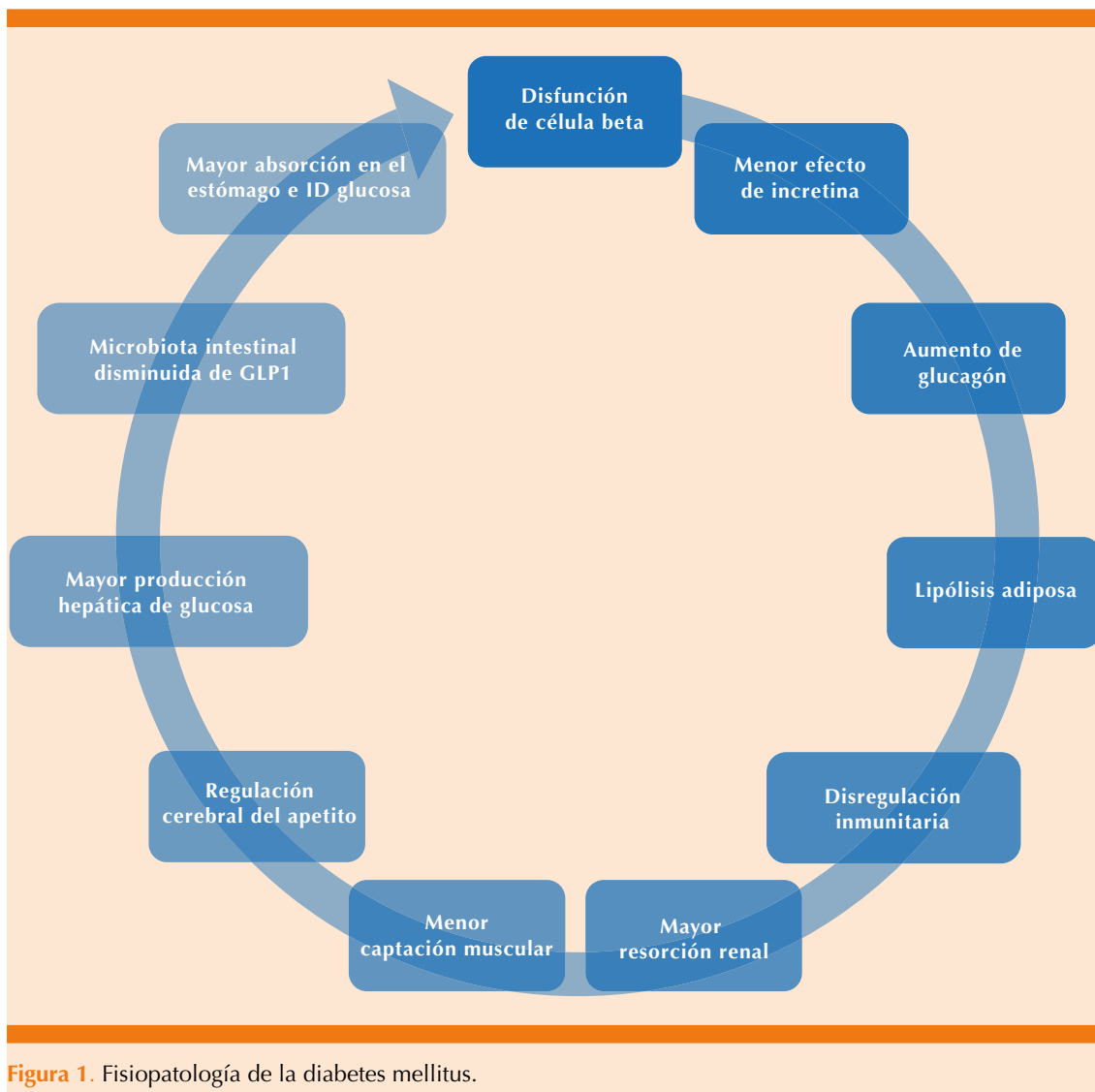


Figura 1. Fisiopatología de la diabetes mellitus.

que se reabsorben en el túbulo contorneado proximal.

La glucosuria no asociada con disfunción tubular o hiperglucemia se conoce como glucosuria renal y es un rasgo hereditario que se conoce como glucosuria familiar hereditaria; en esa afección pueden gastar hasta 100 de glucosa en 24 horas. El hecho de que la glucosuria familiar es una enfermedad relativamente benigna apoya

que la inhibición farmacológica del SGLT2 tenga un perfil de seguridad amplio.

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) son la clase farmacológica más reciente de antidiabéticos orales. Su acción se basa en el bloqueo de los cotransportadores SGLT2 sodio-glucosa que se encuentran en la

membrana luminal de las células del túbulo contorneado proximal. Reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al disminuir la reabsorción renal de glucosa, aumentando así la excreción urinaria de glucosa.¹⁰

Los inhibidores de SGLT2 no interfieren con la acción y secreción de insulina, su eficacia no disminuye con el paso del tiempo, a diferencia de otros fármacos, porque su efecto es independiente de la célula β . Son bien tolerados, seguros y tienen riesgo bajo de hipoglucemia. Sus reacciones adversas son principalmente infecciones micóticas genitourinarias e infecciones de las vías urinarias bajas. Hace poco quedó demostrado el efecto cardioprotector con dos fármacos de este grupo, la empagliflozina y canagliflozina y actualmente está en curso el estudio con dapagliflozina.

Se han demostrado reducciones significativas en hemoglobina glucosilada (HbA1c) junto con disminución de glucosa sérica en ayuno y posprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aparte del efecto diurético de los inhibidores SGLT2, existen otros factores, como la pérdida de peso, la reducción de la rigidez arterial, el estrés oxidativo, la inflamación y el tono de nervios simpáticos, así como aumento en la retroalimentación túbulo-glomerular. Estos factores forman parte de la protección cardiorrenal.⁷

Aunque la eficacia de los inhibidores de SGLT2 se ve afectada por la función renal, se han realizado subanálisis recientes que demuestran que los inhibidores SGLT2, incluso en el contexto de insuficiencia renal grado 3b o 4, tienen efectos neutros en HbA1c, pero con mejoría en los parámetros bioquímicos y disminución de peso.⁷

Localización y afinidad de los cotransportadores SGLT2 por glucosa

La glucosuria familiar ocurre debido a la mutación del gen *SLC5A2* (*solute carrier family*),¹¹ codificados en el cromosoma 16p11.2m cuya expresión principal se localiza en el riñón y el ovario.

Los cotransportadores SGLT2 y SGLT1 pueden distinguirse por sus afinidades hacia el sodio y la glucosa y su localización renal.¹² SGLT2 se expresa exclusivamente en el túbulo contorneado proximal (TCP), que se denomina S1; es un transportador de baja afinidad con gran capacidad de difusión, mientras que el SGLT1, con localización más distal, en el túbulo proximal medular (denominado S3), tiene localización distal y gran afinidad; sin embargo, muestra baja capacidad para transportar glucosa. El cotransportador SGLT1 transporta glucosa y galactosa.

Expresión de SGLT2 en el contexto de diabetes

En 1971 se encontró cambio en la resorción tubular de glucosa entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Se observó aumento en la máxima cantidad de reabsorción tubular de glucosa en pacientes diabéticos tipo 1.¹² Existe sobreexpresión del SGLT2¹³ en pacientes diabéticos, lo que juega un papel central en la patogénesis de la diabetes.

Debido a que el tratamiento de la hiperglucemia y la hipertensión es factor decisivo para la prevención y la desaceleración de la nefropatía diabética,¹⁴ los inhibidores de SGLT2 que simultáneamente reducen ambas afecciones proporcionan otras ópticas para el tratamiento de la nefropatía diabética.

En la actualidad las pautas de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para



el Estudio de la Diabetes y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la administración de inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 como terapia complementaria a la metformina o de manera concomitante con metformina y otros agentes hipoglucemiantes e insulina.^{15,16}

Se han llevado a cabo distintos ensayos clínicos con distribución al azar para tratar de demostrar la existencia de beneficios asociados con el tratamiento con glucosúricos, además del ya conocido en reducir la glucemia. Entre los más trascendentes están el EMPA-REG¹⁷ y el CANVAS,¹⁸ que han modificado la forma en la que debe visualizarse al paciente con síndrome metabólico.

La empagliflozina es un inhibidor selectivo SGLT2 que ha sido aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Reduce las concentraciones de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluidos los sujetos con enfermedad renal crónica en estadio 2 o 3a. Debido a la necesidad de establecer el perfil de seguridad cardiovascular para autorización de los agentes hipoglucemiantes, se realizó el estudio EMPA-REG, que evaluó la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En ese ensayo, se comparó empagliflozina una vez al día (a dosis de 10 o 25 mg) contra placebo en eventos cardiovasculares mayores en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto. Los efectos adversos cardiacos ocurrieron en un porcentaje significativamente menor de pacientes en el grupo de empagliflozina (HR 0.86 IC95.02%, 0.74-0.99; $p < 0.001$). La diferencia cardiovascular, sin diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La empagliflozina se relacionó con reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca y reducción de la mortalidad por cualquier causa

(38, 35 y 32%, respectivamente) en comparación con placebo.¹⁷ La empagliflozina se ha asociado con aumento en las concentraciones de lipoproteína de baja densidad (LDL) y colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos secundarios más comunes de la empagliflozina son la infección de las vías urinarias y la infección genital.¹⁷

La canagliflozina es un inhibidor SGLT2, en el estudio CANVAS¹⁸ se realizaron dos ensayos con un total de 10,142 participantes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Los participantes en cada ensayo se asignaron al azar para recibir canagliflozina o placebo y fueron seguidos durante una media de 188.2 semanas. El resultado primario fue mortalidad por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal. La estadística de mortalidad fue menor con canagliflozina que con placebo (26.9 vs 31.5 participantes por 1000 pacientes/año [HR 0.86, IC95%, 0.75 a 0.97; $p < 0.001$ para la no inferioridad]). En este estudio, los resultados renales no se consideran estadísticamente significativos; sin embargo, mostraron un posible beneficio de la canagliflozina con respecto a la progresión de la albuminuria (HR 0.73; IC95%, 0.67 a 0.79) y se observó el resultado de reducción sostenida de 40% en la tasa de filtración glomerular estimada, la necesidad de terapia de reemplazo renal o la muerte por causas renales (HR 0.60; IC95%, 0.47 a 0.77). Por último, destaca del estudio que los pacientes tratados con canagliflozina tuvieron riesgo menor de eventos cardiovasculares que los que recibieron placebo, pero con mayor riesgo de amputación, principalmente del dedo del pie o del metatarso (**Figura 2**).¹⁸

Inhibidores SGLT2 en el contexto de insuficiencia renal

Debido a su mecanismo de acción, la administración de inhibidores de SGLT2 se limita a las

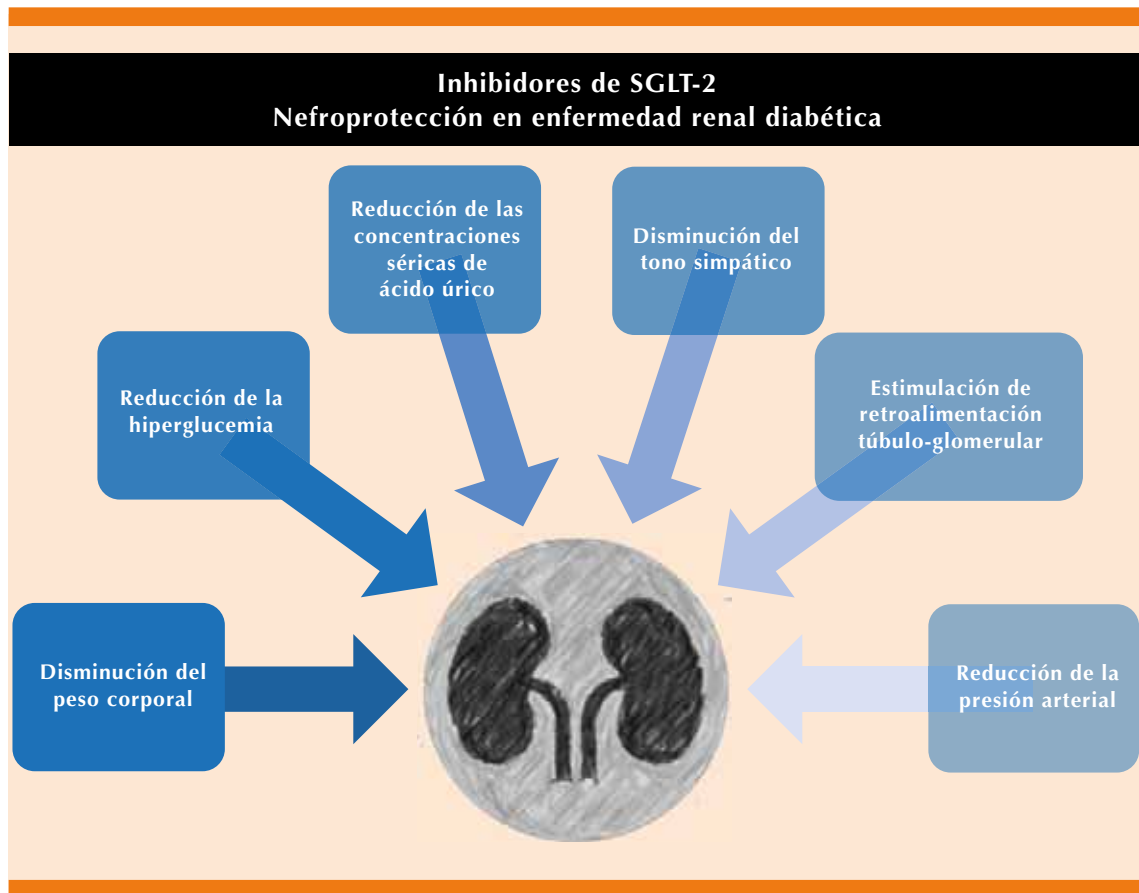


Figura 2. Mecanismos que median nefroprotección en asociación con inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus. Tomada y adaptada de: Stavropoulos K, et al. Sodium-glucose cotransporters 2 inhibitors: Nephroprotective impact on diabetic kidney disease. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, 2018.

personas con función renal preservada y particularmente con tasa de filtración glomerular estimada (TFG) < 45 mL/min/1.73m² para canagliflozina y empagliflozina y < 60 mL/min/1.73m² para dapagliflozina.¹⁹ Todo orienta a que existe asociación lineal entre el aclaramiento renal de glucosa y la creatinina urinaria, lo que sugiere nuevamente que la filtración glomerular es el factor más crítico en el suministro de glucosa tubular.²⁰

Efectos renales

Debido a su mecanismo de acción único, los inhibidores de SGLT2 tienen varios efectos rena-

les. Los ya conocidos cambios en la reducción de peso y de presión arterial son las acciones nefroprotectoras indirectas más relevantes. Sin embargo, existen efectos renales directos.

Los inhibidores de SGLT2 actúan sobre la reducción de la hiperfiltración glomerular, generando disminución de la carga hemodinámica en el riñón. A medida que ocurre retroalimentación tubuloglomerular, las concentraciones de glucosa en plasma en pacientes con diabetes generan aumento del suministro de glucosa en el túbulo proximal, por tanto, mejor reabsorción de glucosa junto con el sodio a través del SGLT2.



Las concentraciones bajas de sodio resultantes se perciben como baja de volumen circulante efectiva por el aparato yuxtaglomerular, lo que deriva en una respuesta vasodilatadora de la arteriola aferente y, por tanto, en hiperfiltración.²¹

El óxido nítrico es uno de los principales mediadores que intervienen en este proceso. La hiperfiltración conduce a una lesión glomerular que induce una serie de procesos inflamatorios y fibróticos dentro del glomérulo y aumento compensatorio adicional en las tasas de filtración del resto de los glomérulos, lo que a la larga resulta en mayor pérdida glomerular y disminución de la TFG. La inhibición de SGLT2 interrumpe el filtrado glomerular aumentando el suministro de sodio a la mácula densa.²¹

Hay poca evidencia de la combinación de IECA con SGLT2; sin embargo, en un ensayo realizado con ratas diabéticas, se demostró que el glucosúrico no tenía efecto en la presión arterial; sin embargo, se potenciaba el efecto del IECA al administrarlo en conjunto. El control de la hiperglucemia con el inhibidor SGLT2 lograba reducir la hiperfiltración, la expansión de la matriz mesangial, la proteinuria severa, la glomeruloesclerosis focal y la fibrosis intersticial.²²

Existe evidencia significativa de estudios preclínicos de que el tratamiento con inhibidores de SGLT2 puede tener algún efecto en la excreción de proteínas. Junto con las reducciones en la albuminuria, empagliflozina y dapagliflozina aminoran la hipertrofia glomerular y la expansión mesangial, suprimen la inflamación renal y el estrés oxidativo en el contexto de la hiperglucemia, asimismo, se ha observado reducción de infiltración de macrófagos en modelos animales.²³ Un estudio reciente sugiere que la inhibición de SGLT2 podría proteger la ultraestructura de los glomérulos, mostrando que la empagliflozina preserva la expresión de nefrina y reduce la proteinuria en modelos de ratas.²⁴

Otros efectos renales de los inhibidores de SGLT2, descritos en modelos animales o *in vitro*, incluyen la reversión del factor de crecimiento tumoral, la interrupción del receptor del producto final de glicación avanzada, además de la atenuación de procesos inflamatorios y profibróticos inducidos por hiperglucemia en células tubulares proximales a través de alteraciones en la expresión génica.²⁵

Efectos renales de la empagliflozina

En un subanálisis del ensayo EMPA-REG OUTCOME¹⁷ se investigaron los efectos renales a largo plazo de la empagliflozina. En ese estudio se asignaron al azar 7020 participantes con diabetes mellitus 2 y TFG ≥ 30 mL/min/1.73 m² para recibir empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo, una vez al día, además del tratamiento de base.²⁶ Al final del estudio, los valores de TFG fueron significativamente mayores: 4.7 mL/min/1.73 m² en los grupos de empagliflozina en comparación con el placebo (IC95%: 4-5.5 mL/min/1.73 m²; $p < 0.001$). Durante 192 semanas de seguimiento la empagliflozina produjo disminución de aproximadamente 3 mL/min/1.73 m² en la TFG, con desaceleración bastante impresionante de la disminución de la TFG, aproximadamente de 0.9 mL/min/año. Sin embargo, los valores de TFG se calcularon mediante la ecuación MDRD incluso si la muestra del estudio parecía estar definida preferiblemente por la ecuación CKD-EPI. En conclusión, la administración de empagliflozina resultó ser bien tolerada y segura. Si bien este último subanálisis sale de un estudio no diseñado para evaluar el efecto renal, todo parece indicar que el efecto en el riñón es protector.²⁶

Cetoacidosis euglucémica

La cetoacidosis es una complicación aguda grave que pone en peligro la vida de los pacientes con diabetes mellitus, caracterizada por cetoacidosis

e hiperglucemia.²⁷ Otra forma de manifestación descrita en la bibliografía es la cetoacidosis euglucémica, que se distingue por concentraciones plasmáticas de glucosa menores de 200 mg/dL, lo que constituye un verdadero reto diagnóstico para los médicos. Este tipo de manifestación afecta principalmente a individuos con diabetes mellitus 1 y diabetes gestacional.²⁸ Sin embargo, en mayo de 2015, la FDA emitió una advertencia del riesgo de cetoacidosis euglucémica con la administración de inhibidores de SGLT2. Los reportes recientes de cetoacidosis euglucémica asociados con inhibidores de SGLT2 se relacionan principalmente con canaglifozina, iverglifozina y empaglifozina y algunos otros con dapaglifozina.²⁸

El mecanismo hipotético por el que se desencadena la cetoacidosis diabética difiere en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en la tipo 2. Los inhibidores SGLT2 inducen la excreción urinaria de glucosa 50 a 100 g/día. En los pacientes con diabetes mellitus 2, la disminución de la glucosa plasmática menoscaba el estímulo para liberar insulina y, a su vez, las concentraciones de glucagón plasmática se incrementan activando la lipólisis en el tejido adiposo; el aumento de ácidos grasos libres resulta en cetogénesis.²⁹ En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 o diabetes autoinmunitaria latente de inicio en edad adulta (LADA), cuando se inician los inhibidores de SGLT2, el personal de salud habitualmente disminuye la dosis de insulina con la finalidad de reducir el riesgo de hipoglucemia, lo que se traduce en aumento de la lipólisis en tejido periférico y cetogénesis por parte del hígado como resultado de las concentraciones reducidas de insulina circulante.²⁹

Este efecto adverso es poco frecuente; sin embargo, los médicos debemos tenerlo en consideración en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o diabetes autoinmunitaria latente de inicio en edad adulta y en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, en los que existe marcada insuficiencia de células beta pancreáticas, que se encuentren en tratamiento con inhibidores de SGLT2 y que inicien con datos clínicos característicos de cetoacidosis (náusea, vómito, dolor abdominal, disnea, letargia y deshidratación).²⁹

Inhibidores SGLT2 en diabetes mellitus tipo 1

Existe evidencia prometedora de que la sotagliflozina, un inhibidor dual SGLT1 y SGLT2, logrará aprobación para su tratamiento en pacientes diabéticos tipo 1 combinado con insulina porque se encuentra en ensayos clínicos fase III. Además, con dapagliflozina, se encuentra corriendo el ensayo DEPICT 1 (*Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes*), actualmente en fase III, que compara dapagliflozina contra control placebo.³⁰⁻³⁴

CONCLUSIONES

La nefropatía diabética es una complicación de la diabetes mellitus que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares en aproximadamente 20% en comparación con individuos diabéticos sin nefropatía.³⁵ La hiperglucemia no es el único contribuyente en la manifestación y el progreso de la nefropatía diabética. Existen otras comorbilidades importantes, como hipertensión, dislipidemia y la obesidad, que tienen un gran peso en el daño renal.³⁶ Sin embargo, una vez que la enfermedad renal se ha establecido en el paciente, la medida terapéutica únicamente está dirigida a desacelerar la progresión.

Los inhibidores de SGLT2, la clase farmacológica más nueva de antidiabéticos orales, tienen perfil de seguridad amplio; además de los efectos diuréticos de los inhibidores SGLT2, varios otros factores, como la pérdida de peso, la reducción de la rigidez arterial, del estrés oxidativo, de la



inflamación y del tono nervioso simpático, así como el aumento de la retroalimentación túbulo-glomerular podrían conducir a la protección cardiorenal.

Los inhibidores de SGLT2 proveen reducciones significativas y sostenidas de hemoglobina glucosilada a través del tiempo y utiliza una diana terapéutica diferente al abordaje centrado en la célula beta de la mayor parte de las clases farmacológicas previas. Ha surgido como una opción prometedora en pacientes con diabetes mellitus 2, debido a ensayos clínicos recientes que evidencian los beneficios agregados al control glucémico que podemos proveer a nuestros pacientes, principalmente protección cardiovascular y renal. Su utilidad en diabetes mellitus tipo 1 aún está en estudio con resultados prometedores.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. International Diabetes Federation. 2015.
2. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016;316(6):602-610.
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-795.
4. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39(2):179-186.
5. Tuttle KR, Stein JH, DeFronzo RA. The natural history of diabetic nephropathy. *Sem Nephrol* 1990;10(3):184-193.
6. Tuttle KR, Bakris GL, Billous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus. *Diabetes Care* 2014;37(10):286-2883.
7. Andrianes V, Glykofridi S, Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7(5-6):212-228.
8. Dunsky I, Lawrence G. Renal glycosuria. *J Pediatr* 1947;4:416-21.
9. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM: An Int J Med* 2014;107(4):261-269.
10. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
11. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int* 2011;S7-13.
12. Quamme GA, Freeman HJ: Evidence for a high-affinity sodium-dependent D-glucose transport system in the kidney. *Am J Physiol* 1987;253 F151-F157.
13. Poudel RR. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metabol* 2013;17(4):588-593.
14. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2017;40(1):S88-S98.
15. American Diabetes Association. Pharmacological approaches to glycemic control. *Diabetes Care* 2017;40(1):S64-S74.
16. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-3087.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2015;373(22):2117-2128.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2017;377(7):644-657.
19. Mosley JF, Smith L, Everton E, Fellner C. Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors in the management of type-2 diabetes: a drug class overview. *PT* 2015;40(7):451-462.
20. Lioudaki E, Whyte M, Androulakis ES, Stylianou KG, Daphnis EK, Ganotakis ES. Renal effects of SGLT-2 inhibitors and other anti-diabetic drugs: clinical relevance and potential risks. *Clin Pharmacol Ther* 2017(3):470-480.
21. Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012;3:1-6.
22. Kojima N, Williams JM, Slaughter TN, et al. Renoprotective effects of combined SGLT2 and ACE inhibitor therapy in diabetic Dahl S rats. *Physiological Reports* 2015;3(7).
23. Terami N, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014 Jun 24;9(6):e100777.
24. Abassi Z, et al. Os 05-04 empagliflozin exerts cardio- and nephroprotective effects in Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats. *J Hypertens* 2016;34(1):e58-e59.
25. Panchapakesan U, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One* 2013;8(2):e54442.

26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2016;375(4):323-334.
27. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7(2):135-138.
28. Chou YM, Seak CJ, Ning Z, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by dapagliflozin. *Medicine* 2018;97(25):e11056.
29. Benmoussa J, Clarke M, Penmetsa A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports* 2016;2:17-19.
30. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337-2348.
31. Van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, Van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):700-710.
32. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-274.
33. Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A growing class of antidiabetic agents. *Drugs Context* 2014; 3:212-264.
34. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;121:204-214.
35. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer I.H. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;4:302-308.
36. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Heerspink HJ, Van Raalte DH. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:367-381.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

Cortax®

Celecoxib

SIN INFLAMACIÓN
SIN COMPLICACIÓN

Potente

Acción antiinflamatoria y alta eficacia analgésica¹⁻²

Eficaz

En el alivio de los signos y síntomas de OA, AR, EA* y dolor agudo²⁻⁴

Seguro

Mejor tolerabilidad y menores efectos GI** y renales al no interferir con los procesos fisiológicos de la COX-1⁵⁻⁹

Sin necesidad de gastroprotección^{7,10}

Posología³

OA	1 cápsula de 200 mg al día
AR	1 – 2 cápsulas de 200 mg al día
EA	1 – 2 cápsulas de 200 mg al día
Dolor Agudo	2 cápsulas de 200 mg al día



*OA: Osteoartritis; AR: Artritis Reumatoide; EA: Espondilitis Anquilosante

**GI: Gastrointestinal

Material de apoyo para el profesional de la salud.

Aviso de publicidad No. 183300202C2382

Referencias: 1. Guzmán, A., Díaz, E., Trejo, B. E., & López-Muñoz, F. J. (2004). Synthesis of potential anti-inflammatory compounds, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). Revista de la Sociedad Química de México, 48(4), 230-234. 2. Gong, L., Thorn, C. F., Bertagnoli, M. M., Grosser, T., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetics and genomics, 22(4), 310-318. 3. Información para Prescribir Amplia Cortax®. 4. Irazoque Palazuelos, F. (2001). Celecoxib en el tratamiento de inflamación y dolor en reumatología. Revista Médica del Hospital General de México, 64(S1), 16-19. 5. Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., & Burr, A. M. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. Jama, 284(10), 1247-1255. 6. Hegazy, R., Alashhab, M., & Amin, M. (2011). Cardiorenal effects of newer NSAIDs (Celecoxib) versus classic NSAIDs (ibuprofen) in patients with arthritis. Journal of toxicology, 2011, 1-8. 7. Arias, M. O., & Morral, R. M. (2002). ¿Están indicados los COX-2 en pacientes de riesgo? Atención primaria, 29(4), 230-232. 8. Salido, M., Abásolo, L., & Bañares, A. (2001). Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Inf Ter Sist Nac Salud, 25, 46-52. 9. Kukicani, S. K., & Jain, N. K. (2005). Coxibs: The new super aspirins or unsafe pain killers?. Indian journal of pharmacology, 37(2), 86. 10. Ficha Informativa Celebrex®. (2000). Unidad de Farmacología Clínica - Hospital General Universitario de Alicante.





Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2

Role of adiponectine on obesity and diabetes type 2.

José Enrique Martínez-Hernández,^{1,2} Juan Antonio Suárez-Cuenca,^{1,3} Manuel Martínez-Meraz,⁴ Itzcóatl Miguel López-Rivera,¹ Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca,¹ Paul Mondragón-Terán,¹ Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada¹

Resumen

La adiponectina es una hormona sensibilizadora a la insulina y antiinflamatoria secretada por el tejido adiposo que tiene un inmenso potencial como objetivo terapéutico de una multitud de enfermedades relacionadas con la obesidad, incluida la diabetes tipo 2, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. El gen de la adiponectina se encuentra en el cromosoma 3q27, un locus de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 y los trastornos metabólicos. El aumento de las concentraciones circulantes de adiponectina se asocia con reducción del síndrome metabólico y las reducciones son muy predictivas del riesgo de diabetes. Se han hecho grandes esfuerzos para comprender cómo pueden elevarse las concentraciones de adiponectina. El complejo procesamiento postraduccional y la secreción de adiponectina proporciona un área rica en la que puede desarrollarse la manipulación farmacológica para aumentar las concentraciones de adiponectina en humanos. Las concentraciones circulantes de adiponectina se incrementan con muchos fármacos de administración común, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las tiazolidinedionas, lo que da una oportunidad importante para conocer los mecanismos que subyacen a sus efectos. Esta revisión describe la relación que existe entre la obesidad, la diabetes tipo 2 y la adiponectina, se discuten las funciones específicas en los tejidos y las células de la adiponectina, con insistencia en la regulación de las vías de señalización de adiponectina, así como las posibles vías de señalización implicadas en la regulación metabólica.

PALABRAS CLAVE: Adiponectina; obesidad; diabetes tipo 2; aterosclerosis; enfermedades cardiovasculares.

Abstract

Adiponectin is an insulin-sensitizing and anti-inflammatory fat cell hormone that has immense potential as a therapeutic target for a multitude of obesity-associated diseases including type 2 diabetes, atherosclerosis and cardiovascular diseases. The adiponectin gene is located in chromosome 3q27, a susceptibility locus for type 2 diabetes and metabolic disorders. Increased circulating levels of adiponectin are associated with improvement in the metabolic syndrome and reductions are strongly predictive of diabetes risk. Extensive efforts have been made to understand how adiponectin levels can be elevated. The complex posttranslational processing and secretion of adiponectin provides a rich area where pharmacologic manipulation may be developed to increase adiponectin levels in humans. Circulating adiponectin levels are increased by many commonly used drugs, such as statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, and thiazolidinediones providing an important opportunity to gain insight into the mechanisms underlying their effects. This review describes the relationship among obesity, type 2 diabetes and adiponectin, we discuss the specific functions in tissues and cells of adiponectin, with emphasis on the regulation of adiponectin signaling pathways, as well as possible pathways of signaling involved in metabolic regulation.

KEYWORDS: Adiponectin; Obesity; Type 2 diabetes; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases.

¹ División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

² Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ISSEMyM, Ecatepec, Estado de México.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

⁴ Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Recibido: 6 de agosto 2018

Aceptado: 29 de octubre 2018

Correspondencia

José Enrique Martínez Hernández
jenriquemh18@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM y col. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):389-396. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2448>

ANTECEDENTES

La obesidad, definida por la Organización Mundial de la Salud como exceso de tejido adiposo –en particular el tejido adiposo visceral– que se acumula en una cantidad tal que la salud puede verse afectada de manera adversa,¹ se ha convertido en un importante problema de salud mundial porque se asocia con varias enfermedades, entre las que se incluyen: resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, aterosclerosis y cardiopatía isquémica; que reducen la esperanza de vida y, en conjunto, tienen enormes consecuencias económicas y sociales.² La evidencia indica que la obesidad está causalmente vinculada con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que contribuye a la aparición de trastornos relacionados con la obesidad, en particular con la disfunción metabólica.³

Está bien establecido que el tejido adiposo no sólo está implicado en el almacenamiento de energía, sino que también funciona como órgano endocrino que secreta diversas sustancias bioactivas denominadas en conjunto adipocinas. La expresión desregulada de estos factores, causada por el exceso de adiposidad y la disfunción de los adipocitos, se ha relacionado con la patogénesis de diversas enfermedades.⁴

Adipocinas

El tejido adiposo se ha considerado tradicionalmente un órgano de almacenamiento de energía a largo plazo, pero ahora se sabe que tiene un papel clave en la integración del metabolismo sistémico. Esta función metabólica está mediada, en parte, por su capacidad de secretar numerosas proteínas. Los factores que son secretados por el tejido adiposo se denominan colectivamente adipocinas. La expresión de las adipocinas también puede variar según el sitio de depósito de tejido adiposo. Los dos depósitos

más abundantes son el tejido adiposo visceral y subcutáneo que producen perfiles únicos de adipocinas (**Figura 1**).

La producción de la mayor parte de las adipocinas está regulada positivamente en los sujetos obesos, donde estas proteínas proinflamatorias funcionan para promover enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad.

El exceso de adiposidad visceral se relaciona con aumento de las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR), que se asocia con la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. De hecho, el aumento de las concentraciones de PCR y de su inductor interleucina 6 (IL-6) son predictivos de diabetes tipo 2 en diversas poblaciones. Además, las intervenciones destinadas a causar la pérdida de peso conducen a reducciones en las concentraciones de proteínas proinflamatorias, incluidas la PCR y la IL-6.⁵

Sin embargo, el tejido adiposo también secreta en menor cantidad adipocinas antiinflamatorias, como la adiponectina, que ha sido objeto de intensa investigación.

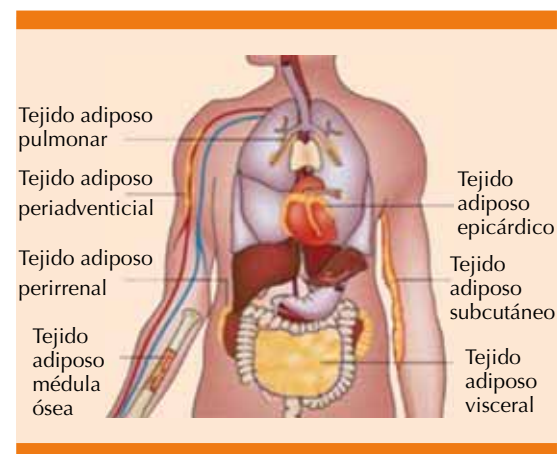


Figura 1. Depósitos de tejido adiposo.



Adiponectina

La adiponectina (también conocida como Acrp30, AdipoQ, apM1 o GBP-28)⁶⁻⁹ es una proteína de 244 aminoácidos y 30 kDa, secretada principalmente por el tejido adiposo. Fue identificada casi simultáneamente por cuatro grupos diferentes usando diversos enfoques. La adiponectina humana está codificada por el gen Adipo Q, que abarca 17 kb en el locus cromosómico 3q27. El gen para la adiponectina humana contiene tres exones, con el codón de inicio en el exón 2 y el codón de parada en el exón 3.^{10,11} El locus cromosómico 3q27 se ha identificado como una región que porta un gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico.^{12,13}

La adiponectina tiene un dominio similar al colágeno seguido por un dominio globular que es semejante al factor del complemento C1q. De manera similar a C1q, la adiponectina forma trímeros, a través de interacciones de los dominios de tipo colágeno, que pueden asociarse adicionalmente para formar oligómeros multiméricos estables. La adiponectina se secreta desde los adipocitos al torrente sanguíneo como tres complejos oligoméricos, que incluyen un trímero (67 kDa), un hexámero (140 kDa) y un multímero de alto peso molecular (300 kDa) que comprende al menos 18 monómeros, es posible detectar las tres formas en la sangre (**Figura 2**).^{14,15}

AdipoR1 y AdipoR2, dos receptores transmembrana estructuralmente relacionados, se han identificado como receptores de adiponectina funcionales. Son estructural y funcionalmente distintos de los receptores clásicos acoplados a proteína G (GPCR). A diferencia de otros GPCR reportados, AdipoR1 y AdipoR2 tienen una topología de membrana invertida con un extremo NH₂ citoplasmático y un dominio terminal COOH extracelular corto de aproximadamente 25 aminoácidos. AdipoR1 y AdipoR2

son codificados por genes situados en las regiones cromosómicas 1p36.13-q41 y 12p13.31, respectivamente. AdipoR1 es un receptor de alta afinidad para la adiponectina globular y de baja afinidad para adiponectina de longitud completa. Se expresa de forma ubicua, pero principalmente y en abundancia en el músculo esquelético. Asimismo, AdipoR2 reconoce principalmente adiponectina de longitud completa y se expresa predominantemente en el hígado.¹⁶

La concentración plasmática de adiponectina es alta (3 a 30 µg/mL) y depende de distintos factores. Se ha observado menor concentración de adiponectina en individuos obesos en comparación con individuos delgados. Estudios *in vitro* en adipocitos 3T3-L1 han mostrado que la producción de adiponectina se ve inhibida por factores proinflamatorios, como TNF e IL-6, así como por hipoxia y estrés oxidativo. Los agonistas del PPAR γ promueven la diferenciación de los adipocitos y la secreción de adiponectina se estimula en los adipocitos mediante la activación del PPAR γ .¹⁷

El incremento en el volumen del tejido adiposo observado en la obesidad se acompaña de otros cambios en las características biológicas habituales de éste, que se vuelve disfuncional. El depósito visceral de la grasa, la hipertrofia y cambio del perfil secretor de los adipocitos, junto con la infiltración del tejido adiposo por células inflamatorias son algunas de las características que determinan la comunicación alterada del tejido adiposo con otros órganos. Varias observaciones clínicas apoyan una asociación entre las concentraciones de adiponectina y la disfunción metabólica ligada a la obesidad: primero, las concentraciones plasmáticas de adiponectina se correlacionan negativamente con la acumulación de grasa visceral; segundo, las concentraciones plasmáticas de adiponectina disminuyen en pacientes con diabetes tipo 2, y tercero, las concentraciones altas de adiponectina se asocian con menor riesgo de diabetes tipo

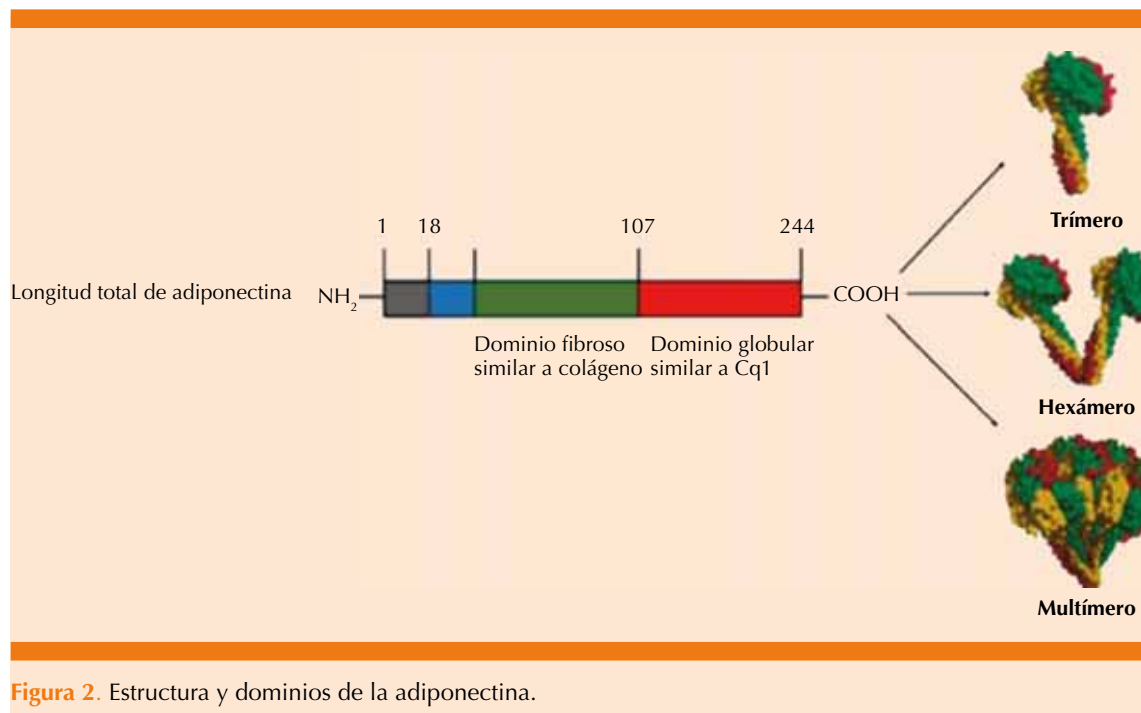


Figura 2. Estructura y dominios de la adiponectina.

2. Estas características hacen a la adiponectina única porque es expresada en concentraciones más altas por adipocitos funcionales, pero su expresión está regulada negativamente en los adipocitos disfuncionales, que se vinculan con la obesidad.^{18,19}

Adiponectina y metabolismo intermediario

La evidencia de modelos experimentales indica que la adiponectina protege contra la disfunción metabólica ligada a la obesidad. Se ha demostrado que la administración de adiponectina a ratones diabéticos reduce la hiperglucemia potenciando la actividad de la insulina; asimismo, cuando se administra a ratones obesos, aumenta la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular y reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos. En concordancia con estas observaciones, los ratones con deficiencia de adiponectina desarrollan resistencia a la insulina exacerbada por la dieta,

mientras que la sobreexpresión en ratones ob/ob transgénicos en el gen de adiponectina, mejora el metabolismo de la glucosa independientemente de la pérdida de peso.²⁰

Los efectos de la adiponectina en la sensibilidad a la insulina parecen estar mediados, en parte, por su capacidad de activar la proteína cinasa activada por AmP (AmPK) en el músculo esquelético y el hígado, porque la activación de AmPK conduce al aumento en la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa en el tejido muscular y la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado. Se piensa que la adiponectina media la activación de AmPK a través de interacciones con sus receptores de superficie celular: receptor de adiponectina 1 y receptor de adiponectina 2. En las células del músculo esquelético, se ha descubierto que la adiponectina aumenta la concentración de Ca²⁺ intracelular y la actividad de la proteína cinasa dependiente de calcio/calmodulina (CamKK), AmPK y sirtuina 1 (SIRT1), lo que

eleva la expresión y actividad del coactivador 1 α de PPAR γ (PPAR γ C1 α).²¹ **Figura 3**

Múltiples estudios en animales y humanos han demostrado correlación entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina y la sensibilidad a la insulina.²²⁻²⁵ Esta correlación permanece incluso después del ajuste por la distribución del tejido adiposo.

De hecho, la disminución en las concentraciones de adiponectina parece identificar la resistencia a la insulina antes de la aparición de una diabetes manifiesta. Se observó en un estudio reciente que las concentraciones circulantes de adiponectina disminuyeron con la progresión de la resistencia a la insulina en monos rhesus genéticamente predispuestos a padecer resistencia a la insulina. Esta disminución en la adiponectina precedió a la aparición de hiperglucemia manifiesta.²³ Asimismo, la administración de adiponectina

a ratones ha demostrado inducir la pérdida de peso, revertir la hiperlipidemia y la hiperglucemia y disminuir los marcadores de inflamación vascular.²⁶⁻²⁸

Un estudio en adultos jóvenes no diabéticos mostró disminución en las concentraciones de adiponectina asociadas con aumento de las concentraciones de glucosa en ayunas y los índices de HOMA.^{29,30} Otros estudios han demostrado que las concentraciones más altas de adiponectina se relacionan con riesgo reducido de diabetes tipo 2 en múltiples grupos étnicos.³¹⁻³³

Tratamientos experimentales

Debido al amplio potencial benéfico y terapéutico en humanos, la adiponectina se ha convertido en el tema de intensa investigación preclínica en los últimos años. La manipulación preclínica de la adiponectina plasmática

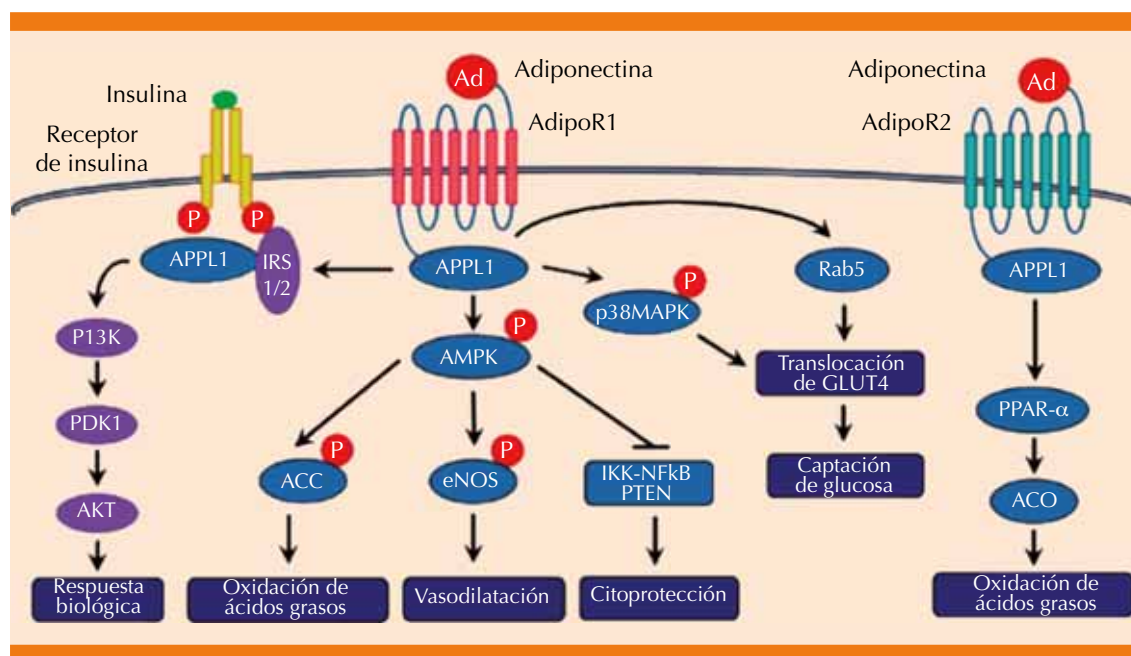


Figura 3. Vías de señalización de la adiponectina a través de AdipoR1 y AdipoR2.

Basada en: Ruan H, et al. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016;8:101-109.

circulante se ha planteado en dos enfoques: la administración de adiponectina recombinante o el aumento farmacológico de la producción endógena de adiponectina. Sin embargo, ha habido una serie de dificultades en la producción de adiponectina recombinante porque la adiponectina de longitud completa producida a través de ingeniería genética en bacterias carece de modificaciones postraduccionales críticas, por lo que es virtualmente inactiva y requiere que se produzca adiponectina de longitud completa en cultivo de células de mamífero, un proceso que generalmente no es factible para la producción farmacéutica a gran escala. Debido a las dificultades inherentes en la producción de adiponectina recombinante, combinadas con su semivida circulante breve prevista una vez administrada, el desarrollo de una estrategia exitosa para su administración terapéutica se ha vuelto bastante desafiante.³⁴ En consecuencia, los esfuerzos para aumentar las concentraciones de adiponectina se han centrado en aumentar la producción de adiponectina endógena por el tejido adiposo. El éxito de esta táctica, sin embargo, es críticamente dependiente de nuestra comprensión de los mecanismos celulares subyacentes a la biosíntesis y la secreción de adiponectina.

Se ha observado que muchos medicamentos existentes aumentan las concentraciones de adiponectina, incluyendo las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las tiazolidinedionas. Gran parte del mecanismo por el que estos medicamentos aumentan la adiponectina no está claro, pero la comprensión de estos mecanismos puede indicar el camino a futuras terapias dirigidas para aumentar la adiponectina.

Perspectivas

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han marcado un progreso en la exploración del mecanismo fisiológico

a través del cual la adiponectina ejerce su acción. En particular, el conocimiento de las funciones pleiotrópicas de la adiponectina se ha ido acumulando rápidamente. Sin embargo, muchas preguntas deben abordarse antes de que la adiponectina pueda usarse como un objetivo terapéutico potente. Por ejemplo, la existencia de diferentes isoformas oligoméricas de adiponectina y sitios de producción, el dimorfismo sexual en la concentración de adiponectina, la distribución de isoformas oligoméricas y la identificación de múltiples receptores con afinidad diferente por oligómeros de adiponectina se suman a la complejidad de las acciones de adiponectina en una serie de procesos y enfermedades. Sin embargo, los estudios en modelos animales de diabetes, obesidad y aterosclerosis demostraron claramente que la adiponectina puede tener efectos benéficos en esos estados de enfermedad.

CONCLUSIONES

La adiponectina es una hormona derivada del tejido adiposo que parece desempeñar un papel decisivo en la protección contra la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Se cree que la disminución de las concentraciones de adiponectina juega un papel central en el desarrollo de la diabetes tipo 2, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares en humanos. La investigación en humanos y modelos animales ha demostrado consistentemente el papel de la adiponectina como un importante regulador fisiológico de la sensibilidad a la insulina, la glucosa y el metabolismo de los lípidos, así como la homeostasia cardiovascular. Estudios recientes realizados en modelos humanos y animales de obesidad, diabetes y aterosclerosis han reportado el posible papel de la adiponectina y los receptores de adiponectina en el tratamiento de estas enfermedades metabólicas. Como la producción de adiponectina endógena se ve afectada como efecto de la obesidad



y las enfermedades relacionadas, un enfoque terapéutico práctico es recurrir a intervenciones farmacológicas o dietéticas para restablecer la capacidad del tejido adiposo en la secreción de adiponectina. Aunque la administración directa de adiponectina ha demostrado mejorar la resistencia a la insulina y la aterosclerosis en modelos animales, no se han realizado ensayos en humanos, se necesitan ensayos clínicos para mostrar los beneficios causados por la elevación en las concentraciones de adiponectina *per se*. En el futuro, esta estrategia probablemente pueda servir como enfoque terapéutico potencial, novedoso e innovador para el tratamiento de las enfermedades metabólicas.

REFERENCIAS

1. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva, 1997.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/>. Cited 02 March 2018.
3. Apovian CM. The obesity epidemic--understanding the disease and the treatment. *N Engl J Med* 2016;374:177-9.
4. Berg H, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-949.
5. Esposito, K. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-1804.
6. Schere PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to c1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-26749.
7. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apm1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
8. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
9. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
10. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (gbp28). *Gene* 1999;229:67-73.
11. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000;24:861-868.
12. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:14478-14483.
13. Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire CL, Lecoecur CC, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002;51:1247-1255.
14. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MRS, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:2005-2010.
15. Wang ZV, Schraw TD, Kim JY, Khan T, Rajala MW, Follenzi A, et al. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention. *Mol Cell Biol* 2007;27:3716-3731.
16. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
17. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56:901-911.
18. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-188.
19. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Adipocyte dysfunction in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes. *Int J Exp Pathol* 2014;95:86-94.
20. Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol* 2011;6:275-97.
21. Deepa SS, Zhou L, Ryu J, Wang C, Mao X, Li C, et al. Ap11 mediates adiponectin-induced Ikb1 cytosolic localization through the PP2A-PKCzeta signaling pathway. *Mol Endocrinol* 2011;25:1773-1785.
22. Berg AH, Du Combs TPX, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-953.
23. Combs TP, Wagner JA, Berger J. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143:998-1007.
24. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-1133.
25. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJYU, Hilner JE, Ginge-rich R. Serum adiponectin in young adults--interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and

- insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-498.
26. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
 27. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-538.
 28. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.
 29. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-1133.
 30. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Hilner JE,GINGERICH R. Serum adiponectin in young adults – interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-498.
 31. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26:2015-2020.
 32. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-58.
 33. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-228.
 34. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, Hamilton MP, Luby- Phelps K, Scherer PE. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes* 2009;58:1961-1970.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

OKSEN®



OK EN HIPERTENSIÓN

Porque la **hipertensión** es un problema de salud global que daña órganos blanco y que tiene como consecuencia:

- › **Insuficiencia cardiaca**
- › **Daño renal**
- › **Retinopatía**
- › **Demencia vascular** ⁽¹⁾

OKSEN Es la cápsula de contenido líquido que da el **OK en hipertensión**

+ **Telmisartán**
Hidroclorotiazida



Revisar IPP:



OKSN-A01-17



Nuevos tratamientos contra la migraña

New treatments against migraine.

Rogelio Domínguez-Moreno,¹ Felipe Vega-Boada,¹ Roger Gaspar Mena-Arceo²

Resumen

La migraña es una enfermedad con alta prevalencia y discapacitante que afecta a población económicamente activa, por lo que representa un problema de salud pública. En la actualidad la gran mayoría de pacientes aptos para recibir tratamiento preventivo no lo reciben, ya sea por desconocimiento del médico o por la complejidad o efectos adversos de los tratamientos disponibles. Existen nuevos fármacos que actúan en la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (gepantes y anticuerpos monoclonales) y en el agonismo selectivo del receptor 1F de serotonina, que han mostrado efectividad clínica con pocos efectos adversos. Su eficacia, sin embargo, pudiera no ser mayor a la de los fármacos ya conocidos. Al momento se han aprobado tres anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) y se cuenta con estudios de fase III de otros grupos farmacológicos, por lo anterior, es importante actualizar los conocimientos de estos nuevos focos terapéuticos y del mecanismo de acción de estos nuevos tratamientos que pronto estarán disponibles.

PALABRAS CLAVE: Migraña; anticuerpos monoclonales.

Abstract

Migraine is a disease with high prevalence and disability that affects the economically active population, so it represents a public health problem. Nowadays, the vast majority of patients who are candidates for preventive treatment do not receive it, either due to lack of knowledge of the physician or because of the complexity and/or adverse effects of the available treatments. There are new drugs that act in the calcitonin gene-related peptide pathway (gepants and monoclonal antibodies) and in the selective agonism of the serotonin 1F receptor, which have shown clinical effectiveness with few adverse effects. Its efficacy, however, may not be greater than that of the drugs already known. At the moment three monoclonal antibodies have been approved (erenumab, galcanezumab and fremanezumab) and there are studies of phase III of other pharmacological groups. Therefore, it is important to update the knowledge associated with these new therapeutic focuses and the mechanism of action of these new treatments that will be available soon.

KEYWORDS: Migraine; Monoclonal antibodies.

¹ Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

² Profesor de Farmacología, Universidad Anáhuac Campus Mayab, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 10 de noviembre 2018

Aceptado: 28 de diciembre 2018

Correspondencia

Rogelio Domínguez Moreno
rogelio_dm@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Mena-Arceo RG. Nuevos tratamientos contra la migraña. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):397-405. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2712>

ANTECEDENTES

La migraña es una de las enfermedades más frecuentes y discapacitantes en población económicamente activa (25-55 años), se encuentra entre las 10 enfermedades principales en la población general, su prevalencia general es de 14.7% con predominio en mujeres (17.6 vs 8%); según cálculos, afecta a más de 44 millones de personas en Estados Unidos y aproximadamente a 170 millones de personas en Europa.¹ En Latinoamérica Morillo y colaboradores reportaron una prevalencia general de 8.5%, donde Brasil tuvo la cifra más alta con 12.6% y Argentina tuvo la más baja con 5%, mientras que en México se reportó en 8% (12.1% en mujeres y 3.9% en hombres).² En el estudio de Arroyo y su grupo se evaluó la prevalencia en una cohorte de mujeres mexicanas (cohorte ESMaestras) que incluyó 77,885 participantes entre 2011 y 2013, con prevalencia de 19%.³

En el aspecto clínico la migraña puede identificarse con la mnemotecnía POUND que por sus siglas en inglés hacen referencia a *Pulsatil, One day, Unilateral, Nausea, Disability*, que equivalen en español a pulsátil, duración de 4 a 72 horas, unilateral, asociada con náuseas-vómito y discapacidad, sin olvidar que frecuentemente se vincula también con fotofobia y que su intensidad es de moderada a grave, asimismo, existe el cuestionario Migraine ID que analiza la existencia de náusea, fotofobia y discapacidad, puede establecerse el diagnóstico de migraña con la existencia de dos de tres de estas características con sensibilidad de 84% y especificidad de 76%.⁴

El tratamiento de la migraña puede ser en la fase aguda (abortivo) y profiláctico, este último reviste gran importancia porque incide directamente en la calidad de vida, en los días-trabajo perdidos por discapacidad y en las relaciones interpersonales, entre otros. Se ha calculado que entre 20 y 35% de los pacientes con migraña son aptos

a recibir tratamiento profiláctico; sin embargo, hasta 66% de estos pacientes no lo reciben.⁵

Definiciones

De acuerdo con su frecuencia por mes, según la tercera clasificación internacional de cefaleas, la migraña puede definirse en dos tipos:⁶

Migraña episódica: con menos de 15 días de cefalea al mes, que representa 90% de los casos.

Migraña crónica: al menos 15 días de cefalea al mes de los que 8 o más cumplan los criterios de migraña con o sin aura, por más de tres meses. Representa 5 a 10%.

Fisiopatología

Existen múltiples factores implicados, como el genético, ambiental, metabólico, hormonal y fármacos exacerbantes, de igual forma, se han corroborado mecanismos que generan alteraciones en los circuitos tálamo-corticales, activación hipotalámica y de tallo cerebral, despolarización cortical, conectividad cerebral y liberación de péptidos moduladores del dolor central (PRGC-péptido relacionado con el gen de la calcitonina, polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, etc.).⁷

El PRGC es un neuropéptido de 37 aminoácidos, se halla en fase de estudio desde el decenio de 1990, se expresa en el sistema nervioso central y periférico, forma parte de una familia que incluye a la adrenomedulina, amilina y calcitonina, tiene un papel importante en la neurotransmisión del dolor y en la fisiopatología de la migraña, por lo que se ha convertido en un blanco terapéutico. Está aumentado en la circulación intracraneal en la fase aguda de la migraña y su administración intravenosa ha podido reproducir los síntomas en pacientes migrañosos, mas no en voluntarios sanos.⁸

El PRGC puede ejercer sus efectos a través de diferentes receptores, que incluyen: receptor del PRGC, receptor de la calcitonina, receptor de amilina y receptor de adrenomedulina, de los que la mayor afinidad es para el receptor del PRGC y al receptor de amilina. En términos funcionales, el receptor del PRGC se compone del receptor tipo calcitonina (RTC o CLR por sus siglas en inglés) y de la proteína 1 modificadora de la actividad del receptor (P1MAR o RAMP1 por sus siglas en inglés), que cuando se unen a la proteína componente del receptor (PCR o RCP por sus siglas en inglés) permiten la activación y transducción de la señal del dolor (**Figura 1**). De igual forma P1MAR puede unirse al receptor de calcitonina (RCT o CTR por sus siglas en inglés) para crear el receptor de amilina responsivo a PRGC. Otras combinaciones son RCT o RTC con P1MAR con lo que se crean receptores respon-

sivos a los péptidos de la familia del PRGC. Al momento los detalles de la señalización de la vía del PRGC se desconocen; sin embargo, la vía que mejor se ha caracterizado es a través de la adenilato ciclasa, AMP cíclico y activación de la proteína-quinasa A.⁹

El sistema del PRGC (péptido y su receptor) se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. En el sistema nervioso central se encuentra en neuronas corticales, hipocampo, cerebelo, tálamo, núcleo hipotalámico y núcleos de tallo cerebral. El PRGC se libera de los nervios trigéminos (expresado en 35 a 50% de las neuronas del ganglio trigémino) y se activan en el contexto de migraña, lo que lleva a vasodilatación no mediada por endotelio, inflamación neurogénica y sensibilización periférica, que conlleva a los procesos determinantes para la transmisión del dolor.¹⁰

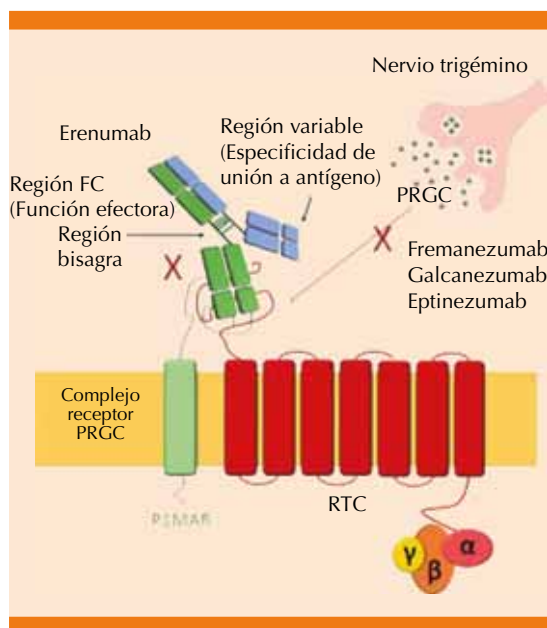


Figura 1. Complejo del receptor del PRGC, donde se observan las vías de bloqueo con los anticuerpos monoclonales contra el receptor (erenumab) o contra el péptido propiamente (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab).

Adaptado de la referencia 9.

Se han descrito cuatro fases de la migraña en su expresión clínica, que conviene identificar para efectos de clasificación y tratamiento, las cuales son:¹

Fase premonitoria: precede a la cefalea, habitualmente por horas (< 72 horas). Se caracteriza por irritabilidad, fatiga, bostezos, dolor de cuello y fonofobia.

Fase de aura: ocurre en 30% de los pacientes con migraña, precede de forma inmediata (usualmente menos de una hora) o aparece durante la cefalea.

Fase cefalálgica: el episodio de dolor que cumple características clásicas y dura 4 a 72 horas, aunque si dura más de 72 horas habrá que considerarse estado migrañoso.

Fase posdrómica: posterior a la cefalea, usualmente alteraciones sensoriales y dura menos de 24 horas.

Tratamiento

Para el inicio del tratamiento es importante tomar en cuenta las características de la migraña (frecuencia, gravedad y efecto) y del paciente (necesidad, objetivos, comorbilidades, así como acceso a medicamentos y efectos adversos). En general, existen dos tipos de tratamiento: el abortivo (episodios agudos) y el preventivo (profiláctico) para disminuir la frecuencia e intensidad en los casos que se requiera.¹¹

Siempre habrá que advertir de los posibles efectos adversos de los medicamentos y aconsejar al paciente para evitar el abuso de analgésicos.

Tratamiento agudo

Deben tomarse en cuenta los siguientes cuatro principios:^{11,12}

1. Tratamiento temprano: se refiere que los episodios de dolor son más fácilmente controlados cuando el tratamiento se inicia en la fase de aura o de dolor inicial.
2. Vía de administración: en caso de vómito como síntoma asociado, los fármacos vía oral no son efectivos, por lo que en esa situación otras vías de administración serán más adecuadas.
3. Tratamiento coadyuvante: hace referencia a que incluso 60% de los pacientes tienen náusea y vómito, por lo que también son síntomas a tratar.
4. Rescate: se refiere a tener en cuenta el fármaco de segunda línea a prescribirse en caso de que no haya alivio del cuadro agudo, así como las indicaciones de tratamiento agudo en el contexto extrahospitalario.

En el **Cuadro 1** se enlistan los fármacos y dosis aprobadas para el tratamiento agudo de la migraña en orden de nivel de evidencia.

En el tratamiento agudo habrá que evitar la administración de AINES y otros analgésicos no específicos por más de 15 días en administración simple o por más de 10 días en administración combinada, debido al riesgo de cefalea por abuso de medicamentos. Los triptanos pueden tener efecto vasoconstrictor, por lo que habrá que revisar sus dosis máximas y tener en cuenta que están contraindicados en: hipertensión arterial no tratada o descontrolada, enfermedad coronaria, enfermedad de Raynaud, antecedente de infarto cerebral, embarazo o lactancia, insuficiencia renal o hepática graves, edad mayor de 65 años, migraña hemipléjica y basilar.¹³

Tratamiento crónico o preventivo

Cuando se decida la administración de profilaxis es importante considerar su inicio paulatino, comorbilidades, efectos adversos, embarazo, contraindicaciones, expectativas del paciente y mantener el tratamiento al menos dos a seis meses de forma ininterrumpida.¹⁴

La profilaxis está indicada ante uno o más de los siguientes: ataques incapacitantes a pesar de tratamiento agudo adecuado, más de cuatro días al mes de migraña o más de ocho al mes de cefalea, sobreadministración de fármacos de fase aguda o efecto adverso y otras causas especiales, como migraña hemipléjica, infarto migrañoso, migraña basilar y aura molesta.^{12,13}

Se considera profilaxis exitosa cuando la frecuencia e intensidad de los episodios disminuye al menos 50%. En el **Cuadro 2** se enlistan los fármacos con nivel de evidencia A y sus consideraciones.



Cuadro 1. Tratamiento farmacológico en fase aguda de migraña y su nivel de evidencia

Nivel A	Nivel B	Nivel C	Nivel U
Analgésicos <ul style="list-style-type: none"> Paracetamol 1 g (ataques no incapacitantes) 	Antieméticos <ul style="list-style-type: none"> Clorpromazina Metoclopramida Proclorperazina 	Antiepilépticos <ul style="list-style-type: none"> Valproato de magnesio IV 400-1000 mg 	AINES <ul style="list-style-type: none"> Celecoxib 400 mg
Ergotamínicos <ul style="list-style-type: none"> Dihidroergotamina aerosol nasal 2 mg o inhalador pulmonar 1 mg 	Ergotamínicos <ul style="list-style-type: none"> Dihidroergotamina 1 mg (IV, IM o SC) Ergotamina/cafeína 1/100 mg 	Ergotamínicos <ul style="list-style-type: none"> Ergotamina 1-2 mg 	Otros <ul style="list-style-type: none"> Lidocaína IV Hidrocortisona IV 50 mg
AINES <ul style="list-style-type: none"> Aspirina 500 mg Diclofenaco 50, 100 mg Ibuprofeno 200, 400 mg Naproxeno 500, 550 mg 	AINES <ul style="list-style-type: none"> Flurbiprofeno 100 mg Ketoprofeno 100 mg Ketorolaco 30-60 mg 	AINES <ul style="list-style-type: none"> Fenazona 1000 mg 	
Opioides <ul style="list-style-type: none"> Butorfanol 		Opioides <ul style="list-style-type: none"> Butorfanol Codeína Meperidina Metadona Tramadol 	
Triptanos <ul style="list-style-type: none"> Almotriptán 12.5 mg Eletriptán 20, 40, 80 mg Frovatriptán 2.5 mg Sumatriptán: oral: 25, 50 y 100 mg, aerosol nasal: 10, 20 mg, parche 6.5 mg, subcutáneo: 4, 6 mg Zolmitriptán 2.5, 5 mg 	Otros <ul style="list-style-type: none"> Sulfato de magnesio 1-2 g (migraña con aura) Isometepteno 65 mg 	Esteroides <ul style="list-style-type: none"> Dexametasona IV 4-16 mg 	

Nivel A: efectivo. Nivel B: probablemente efectivo. Nivel C: posiblemente efectivo. Nivel U: inadecuado o datos contradictorios.

Cuadro 2. Fármacos profilácticos nivel A

Fármaco	Dosis efectiva	Efectos adversos	Contraindicaciones
Propranolol	80-240 mg/d	Fatiga, trastornos del sueño, depresión, poca tolerancia a ejercicio, ortostatismo, bradicardia, impotencia sexual	Insuficiencia cardiaca, asma, diabetes con administración de insulina
Timolol	10-15 mg c/12h		
Metoprolol	50-200 mg/d		
Divalproato sódico	500-1000 mg/d	Ganancia de peso, caída de cabello, hepatotoxicidad, temblor	Mujeres en edad reproductiva
Topiramato	100 mg/d (iniciando a 25 mg con aumento semanal)	Alteraciones de la conducta o cognitivas, aumento de la presión intraocular, pérdida de peso, nefrolitiasis, parestesias o estremecimiento de manos y pies	Mujeres en edad reproductiva
Toxina botulínica	155 unidades cada 12 semanas	Dolor en el sitio de aplicación, dolor muscular, debilidad	Enfermedad muscular o de la unión neuromuscular

Nuevos tratamientos

Pequeñas moléculas antagonistas del PRGC gepantes

Actúan bloqueando al receptor del PRGC y amilina 1, no son vasoconstrictores, a diferencia de los triptanos y derivados de la ergotamina. Se ha reportado efectividad clínica en el contexto agudo de la migraña de siete moléculas de este grupo: telcagepant, BI44370TA, olcegepant, rimegepant, MK-3207, ubrogepant y atogepant; sin embargo, algunas mostraron hepatotoxicidad (telcagepant y BI44370TA), por lo que sus estudios se suspendieron.¹⁵

En un ensayo clínico fase 2B para tratamiento agudo de migraña, con ubrogepant y placebo, en el que se incluyeron 527 pacientes en el brazo de intervención con dosis de 1, 10, 25, 50 y 100 mg, se observó que el fármaco fue superior a placebo a dosis de 25, 50 y 100 mg en la obtención de estado libre de dolor, con efectos adversos similares a los del placebo (principalmente náuseas, mareo, boca seca, somnolencia y fatiga).¹⁶

Estudios clínicos de gepantes comparados con triptanos muestran para los gepantes eficacia clínica superior a placebo y similar a la de los triptanos con efectos adversos similares a los del grupo placebo.¹⁷

En la actualidad existen dos ensayos clínicos fase III con ubrogepant para el tratamiento agudo, que han terminado de reclutar pacientes, a la vez que atogepant se evalúa en un ensayo clínico fase II/III para la prevención de la migraña episódica, que también ha completado su fase de reclutamiento de pacientes, por lo que es probable que pronto se publiquen los resultados.¹⁸⁻²⁰

El ubrogepant, rimegepant y el atogepant, que son moléculas disponibles para administración oral, libres de hepatotoxicidad y con efectos ad-

versos similares al placebo, continúan en estudio y resultan prometedores.

Anticuerpos monoclonales contra el receptor/péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Existen cuatro anticuerpos, uno contra el receptor (erenumab) y los otros tres (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab) contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina; hasta octubre de 2018 los únicos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) eran erenumab, galcanezumab y fremanezumab. Al igual que los gepantes, éstos tienen menores efectos adversos sin efecto vasoconstrictor, este grupo se ha estudiado en el tratamiento preventivo (migraña episódica y crónica), a diferencia de los gepantes que están evaluados en el tratamiento agudo.²¹

Goadsby y colaboradores reportaron en 2017 los resultados del estudio STRIVE con erenumab en la prevención de migraña episódica, incluyeron 955 pacientes, de los que 317 recibieron 70 mg y 319, 140 mg de erenumab contra 319 en el grupo placebo; la administración fue mensual durante seis meses, la dosis de 140 mg mostró efecto significativo, reduciendo 1.9 días de migraña al mes al compararse con placebo (3.7 días entre el mes 4-6), 50% de los pacientes logró la meta de reducir $\geq 50\%$ los días de migraña al mes, en comparación con 26.6% en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, infección respiratoria alta, sinusitis, estreñimiento y artralgias.²²

Un estudio clínico fase III en el tratamiento preventivo de la migraña crónica con fremanezumab incluyó 1130 pacientes distribuidos en tres grupos: fremanezumab trimestral y mensual vs grupo placebo. Los resultados reportaron disminución de los días de migraña al mes en 4.3 y 4.6 días con la administración trimestral y mensual, respectivamente, lo que representa



disminución neta de 2.1 días al compararse con placebo. Con respecto a lograr disminución de 50% de los días de migraña al mes, esto se logró en 38% con la administración trimestral, 41% con la mensual y 28% en el grupo placebo ($p < 0.0001$). Los efectos adversos más frecuentes se asociaron con el sitio de inyección (dolor, induración y eritema), infección respiratoria alta-nasofaringitis y sólo 1% tuvo alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, que se atribuyó a otra causa porque el metabolismo de fremanezumab no es esa vía.²³

De igual forma se han reportado resultados positivos en estudios fase III con eptinezumab (PROMISE 1 y 2), así como un ensayo clínico fase 2B y III con galcanezumab (EVOLVE 1 y 2).^{24,25} En el **Cuadro 3** se describen las características hasta ahora disponibles de estos anticuerpos.

Aunque a la fecha no se han realizado estudios comparativos de estos anticuerpos vs el tratamiento actual preventivo (betabloqueadores o antiepilépticos), los datos sugieren que la eficacia podría ser comparable, lo que aunado a su perfil de seguridad y tolerabilidad, así como su administración mensual, los hacen prometedores; sin embargo, su costo limitará su prescripción, por lo que habrá que definir a la población apta. Aún está por determinarse lo referente a embarazo, lactancia y riesgo cardiovascular.

Agonista del receptor de serotonina_{1F} ditanos

Los triptanos tienen su efecto farmacológico a través del agonismo del receptor 1B y 1D de serotonina, el receptor 1B tiene efecto vasoconstrictor y el 1D activa periféricamente a las fibras nerviosas además del tallo cerebral. Se ha descubierto que el agonismo del receptor 1F tiene efectos antinociceptivos sin los efectos vasoconstrictores de los triptanos o derivados de ergotamina.^{26,27}

Lasmiditan es el primer fármaco del grupo de los ditanos que tiene como mecanismo el agonismo selectivo del receptor 1F en la vía trigeminal y como prospecto para el tratamiento agudo sin efecto vasoconstrictor asociado. Farkkila y colaboradores reportaron los resultados de un ensayo clínico fase II que incluyó 512 pacientes que se distribuyeron al azar para recibir dosis de 50, 100, 200 y 400 mg de lasmitidan o placebo. Se evaluó el alivio del dolor a las dos horas posdosis y se documentó alivio en 17.9, 38.2, 28.8 y 38.7% a las dosis comentadas, respectivamente; sin embargo, hubo también frecuencia alta de efectos adversos, como mareo, parestesias, náusea y vómito.²⁸ Posteriormente se reportaron de forma preliminar dos ensayos clínicos fase III (SAMURAI y SPARTAN) donde se eligieron pacientes con tres a ocho ataques de migraña al mes con discapacidad moderada a grave, que recibieron dosis de 100 y 200 mg

Cuadro 3. Anticuerpos monoclonales en migraña

Fármaco	Disminución días-migraña* (efecto máximo)	Administración	Dosis	Vida media	NNT	Efectos adversos (OR)	FDA
Eptinezumab	-1 (semana 5-8)	Trimestral IV	300 mg	31 días	4.7	1.09	-
Erenumab	-1.9 (semana 9-12)	Mensual SC	70 o 140 mg	21 días	6.2	0.96	Aprobado
Galcanezumab	-1.2 (semana 9-12)	Mensual SC	240-120 mg	28 días	4	1.07	Aprobado
Fremanezumab	-2.1 (semana 9-12)	Mensual/trimestral SC	225/675 mg	40-48 días	4	1.05	Aprobado

* Días de reducción netos al compararse contra placebo.

NNT: número necesario a tratar; OR: razón de momios o probabilidad de un evento; FDA: Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; - (guión): separa la dosis inicial de las dosis subsecuentes.

en SAMURAI y 50, 100 y 200 mg en SPARTAN, durante las primeras cuatro horas del episodio de migraña. A dos horas de la administración de la dosis de 200 mg 32.2% de los pacientes en SAMURAI y 38.8% en SPARTAN vs 15.3% en SAMURAI y 21.3% en SPARTAN con administración de placebo estuvieron libres de cefalea, lo que fue estadísticamente significativo, aunado a esto, los síntomas asociados, como náuseas, foto y fonofobia también disminuyeron y los efectos adversos más frecuentes (> 2%) fueron: mareo, parestesias, somnolencia, fatiga, náuseas y letargo.^{29,30} Aún no lo ha aprobado la FDA; sin embargo, se planeaba su sometimiento para 2018.

Antagonistas de la orexina rexants

La orexina A y B son péptidos con participación nociceptiva, actúan mediante receptores OX1R (A) y OX2R (B). Chabi y colaboradores realizaron un estudio con filorexant (antagonista dual de los receptores de orexina), obtuvieron tendencia positiva; sin embargo, sin significación estadística y con mayor proporción de efectos adversos, principalmente somnolencia.³¹ Estudios posteriores reportaron que probablemente el receptor A sea antinociceptivo y el B pronociceptivo, por lo que los efectos de filorexant pudieron equilibrarse.

Inhibidores de óxido nítrico sintetasa

El óxido nítrico favorece la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, por lo que la inhibición de éste mediante la inhibición de su sintetasa podría evitar la migraña, desgraciadamente los estudios en episodio agudo y en prevención no han mostrado efectividad.^{32,33}

CONCLUSIONES

Existe alta proporción de pacientes aptos para recibir tratamiento profiláctico; sin embargo,

pocos lo reciben debido a múltiples factores, como falta de prescripción por parte del médico, la cronicidad y forma de posología, así como a los efectos adversos. Existen nuevos tratamientos prometedores, como los gepantes y los ditanos (lasmiditan) en el tratamiento agudo y los anticuerpos monoclonales dirigidos al PRGC en la profilaxis, de los que debemos tener conocimiento previo a su incorporación en el mercado. Aunque a la fecha no se han publicado estudios comparativos con los tratamientos actualmente disponibles, los datos sugieren que la eficacia clínica podría ser similar; sin embargo, la ventaja de los anticuerpos residiría en la facilidad de su administración (mensual o trimestral), la menor proporción de efectos adversos y la ausencia de efecto vasoconstrictor, con la desventaja de los costos económicos, por lo que habrá que valorar cuidadosamente a los posibles pacientes susceptibles de recibir estas terapias.

REFERENCIAS

1. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical Management. *Lancet Neurol* 2017; Published online Dec 8, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0).
2. Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S, Chapman E, Conterno L, Estevez E, Garcia-Pedroza F, Garrido J, Macias-Islas M, Monzillo P, Nunez L, Plascencia N, Rodriguez C; Takeuchi Y. Prevalence of Migraine in Latin America. *Headache* 2005;45:106-17.
3. Arroyo-Quiroz C, Kurth T, Cantú-Brito C, Lopez-Ridaura R, Romieu I, Lajous M. Lifetime prevalence and underdiagnosis of migraine in a population sample of Mexican women. *Cephalalgia* 2014;0(0):1-5.
4. Gilmore B and Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2011;83(3):271-80.
5. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. Springerplus 2016; Published online: May 17, DOI: [10.1186/s40064-016-2211-8](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2211-8).
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
7. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35(17):6619-29.



8. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010;6:573-582.
9. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018;58:33-47.
10. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:533-52.
11. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springer Plus* 2016;5:637-50.
12. Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2018;24(4, Headache):1032-51.
13. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli K, D'Alessandro R, De Ponti F, Poluzzi E. Adverse cardiovascular event associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systemic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015;35(2):118.
14. Silberstein SD. Current management: migraine headache. *CNS Spectrums* 2017;22:4-12.
15. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:193-9.
16. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;0(0):1-12.
17. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
18. ClinicalTrials.gov. NCT02867709: Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709>. Accessed September 23, 2018.
19. ClinicalTrials.gov. NCT02828020: Efficacy, safety, and tolerability study of oral ubrogepant in the acute treatment of migraine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020>. Accessed September 23, 2018.
20. ClinicalTrials.gov. NCT02848326: Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral AGN-241689 in Episodic Migraine Prevention. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02848326>. Accessed September 23, 2018.
21. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Martínez-Zúñiga N, Guadarrama-Ortiz P. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento de la migraña crónica y episódica. *Rev Mex Neuroci* 2018;19 (4):45-61.
22. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123-32.
23. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113-22.
24. Saper J, Lipton R, Kudrow D, Hirman J, Dodick D, Silberstein S, Chakhava G, Smith J. Primary Results of PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) Trial: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for prevention of frequent episodic migraines. *Neurology* 2018; 90(15 Supplement):S20.001.
25. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, Johnson K, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby PJ, Dodick DW. Effect of different doses of galcaezumab vs placebo for episodic migraine prevention a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017. doi:10.1001/jamaneuro.2017.3859.
26. Michail, Spingos KC, Rapoport AM. A new era in headache treatment. *Neurological Sciences* 2018;39(Suppl 1):S47-S58.
27. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol* 2017;264:2031-39.
28. Farkkila M, Diener HC, Geraud G, Lainez M, Schoenen J, Harner N, Pilgrim A, Reuter U. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012;11:405-13.
29. Wietecha LA, Kuca B, Asafu-Adjei J, Aurora SK. Phase 3 studies (SAMURAI, SPARTAN) of lasmiditan compared to placebo for acute treatment of migraine (S50.008). *Neurology* 2018;90(15 Supplement).
30. Tomado de: <https://www.medscape.com/viewarticle/883797>, último acceso: 30 de septiembre de 2018.
31. Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, Connor KM, Michelson D. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2015;35:379-88.
32. Hoivik HO, Laurijssens BE, Harnisch LO, et al. Lack of efficacy of the selective iNOS inhibitor GW274150 in prophylaxis of migraine headache. *Cephalalgia* 2010;30(12):1458-67.
33. Palmer JE, Guillard FL, Laurijssens BE, Wentz AL, Dixon RM, Williams PM. A randomised, single-blind, placebo-controlled, adaptive clinical trial of GW274150, a selective iNOS inhibitor, in the treatment of acute migraine. *Cephalalgia* 2009;29(1):124.



Viravir

Sensación **que alivia**

**Reduce significativamente
la intensidad del dolor
neuropático** causado por:

1

**Neuropatía diabética
periférica**

2

Neuralgia postherpética

3

Radiculopatías

4

Fibromialgia ^(1,2,3,4)

**Dosis
75 a 300 mg**

Viravir

2

**VECES
AL DÍA**

**ACORDE
A RESPUESTA
Y TOLERANCIA**

Revisar IPP:





Las enfermedades mortales de los presidentes de México

The deadly diseases of the presidents of Mexico.

Guillermo Murillo-Godínez

“...Corresponde a los señores médicos que atendieron a... informar desde el punto de vista histórico sobre el padecimiento que cegó vida tan ilustre, así como sobre las particularidades de los últimos meses de su actividad...”⁴¹

Resumen

La política, la historia y la medicina no son disciplinas necesariamente inconexas, como lo demuestran algunas publicaciones. En el caso de los presidentes que ha tenido la República Mexicana, es infrecuente que los médicos mexicanos (y aún los biógrafos de los personajes) sepan la causa de la muerte, así como los detalles de sus enfermedades previas y, en su caso, los detalles de sus autopsias, por lo que resulta de interés médico cultural el tratamiento del tema.

PALABRAS CLAVE: Política; medicina; causas de muerte; autopsia.

Abstract

Politics, history and medicine are not necessarily disconnected disciplines, as some publications show. In the case of the presidents the Mexican Republic has had, it is uncommon for Mexican doctors (and even the biographers of the characters) to know the cause of death, as well as the details of their previous illnesses and, where appropriate, the details of their autopsies. For what is of cultural medical interest, the treatment of the subject.

KEYWORDS: Politics; Medicine; Cause of death; Autopsy.

Medicina Interna, práctica privada,
Querétaro, Qro., México.

Recibido: 9 de julio 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
t1mx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Las enfermedades mortales de los presidentes de México. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):406-424.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2372>



ANTECEDENTES

En la contracara del frontispicio de un texto de patología¹ aparecen dos imágenes; en la superior, el pie dice: "... Protocolo de autopsia del libertador Simón Bolívar. El (pulmón) izquierdo, aunque menos desorganizado, ofreció la misma afección tuberculosa y dividiéndolo con el escalpelo se descubrió una concreción calcárea irregularmente angulosa, del tamaño de una pequeña avellana...", y en la inferior, el pie dice: "... concreción calcárea descrita por el doctor Alejandro Próspero Revérend, quien la encontró en el pulmón izquierdo al efectuar la autopsia del libertador Simón Bolívar, el 17 de diciembre de 1830, en la quinta de San Pedro Alejandrino, Santa Marta, Colombia...". La publicación de lo anterior en un texto de medicina demuestra que la política, la historia y la medicina no son disciplinas inconexas.

De los 64^a presidentes que ha habido en México, es infrecuente que los médicos mexicanos (y aún los biógrafos de los personajes) sepan la causa de la muerte, así como los detalles de sus enfermedades previas y, en su caso, los detalles de sus autopsias, por lo que resulta de interés médico cultural el tratamiento del tema.

Presidentes de México

José Miguel Ramón Aducto Fernández y Félix (Guadalupe Victoria). Después de consumada la Independencia de España, el 27 de septiembre de 1821, sucedió el Primer Imperio Mexicano encabezado por Agustín Cosme Damián de Iturbide y Arámburu (1783-1824), quien abdicó y terminó fusilado.

^a Otros cuentan 67, por el triunvirato (del 23 de diciembre de 1829 al 31 de diciembre de 1829) de: José Pedro Antonio Vélez de Zúñiga, José Luis de Quintanar y Soto Ruíz y Lucas Alamán y Escalada (ya había habido un triunvirato previo, encargado del poder ejecutivo, del 31 de marzo de 1823 al 10 de octubre de 1824: Pedro Celestino José Negrete y Falla, José Mariano de Michelena Gil de Miranda y Miguel Ramón Sebastián Domínguez Alemán).¹⁸

José Miguel Ramón Aducto Fernández y Félix^b (Guadalupe Victoria, en honor de la Virgen de Guadalupe y de la victoria obtenida por la insurgencia, 1786-1843) nació en Tamazula, Nueva Vizcaya (hoy Durango), el 29 de septiembre de 1786; ocupó la presidencia de México del 10 de octubre de 1824 al 31 de marzo de 1829. Era epiléptico desde 1839;¹⁸ en noviembre de 1842, estando en Santa María Tlapacoyan, sufrió un ataque de apoplejía; el 3 de diciembre sufrió una neuralgia; posteriormente, estando en Teziutlán tuvo dos crisis convulsivas; el 9 de febrero de 1843 fue trasladado al Fuerte de San Carlos de Perote, Veracruz, en donde fue atendido por el facultativo Antonio González del Castillo; el 10 de marzo de 1843 se quejó de precordialgia; declinando "en atrofia", expiró a las 12:30 horas del 21 de marzo; el doctor González del Castillo le realizó la autopsia, reportándola por escrito al día siguiente:

"... Se comenzó a las 5:30 de la tarde, dando principio por la cavidad del abdomen... Se continuó con los órganos del pecho y sólo el corazón era el que se hallaba hinchado y voluminoso y sus orificios estrechos tenían unas manchas al exterior circulares y amoratadas del diámetro de una pulgada y los restantes puntos un color natural. Habiéndolo dilatado se encontró dentro tanto en los ventrículos derecho e izquierdo, cantidad de fibrina en estado de maceración y en la unión de los dos ventrículos, hacia su parte media una abertura hasta el exterior del diámetro de cuatro líneas, demostrando haber reventado cuando expiró... Concluida la disección se procedió al embalsamamiento..."

Fue enterrado en la Capilla del Fuerte.¹⁸ En 1862, Alejandro García trasladó sus restos a Puebla.¹⁸ En 1925, se colocaron en el Monumento a la Independencia en la Ciudad de México.^{2,3}

^b Otros dicen: "...siendo sus verdaderos nombres y apellido Manuel Félix Fernández..."¹⁸ (En todo caso, de acuerdo con la costumbre, Manuel Fernández Félix, pues sus progenitores fueron Manuel Fernández de Victoria y María Alejandra Félix Niebla).

Vicente Ramón Guerrero Saldaña

Vicente Guerrero (1782-1831) nació en Tixtla, Intendencia de México (hoy Guerrero), el 9 de agosto de 1782. Fue presidente de México del 1 de abril de 1829 al 17 de diciembre de 1829. Durante su vida padeció el mal del pinto (o Carate, dermatosis generalizada en las riveras del Mezcala, lugar frecuentado por Vicente Guerrero).⁴ El 15 de enero de 1831, a bordo del bergantín Colombo, de Francisco Picaluga, mercenario genovés, fue aprehendido. Murió fusilado en Cuilapam, Oaxaca, el 14 de febrero de 1831. Sus restos reposaron en el panteón de San Fernando, hasta 1925, cuando fueron trasladados a la Columna de la Independencia, en la Ciudad de México.

José María de los Dolores Francisco Germán del Espíritu Santo Bocanegra y Villalpando

José María Bocanegra (1787-1862) nació en la Hacienda de la Labor de la Troje (hoy Aguascalientes, antes en Zacatecas),⁵ el 25 de julio de 1787. Fue presidente de México del 16 de diciembre de 1829 al 23 de diciembre de 1829. Falleció en su domicilio, situado en lo que hoy es la esquina de Isabel la Católica y Tacuba, en la villa de San Ángel^c, Ciudad de México, el 23 de julio de 1862. Sus restos reposan en el templo parroquial de San Ángel, Ciudad de México.

Trinidad Anastasio de Sales Ruiz Bustamante y Oseguera

El médico Anastasio Bustamante (1780-1853)⁶ nació en Jiquilpan, Michoacán, el 27 de julio de 1780. Fue dos veces presidente de México (1830-1832 y 1837-1839). Murió en San Miguel de Allende (antes San Miguel el Grande), Guanajuato, el 6 de febrero de 1853. De acuerdo

^c Antes San Jacinto Tenanitla (Cf. Fernández del CF. Historia de San Ángel. Edit. Innovación, México, 1981), hoy Villa Álvaro Obregón.

con su voluntad, su corazón fue llevado por su antiguo secretario, Manuel Gutiérrez, a la Ciudad de México, depositándolo en la Parroquia de Santa María, para que fuera traslado a la Capilla de San Felipe de Jesús y depositado en la Catedral, junto a los restos de Agustín de Iturbide;¹⁸ el resto de sus despojos descansan en el templo de San Miguel.

José Ventura Melchor Ciriaco Eca y Múzquiz de Arreola

Melchor Múzquiz (1788-1844) nació en el presidio de Santa Rosa (hoy ciudad Melchor Múzquiz, Coahuila), el 6 de abril de 1788. Fue presidente de México del 14 de agosto de 1832 al 24 de diciembre de 1832. Murió en su casa de la calle del Esclavo (hoy República de Chile) esquina con Donceles, el 14 de diciembre de 1844. Fue sepultado en el panteón de Santa Paula, pero, al desaparecer dicho panteón en 1903, sus restos se perdieron.⁷

Manuel Gómez Pedraza y Rodríguez

Manuel Gómez Pedraza^d (1789-1851) nació el 22 de abril de 1789, en la ciudad de Querétaro. Fue presidente de México del 24 de diciembre de 1832 al 31 de marzo de 1833. En octubre de 1817, en una acción militar, recibió una herida por proyectil de arma de fuego, en la ingle. El 12 de abril de 1851 se le diagnosticó "entumecida una parte del pulmón". Sus médicos de cabecera, Chauvert y Leguía, le diagnosticaron también "una oquedad pulmonar"; el 10 de mayo fue desahuciado por los médicos José María Vértiz y Delgado e Ignacio Erazo y Ocampo. Falleció en la Ciudad de México el 14 de mayo de 1851. La autopsia encontró:

"...la cara posterior del pulmón derecho adherida en gran parte a la interior de la cavidad del

^d De acuerdo con la costumbre, José Manuel Gómez Rodríguez, pues sus padres fueron Juan Antonio Gómez Pedraza y María Úrsula Rodríguez y Salinas.⁸



pecho y el espesor del mismo pulmón destruido y convertido en una oquedad...".¹⁸

Sus restos fueron colocados, probablemente^e en una huerta en San Ángel.⁸

José María Valentín Gómez Farías

El médico Valentín Gómez Farías^f nació en Guadalajara, Nueva Galicia, el 14 de febrero de 1781. Entre abril de 1833 y abril de 1834 ocupó cuatro veces la presidencia de México, volviéndola a ocupar, por quinta vez, del 23 de diciembre de 1846 al 21 de marzo de 1847. Murió en la Ciudad de México el 5 de julio de 1858. Al fallecer, la Iglesia católica le negó sepultura, por los ataques de que la hizo objeto en cuanto a la participación terrenal de ésta en asuntos políticos, sociales y económicos del país y su cuerpo tuvo que ser enterrado en la huerta de la casa de su hija (Ignacia) en Mixcoac. En 1912, sus restos se trasladaron a la iglesia de San Juan en Mixcoac y en 1933 (5 de julio^g o 7 de octubre) sus restos fueron trasladados a la Rotonda de las Personas Ilustres.^{8,9,19}

Antonio de Padua María Severino López de Santa Anna y Pérez de Lebrón

Antonio López de Santa Anna (1794-1876) nació en Xalapa, Veracruz, el 21 de febrero de 1794. Entre 1833 y 1847, ocupó once veces la presidencia de México. El 5 de diciembre de 1838 fue herido en la pierna y mano izquierdas, en una acción militar, por lo que al día siguiente, le amputaron

^e Otra versión dice que fueron llevados al extranjero; se le negó sepultura cristiana porque al ser atendido espiritualmente por el Pbro. Pinzó se negó a confesarse.⁸

^f De acuerdo con la costumbre, José María Valentín Gómez Martínez, pues sus padres fueron José Lugardo Gómez de la Vara y María Josefa Martínez y Farías.⁹

^g Sotomayor A. La Rotonda de los Hombres Ilustres. Departamento del Distrito Federal. Secretaría de Obras y Servicios, México, 1976: *passim* (colección METROpolitana núm. 53).

un dedo de la mano y la pierna por debajo de la rodilla^h; cinco cirujanos realizaron las intervenciones y el día 11, los médicos Pedro Escobedo y José María Andrade, enviados por el gobierno, acompañados de dos auxiliares, atendieron las curaciones posteriores; la amputación de la pierna, "debido a la inexperiencia del personal médico" que lo atendió, le provocaría continuas molestias el resto de su vida.¹⁰ En 1874, estaba sordo y casi ciego por unas cataratas "que no se quiso operar",¹¹ aunque se lo propuso su médico Guillermo Hay.³⁸ Falleció en su domicilio (Vergara 6, hoy Bolívar 14), de la Ciudad de México, a las 1:30 horas,¹² del 21 de junio de 1876, de diarrea crónica agudizada.³⁸ Fue enterrado en el panteón del Tepeyac (lote A, fosa 17).¹³

Miguel Francisco Barragán Ortiz

Miguel Barragán (1789-1836) nació en Valle del Maíz, San Luis Potosí, el 8 de marzo de 1789. Fue presidente de México del 28 de enero de 1835 al 27 de febrero de 1836. Murió de tifo (o de una "fiebre pútrida")^{6,14} en la Ciudad de México el 1 de marzo de 1836, pidiendo que su corazón fuese llevado a Guadalajara (donde había sido comandante general); su lengua, a San Juan de Ulúa, Veracruz (por haber tomado posesión de la fortaleza al rendirse los españoles en 1825), sus ojos, a Valle del Maíz (lugar de su nacimiento), sus entrañas, a la Colegiata de Guadalupe y a la

^h El fragmento de extremidad amputado fue enterrado, inicialmente, por el cura párroco de Veracruz, en las tierras de la Hacienda (Manga de Clavo) de Santa Anna; después, el 27 de septiembre de 1842 fue colocado, mediante ceremonia oficial, en el panteón de Santa Paula (calle de Santa María la Redonda); la chusma lo desenterró y lo arrastró por las calles el 6 de diciembre de 1844;^{10,17} según se refirió en: *El Eco de Ambos Mundos* (1874 mar. 15;[371]:1), en la fecha referida de esta publicación, una mujer, en una caja, le llevó a su casa el fragmento de extremidad en cuestión, momificado (citado en 37). Desde la amputación, adquirió para algunos el mote de "quince uñas" (Cf. Zamora PL. Quince uñas y Casanova aventureros. Santa Anna, ese desconocido. Edit. Patria, México, 1984).

ⁱ Homeópata y cirujano.³⁸

^j Cf. *El Siglo Diez y Nueve* 1876 jun. 22;(11,381):3.

Capilla del Señor de Santa Teresa (por su devoción a esas imágenes); el resto de sus despojos fueron sepultados en la Catedral de la Ciudad de México (por sus creencias religiosas).^{15,18}

José Justo Corro Silva

José Justo Corro (1794-1864), apodado “el santo”, por su entrega a las prácticas religiosas (ascetismo y devoción)¹⁸ después de abandonar la política,⁶ nació en Guadalajara, Jalisco, el 19 de julio de 1794. Fue presidente de México del 27 de febrero de 1836 al 19 de abril de 1837. Murió en Guadalajara, Jalisco, el 18 de diciembre de 1864. Fue sepultado en el panteón de Belén (gaveta 5, arco número 27).¹⁶

Nicolás Bravo Rueda

Nicolás Bravo (1786-1854) nació en la Hacienda de Chichihualco, Chilpancingo, Guerrero, el 10 de septiembre de 1786. Entre 1839 y 1846, fue presidente de México en tres ocasiones. Falleció en la Hacienda de Chichihualco, Chilpancingo, Guerrero el 22 de abril de 1854; dada la muerte casi simultánea de su esposa (Antonieta Guevara), circuló el rumor^k de que habían sido envenenados por su médico, el doctor Avilés, quien fue detenido y fusilado en la isla de Caballos.¹⁵ En 1925, sus restos fueron depositados en la Columna de la Independencia del Paseo de la Reforma, en la Ciudad de México.

Francisco Javier Echeverría Migoni

Francisco Javier Echeverría (1797-1852) nació en Xalapa, Veracruz, el 25 de julio de 1797. Fue presidente de México del 22 de septiembre

de 1841 al 10 de octubre de 1841. Murió en la Ciudad de México el 17 de septiembre de 1852, en donde permanecen sus restos.

José Valentín^l Raimundo Canalizo Bocadillo

Valentín Canalizo nació en Monterrey, Nuevo León, el 12 de febrero de 1795. Fue presidente de México del 4 de octubre de 1843 al 4 de junio de 1844. Murió en la Ciudad de México el 20 de febrero de 1850.

José Joaquín Antonio Florencio de Herrera y Ricardos

José Joaquín de Herrera (1792-1854) nació en Xalapa, Veracruz, el 23 de febrero de 1792. Entre 1844 y 1851 fue presidente de México en tres ocasiones. Murió el 10 de febrero de 1854 en Tacubaya. Fue sepultado en el panteón de San Fernando (nicho 401).¹⁷

José Mariano Epifanio Paredes y Arrillaga

José Mariano Paredes (1797-1849) nació en la Ciudad de México el 7 de enero de 1797. Fue presidente de México del 31 de diciembre de 1845 al 28 de julio de 1846. Murió en la Ciudad de México el 7 de septiembre de 1849.

José Mariano Salas Barbosa

José Mariano Salas (1797-1867) nació el 11 de mayo de 1797 en la Ciudad de México. Fue presidente de México en dos ocasiones (en 1846 y 1859). Murió el 24 de diciembre de 1867 en la Villa de Guadalupe Hidalgo (alcaldía Gustavo A Madero), Ciudad de México.^m

^l Balentín, según acta de nacimiento (<https://www.elsiglotorreon.com.mx/noticia/459334.personajes-en-la-historia-de-mexico.html>) (consultado el 20-06-2018).

^m Se dice que fue sepultado en el panteón del Tepeyac, pero su tumba no ha sido localizada ahí (<https://www.elsiglotorreon.com.mx/noticia/464891.personajes-en-la-historia-de-mexico-rumbo-al.html>) (consultado el 20-05-2018).

^k José María Pérez Hernández dijo haber tenido en sus manos los documentos que comprobaban que Nicolás Bravo y su esposa habían sido envenenados (Diccionario geográfico, estadístico, histórico, biográfico, de industria y comercio de la República Mexicana. Imprenta del Cinco de Mayo, México, 1874-1875;II:715).



Pedro María Bernardino Anaya Álvarez

Pedro María Anaya (1794-1854) nació el 20 de mayo de 1794 en Huichapan, Hidalgo. En 1847-1848 fue presidente de México en dos ocasiones. Murió en la Ciudad de México el 21 de marzo de 1854 de neumonía (pulmonía).¹⁸ Sus restos estuvieron en la Rotonda de las Personas Ilustres, pero fueron trasladados a Churubusco.

Manuel José María de la Peña y Peña

Manuel de la Peña y Peñaⁿ (1789-1850) nació en la Ciudad de México, en Tacubaya, el 10 de marzo de 1789. Fue presidente de México en 1847 y en 1848. Murió en la Ciudad de México el 2 de enero de 1850, de cólera (morbo). Sus restos, interinamente, estuvieron en la Catedral, ahora están en la Rotonda de las Personas Ilustres del panteón de Dolores^o desde el 2 de enero de 1895.^{18,19}

José Mariano Martín Buenaventura Ignacio Nepomuceno García de Arista Nuez

Mariano Arista (1802-1855) nació el 26 de julio de 1802, en la ciudad de San Luis Potosí. Fue presidente de México del 15 de enero de 1851 al 5 de enero de 1853. Murió el 7 de agosto de 1855 a bordo del vapor inglés Tagus, en el trayecto de Lisboa a Marsella (océano Atlántico) a las 22:30 horas.¹⁸ Fue sepultado en el panteón de San Juan, en Lisboa^p y su corazón fue traído a México. Después, en 1881, los restos faltantes fueron colocados en la capilla del Colegio de Minería. Finalmente, fue inhumado en la Rotonda de las Personas Ilustres el 8 de octubre de 1881.

ⁿ Por apellidarse Peña ambos progenitores: Mariano Antonio Peña Pedrozo y María Dolores Peña Ramírez de Arellano.

^o Desde 1933 se llama Panteón Civil.

^p Algunos dicen que en Sevilla (ciudad en la que había residido).

Juan Bautista Loreto Mucio Francisco José de Asís de la Santísima Trinidad Ceballos Gómez Sañudo

Juan Bautista Ceballos (1811-1859) nació el 13 de mayo de 1811 en la ciudad de Durango (entonces, Nueva Vizcaya). Fue presidente de México del 6 de enero de 1853 al 7 de febrero de 1853. Murió el 20 de agosto de 1859, en París, Francia (en la calle Louis-le-Grand, núm. 24). Fue enterrado en París, Francia, en el panteón Père Lachaise, en Montparnasse^q.

Manuel Apolinario José María Ignacio Antonio Lombardini de la Torre

Manuel María Lombardini (1802-1853) nació el 23 de julio de 1802 en la Ciudad de México. Fue presidente de México del 7 de febrero de 1853 al 20 de abril de 1853. Murió a las 7:00 horas del 22 de diciembre de 1853 de pulmonía en la Ciudad de México.¹⁸ Fue enterrado inicialmente en la iglesia de San Francisco, y posteriormente en el panteón de San Fernando (nicho núm. 1, capilla A).

Martín Carrera Sabat

Martín Carrera (1806-1871) nació en Puebla, Puebla, el 20 de diciembre de 1806. Fue presidente de México del 15 de agosto de 1855 al 12 de septiembre de 1855. Murió en la Ciudad de México el 22 de abril de 1871. Fue enterrado en el panteón de San Fernando (capilla núm. 31, 2º cuadrante).

Rómulo Díaz de la Vega

Rómulo Díaz de la Vega (1800-1877) nació en la Ciudad de México, el 23 de mayo de 1800. Fue presidente de México, del 12 de septiembre de

^q <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/472943.personajes-en-la-historia-de-mexico.html> (consultado el 21-05-2018).

1855 al 3 de octubre de 1855. Murió en Puebla, Puebla, el 3 de octubre de 1877.

Juan Álvarez Hurtado

Juan Álvarez (1790-1867) “la pantera del sur”, nació en Santa María de la Concepción de Atoyac (hoy Atoyac de Álvarez), Intendencia de México (hoy Guerrero), el 27 de enero de 1790. Fue presidente de México del 4 de octubre de 1855 al 11 de diciembre de 1855. Murió en la Hacienda La Providencia (Municipio de Acapulco), Guerrero, el 21 de agosto de 1867. Inicialmente sus restos fueron colocados en una cripta, a un lado de la iglesia de la Hacienda,²⁰ después fue colocado en la Rotonda de las Personas Ilustres, en la Ciudad de México, el 27 de diciembre de 1922.¹⁹

José Ignacio Gregorio Comonfort de los Ríos

Ignacio Comonfort (1812-1863) nació en Amozoc, Puebla, el 12 de marzo de 1812. Fue presidente de México del 11 de diciembre de 1855 al 15 de enero de 1858. Fue emboscado y asesinado (con una lanzada al corazón)²¹ por una partida mandada por Sebastián González Aguirre, en Molino de Soria, entre Chamacuero (hoy Comonfort), Guanajuato, y Celaya el 13 de noviembre de 1863. Inicialmente se le enterró en el camposanto de Chamacuero, Guanajuato⁵, después, el cadáver fue llevado a San Miguel (de Allende), Guanajuato, y finalmente al panteón

¹⁹ Otros dicen que lo asaltaron los hermanos Troncoso (de San Juan de la Vega), y que le partieron la cabeza de un machetazo (o, que su muerte fue debido a una bala) (<https://www.biografiasyvidas.com/biografia/c/comonfort.htm>) (<https://www.buscabiografias.com/biografia/verDetalle/10080/Ignacio%20Comonfort>) (<http://presidentes.mx/ignacio-comonfort>) (consultados el 22-06-2018)

⁵ Durante su estancia en dicho camposanto, el cura del lugar, pretendió exhumar el cadáver, considerándolo indigno de permanecer en lugar sagrado, dada su militancia liberal en vida (Cf. Íñiguez MMU. La Reforma “a ras de tierra”: curas, funcionarios y católicos en el Arzobispado de México, 1872-1876. Tzintzun. Revista de Estudios Históricos 2017 jul.-dic.;(66):51-52-nota al pie núm. 32).

de San Fernando (túmulo núm. 8, 3ª fila, 1º cuadrante).¹⁸

Benito Pablo Juárez García

Benito Juárez (1806-1872) nació en San Pablo Guelatao, Oaxaca, el 21 de marzo de 1806. Entre 1857 y 1872 fue cinco veces presidente de México. Varias de las hijas de Juárez tuvieron diabetes mellitus;²² tenía “debilidad por los cigarros fuertes”.²³ En marzo de 1864 sufrió una “fiebre biliosa”; el 17 de octubre de 1870, según el médico Francisco Menocal, sufrió una “congestión cerebral” o un “violento ataque cerebral”, según el galeno Ignacio Alvarado y tuvo: dolor precordial opresivo que se prolongó durante horas y se asoció con cuadros sincopales, siendo su pulso de 25-30 por minuto; una semana después tuvo “parálisis del gran simpático”; el 20 de marzo y el 8 de julio de 1872 tuvo varias crisis anginosas.²² El día 17 de julio, “...el Sr. Juárez comenzó a sentirse malo, no comió, tuvo cefalea occipital... el siguiente día comenzó a trabajar, pero, sintiéndose muy cansado por haber tenido insomnio en la noche previa ordenó que se dijera que sufría un agudo dolor en la pierna derecha, a causa de un reuma... Se retiró... a su casa donde se acostó... hasta poco antes de las ocho de la noche. Después de esa hora comenzó a sentir opresión en el pecho...”^{24,25} El dolor de la pierna se le acompañó de “cierta dificultad para respirar”.²⁶ El periódico *El Federalista*, el 19 de julio, publicó que se le habían aplicado “... inyecciones locales de solución de morfina sobre el lado izquierdo del pecho...”²⁷ también, según escribió el médico I Alvarado²⁸ le aplicó agua hirviendo sobre la región del corazón. Murió en la Ciudad de México el 18 de julio de 1872 a las 23:30 horas.¹

¹ Otra versión dice que la muerte ocurrió a las 5-6 horas, del 19 de julio (Abascal S. La muerte, en: Juárez Marxista 1848-1872, Tradición, 1999:474-475) (Regis PF. Muerte de Juárez, en: La Cuestión Religiosa en México. s.p.d.i., 2003:659-660).



El acta de defunción textualmente dice:

“No. 1218. Mil doscientos diez y ocho. Benito Juárez: neurosis del gran simpático^u. De orden superior. Sin derechos (ángulo superior izquierdo).

En la Ciudad de México a las diez de la mañana del día diez y nueve de julio de mil ochocientos setenta y dos ante mí Francisco J Ruiz, juez 3^o del Estado Civil de esta capital, compareció el C. Benito Juárez, hijo natural de Oaxaca, de diecinueve años, soltero, estudiante y con habitación en el número uno de la calle de La Moneda y expuso que: a las once y media de la noche de ayer en su dicha casa, falleció de ‘neurosis del gran simpático^v, el padre del compareciente C. Benito Juárez, Presidente Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, natural de San Pablo Guelatao en el estado de Oaxaca, de sesenta y seis años de edad, siendo abogado y con habitación en la referida casa, hijo legítimo del C. Marcelino Juárez y de doña Brígida García, ambos difuntos. Se inhuma su cadáver en el primer patio del panteón de San Fernando. Son testigos los C. C. Pedro Santacilia, hijo político del finado, natural de Santiago de Cuba, de treinta y ocho años, casado, literato y vive en la misma casa,

y Manuel Dublán, concuño del finado, natural de Oaxaca, de cuarenta y un años, casado, abogado y habita en el número nueve de la calle de Santa Teresa la Antigua. Con lo que termino esta acta que se levantó en la propia casa mortuoria, a donde se trasladó el juzgado en vista de la comunicación de esta fecha dirigida por el C. Gobernador del Distrito, la cual se archiva bajo el número de esta acta lo mismo que los certificados expedidos por los médicos de cabecera, C. C. Ignacio Albarado (sic), Gabino Barreda y Rafael Lucio. Doy fe, así como de que se dio lectura a la presente y estuvieron conformes Franco J (sic) Ruiz, Benito Juárez Maza, P. Santacilia, M. Dublán (firmas)”.

Sus restos mortales se encuentran, desde el 23 de julio de 1872, en el panteón de San Fernando (monumento núm. 52, 3^{er} cuadrante), en la Ciudad de México.

Félix María Zuloaga Trillo

Félix María Zuloaga (1813-1898) nació en Álamos (antes, Mineral del Real de los Álamos), Sonora, el 31 de marzo de 1813. Fue presidente de México en 1858 y en 1860. Murió en la Ciudad de México el 11 de febrero de 1898. Probablemente fue enterrado en el panteón de San Fernando.

José Manuel Susano de la Luz Robles Pezuela

Manuel Robles Pezuela (1817-1862) nació en la ciudad de Guanajuato el 23 de mayo de 1817. Fue presidente de México del 24 de diciembre de 1858 al 21 de enero de 1859. Fue aprehendido en Tuxtepec el 20 de marzo de 1862.¹⁸ Murió fusilado en un costado de la iglesia de San Andrés Chalchicomula, Puebla (hoy Ciudad Serdán, Puebla), por órdenes de Ignacio Zaragoza S, el 22 de marzo de 1862. El 11 de julio de 1863 sus restos fueron trasladados a la Ciudad de México.

^u Causa oficial de la muerte;²² existe la leyenda de que fue envenenado con: veintiunilla o venenillo (*Asclepias linaria*) (Arroyo LR. Benito Juárez. ¿Muere envenenado?... (Comentarios sobre una interesante leyenda y dos épocas aciagas de nuestra Historia). Sociedad Nuevoleonesa de Historia, Geografía y Estadística, México, 1990; Cf. Verdeja SJ. La Carambada. Realidad Mexicana. Ediciones Cimatarío, México, 1994; Cf. Roeder R. La oposición, en: Juárez y su México. Comisión Nacional para la Conmemoración del Centenario del Fallecimiento de Don Benito Juárez-Fondo de Cultura Económica-Petróleos Mexicanos, México, 1972:1064-1065; traducido del original: Juárez and his Mexico, Viking Press, 1947).

^v También se publicaron otras variantes, tales como: “ataque repentino al gran simpático” (según Ireneo Paz), “parálisis del gran simpático” (según Salvador Novo)²⁹ e incluso, otros diagnósticos: “calambre cardíaco” (según H Frías y Soto), “ataque de apoplejía”, “angina de corazón” (según, Agustín Rivera).

Miguel Gregorio de la Luz Atenógenes Miramón y Tarelo

Miguel Miramón (1832-1867), “el joven Macabeo”, nació en la Ciudad de México el 29 de septiembre de 1832. Fue presidente de México en dos ocasiones: en 1859 y en 1860. El 15 de mayo de 1867 fue aprehendido en la casa del médico Vicente Licea, en donde éste lo atendía, de una herida en la mejilla derecha recibida durante su huida al Cerro de las Campanas, en la ciudad de Querétaro. Murió fusilado (junto con Fernando Maximiliano^w y Tomás Mejía), en el Cerro de las Campanas, en la ciudad de Querétaro, el 19 de junio de 1867, a las 7:05 horas, por órdenes de Mariano Escobedo. Su cadáver fue recogido por su cuñado Alberto Lombardo. El acta de defunción fue elaborada el 24 de junio de 1867. Fue embalsamado (sin el corazón, que fue depositado en la Hacienda de Cerro Prieto, San Luis Potosí), en la casa núm. 6 de la calle de La Flor Alta (ahora Independencia 59), e inhumado en el panteón de San Fernando, de la Ciudad de México, el 28 de septiembre de 1867. En 1896 fue trasladado al muro izquierdo de la capilla del Sagrado Corazón de Jesús, en el costado derecho de la Catedral de Puebla^x por su esposa Concepción Lombardo Gil de Partearroyo.

José Ignacio María del Corazón de Jesús de Santa Clara Francisco Javier Juan Nepomuceno Antonio de Padua Pavón Jiménez

José Ignacio Pavón (1791-1866) nació en la ciudad de Veracruz el 11 de agosto de 1791. Fue presidente de México del 13 de agosto de 1860 al 15 de agosto de 1860. Murió en la Ciudad de México el 25 de mayo de 1866.

^w Durante el imperio de Maximiliano, la Regencia estuvo a cargo de: Juan Nepomuceno Morelos Almonte, Mariano Salas, Pelagio Antonio de Labastida y Dávalos y Juan Bautista Ormaechea y Ernáiz.

^x “Años más tarde” se encontró el cadáver incorrupto (José de Ovando, 1904, en: Cuevas M. Historia de la Nación Mexicana, Edit. Porrúa, 1986:999).

Sebastián Lerdo de Tejada y Corral

Sebastián Lerdo de Tejada (1823-1889) nació en Xalapa, Veracruz, el 24 de abril de 1823. Fue presidente de México del 19 de julio de 1872 al 20 de noviembre de 1876. Murió “de una afección pulmonar” o de una “bronquitis capilar” en Nueva York, Estados Unidos (a donde había llegado a residir en 1877), el 21 de abril de 1889, a las 13:45 horas, en la Lenox House.^{42,43} Sus restos están en la Rotonda de las Personas Ilustres (**Figura 1**).

José María Iglesias Inzáurraga

José María Iglesias (1823-1891) nació en la Ciudad de México el 5 de enero de 1823. Fue presidente de México del 27 de octubre de 1876 al 6 de diciembre de 1876. Antes de morir tuvo alalia. Falleció en Tacubaya, Ciudad de México, el 17 de diciembre de 1891. Sus restos estuvieron en el panteón Francés (antes calzada de la Piedad, hoy Av. Cuauhtémoc) y en 1987 fueron colocados en la Rotonda de las Personas Ilustres.

José de la Cruz Porfirio Díaz Mori

Porfirio Díaz (1830-1915) nació en Oaxaca, Oaxaca, el 15 de septiembre^y de 1830. Entre 1876 y 1911 fue presidente de México en cuatro ocasiones. “...A media mañana del 2 de julio (de 1915) la palabra se le fue acabando y el pensamiento haciéndosele más y más incoherente... Poco a poco, hundiéndose en sí mismo, se iba quedando inmóvil. Todavía pudo, a señas, dar a entender que se le entumecía el cuerpo, que le dolía la cabeza. Estuvo un poco con los ojos entreabiertos e inexpresivos conforme la vida se le apagaba...”. A las 18:00 horas quedó inconsciente. A las 18:32 horas, sin abrir los

^y Aunque el aniversario del inicio de la Independencia sería el 16 de septiembre, desde 1824, se celebra el día 15, siendo sólo coincidente con el natalicio de Porfirio Díaz y no la celebración de su consecuencia, como a veces se dice.



Figura 1. Cadáver de Sebastián Lerdo de Tejada.

ojos, falleció, en París, Francia, en Av. Bosque de Boulogne núm. 23. El domingo 4 de julio los médicos procedieron al embalsamamiento inyectando sales de alúmina. Las exequias tuvieron lugar el día 6, en la iglesia de Saint Honoré l'Eylau, procediendo a enterrarlo ahí;³⁰ el 27 de diciembre de 1921 sus restos fueron trasladados al panteón de Montparnasse.

Juan Nepomuceno Méndez Sánchez

Juan N Méndez (1824-1894) nació en Real de Minas de Santa María Tetela de Xonotla (después Tetela del Oro, hoy Tetela de Ocampo), Puebla, el 2 de julio de 1824. Falleció en la Ciudad de México el 29 de noviembre de 1894. Sus restos están en la Rotonda de las Personas Ilustres.

José Manuel del Refugio González Flores

Manuel González (1832-1893) nació en Matamoros, Tamaulipas, el 17 de junio de 1832. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1880 al 30 de noviembre de 1884. El 16 de noviembre de 1876, en la batalla de Tecuac, Tlaxcala, recibió una herida de bala en el brazo derecho, por lo que le tuvo que ser amputado, llamándosele desde entonces: “el manco de Tecuac”. En 1885 se le diagnosticó diabetes me-

lilitus. Falleció en Chapingo, Estado de México, el 8 de mayo de 1893, de cáncer de páncreas “como a eso de las 10:00 horas”. Fue sepultado en la Rotonda de las Personas Ilustres.³¹

Francisco León de la Barra y Quijano

Francisco León de la Barra (1863-1939) nació en la ciudad de Querétaro el 16 de junio de 1863. Fue presidente de México del 25 de mayo de 1911 al 6 de noviembre de 1911. Falleció en Biarritz, Francia, el 23 de septiembre de 1939, donde fue sepultado.

Francisco Ignacio^z Madero González

Francisco I Madero (1873-1913) nació en Parras de la Fuente, Coahuila, el 30 de octubre de 1873. Fue presidente de México del 6 de noviembre de 1911 al 19 de febrero de 1913 (obligado a renunciar). El 22 de febrero, a un costado del Palacio de Lecumberri, a donde era conducido, fue asesinado (junto con José María Pino Suárez^{aa}) por Francisco Cecilio Cárdenas Sucilla, quizá, por órdenes de Victoriano Huerta^{ab}.

^z Ygnacio, de acuerdo con el acta de nacimiento.

^{aa} Se dice que a Pino Suárez lo asesinaron: Agustín Figueras, Rafael T Pimienta y Francisco Cárdenas (Cf. Valadés JC. La Responsabilidad. Muerte de Madero y del supuesto suicidio de su asesino Cárdenas, según documentos de inteligencia norteamericana. Proceso 1997 nov. 22), al grado que Lázaro Cárdenas del Río llegó a decir: “es más conveniente la historia como ya está escrita” (citado en: Chávez MCA. El Chacal no es como lo pintan. Colotlán: debes estar tranquilo. Mi Pueblo. Vida y Expresión de la Provincia 2002 jul.-ago.;(141):23-26) y también al grado de que se ha publicado que, cuando le comunicaron a V Huerta, la muerte de Madero, éste exclamó: “Ya hicieron mártir a este pendejo” (Cobián, F. Piden los coterráneos de Huerta al alcalde panista la repatriación de sus restos y una estatua; ya tiene calle. Proceso 2000 abr. 10;[1223]).

^{ab} Los pormenores del asesinato permanecen sin aclaración formal (Cf. Schlarman JHL. Asesinato misterioso, en: México tierra de volcanes. Edit. Porrúa, México, 1997:515-516; Ponce R. Nuevas versiones sobre el crimen de Madero y del supuesto suicidio de su asesino Cárdenas, según documentos de inteligencia norteamericana. Proceso 1997 nov. 22), al grado que Lázaro Cárdenas del Río llegó a decir: “es más conveniente la historia como ya está escrita” (citado en: Chávez MCA. El Chacal no es como lo pintan. Colotlán: debes estar tranquilo. Mi Pueblo. Vida y Expresión de la Provincia 2002 jul.-ago.;(141):23-26) y también al grado de que se ha publicado que, cuando le comunicaron a V Huerta, la muerte de Madero, éste exclamó: “Ya hicieron mártir a este pendejo” (Cobián, F. Piden los coterráneos de Huerta al alcalde panista la repatriación de sus restos y una estatua; ya tiene calle. Proceso 2000 abr. 10;[1223]).

El certificado de defunción expresa lo siguiente:

“El médico cirujano del ejército que suscribe, legalmente autorizado para ejercer la profesión civilmente, certifica que el C. Francisco I Madero falleció a consecuencia de dos heridas penetrantes de cráneo, el día 22 de los corrientes a las once de la noche. Notas complementarias serán suministradas por los deudos, y de orden superior extendiendo el presente en México a 23 días del mes de febrero de 1913. El Mayor Médico Cirujano, Virgilio Villanueva”.

Sus restos se encuentran en el Monumento a la Revolución, en la Ciudad de México.

Pedro José Domingo de la Calzada Manuel María Lascuráin Paredes

Pedro Lascuráin (1856-1952), nació en el rancho La Romita (hoy colonia Roma), Ciudad de México. Según diversas fuentes, el 19 de febrero de 1913 fue presidente de México por 25 a 56 minutos^{ac}. Falleció el 21 de julio de 1952 en la Ciudad de México. Sus restos están en el panteón Francés (fosa 253, Av. 18).

José Victoriano Huerta Márquez^{ad}

Victoriano Huerta (1845-1913), “el chacal”^{ae}, nació en Colotlán, Jalisco, el 23 de marzo de

1845. Fue presidente de México del 19 de febrero de 1913 al 15 de julio de 1914 (renunció). Fue alcohólico^{af} y adicto a la marihuana^{ag}. En enero de 1914 fue sometido a colecistectomía por litiasis biliar.³² Falleció en un hospital de Fort Bliss, en El Paso, Texas, el 13 de enero de 1916, a las 8:30 horas, de cirrosis hepática alcohólica^{ah}. Fue enterrado en el cementerio La Concordia y en 1932 inhumado en el cementerio Evergreen (Alameda esq. Boom), ambos en El Paso, Texas.³³

Francisco Sebastián Carvajal y Gual

Francisco S Carvajal (1870-1932) nació en San Francisco de Campeche, Campeche el 9 de diciembre de 1870. Fue presidente de México del 15 de julio de 1914 al 13 de agosto del mismo año. Falleció en la Ciudad de México el 30 de septiembre de 1932, “víctima de una operación de apéndice en sanatorio particular”. Fue enterrado en el panteón Francés de la Ciudad de México (avenida 17, fosa 160).³⁴

Eulalio Gutiérrez Ortiz

Eulalio Gutiérrez (1881-1939) nació en la Hacienda de Santo Domingo, municipio de Ramos Arizpe, Coahuila, el 2 de febrero de 1881. Fue presidente de México del 6 de noviembre de 1914 al 16 de enero de 1915. Falleció en Saltillo,

^{ac} Por lo que se le ha llamado “presidente fugaz”, o “presidente relámpago”.

^{ad} Según las actas de bautismo, matrimonio y muerte, aunque, en algunas publicaciones, aparece como Ortega.

^{ae} Se le ha puesto este mote porque en forma semioficial se le acusa de haber ordenado los asesinatos del presidente Madero y del vicepresidente Pino Suárez. Como anécdota curiosa al caso, cabe recordar que el 7 de octubre de 1999 el senador de la República Lisandro Lezama, durante la ceremonia en que el Senado de la República impuso la medalla Belisario Domínguez a Carlos Fuentes, dijo: “... con el aplomo del que ignora la duda...”, que el senador por Chiapas en 1913 había sido víctima del chacal Venustiano Huerta (sic) (Pacheco JE. Don Venustiano Huerta, ‘El chacal de Cuatro Ciénegas’. *Proceso* 1999 oct. 18;[1198]).

^{af} Era conocido como “el general Rompopo” (porque, decían sus soldados, estaba hecho de alcohol y huevos) (Siller P. Huerta en la defensa del gobierno de Porfirio Díaz, en: Victoriano Huerta. Apuntes para una biografía. Relatos e historias en México 2016 abr.;[92]:46).

^{ag} Se dice que dicha adicción inspiró la creación de la melodía La Cucaracha.

^{ah} Aunque parecería lógica la enfermedad terminal, con base en su antecedente desencadenante, las circunstancias no han sido del todo aclaradas, por lo que se habla de “... muerto misteriosamente...” (Siller P. El golpe de Estado contra Madero, en: Victoriano Huerta. Apuntes para una biografía. Relatos e historias en México 2016 abr.;[92]:57), y de “...más probablemente...” de cirrosis (Stacy L. Mexico and the United States. Marshall Cavendish, USA, 2002:405).

Coahuila, el 12 de agosto de 1939. Está enterrado en el panteón Santo Cristo de Saltillo.

Roque Victoriano González Garza

Roque González Garza (1885-1962) nació en Saltillo, Coahuila, el 23 de marzo de 1885. Fue presidente de México del 15 de enero de 1915 al 10 de junio del mismo año. Falleció en la Ciudad de México el 12 de noviembre de 1962.

Francisco Jerónimo de Jesús Lagos Cházaro Morteo

Francisco Lagos Cházaro (1878-1932) nació en Tlacotalpan, Veracruz el 30 de septiembre de 1878. Fue presidente de México del 10 de junio de 1915 al 10 de octubre del mismo año. Falleció en la Ciudad de México el 13 de noviembre de 1932.

Venustiano Carranza Garza

Venustiano Carranza (1859-1920) nació en Cuatro Ciénegas, Coahuila el 29 de diciembre de 1859. Fue presidente de México del 1 de mayo de 1917 al 21 de mayo de 1920. Falleció en Tlaxcalantongo, Puebla, el 21 de mayo de 1920. Se dice^{ai} que fue asesinado por las tropas de José Rodolfo Gil Agustín Herrero Hernández. Fue enterrado en el Panteón Civil de Dolores, en la Ciudad de México y en 1942 sus restos fueron depositados en el Monumento a la Revolución (**Figura 2**).

El certificado de la autopsia dice:

“El médico cirujano que suscribe certifica: que hoy a las 4 am, procedió al reconocimiento

^{ai} Aún no se ha esclarecido totalmente pues hay quien dice que se suicidó (Reed TL. Carranza no fue asesinado; se suicidó, afirmaron testigos presenciales, en: Historias desconocidas de la Historia mexicana. Edición del autor, México, 2010:186-198).



Figura 2. Cadáver de Venustiano Carranza.

y embalsamamiento del cadáver del señor Venustiano Carranza, ...el cual, cadáver ya en estado de descomposición, presenta las lesiones siguientes: una herida en sedal producida por arma de fuego, con orificio de entrada en la región precordial, como a dos centímetros a la izquierda de la tetilla, con orificio de salida en la pared costal lateral izquierda, sobre la línea axilar posterior y al nivel del octavo espacio intercostal; una herida producida por arma de fuego, con orificio de entrada en la región costal anterior, a igual distancia de las líneas esternal y mamaria izquierda y al nivel del décimo espacio intercostal, con orificio de salida en la región lumbar, a la derecha de la línea media; esta herida interesó el hígado, el pulmón izquierdo y el intestino; un herida producida por arma de fuego, con orificio de entrada en el epigastrio, a la izquierda de la línea media, con orificio de salida en la región lumbar a la derecha de la línea media; esta lesión es penetrante de vientre; una herida por arma de fuego con orificio de entrada en el dorso del dedo índice de la mano izquierda y sobre la primera falange y con orificio de salida en la cara palmar del mismo lado, produciendo factura completa y conminuta de la primera falange e interesando piel y tejido celular de la cara palmar del dedo pulgar de la misma mano;

una herida producida por arma de fuego con orificio de entrada en la cara posterior y sobre el tercio superior del muslo izquierdo, y con orificio de salida en la región lútea del mismo lado, produciendo fractura expuesta y conminuta del fémur en su tercio superior. El conjunto de las lesiones expresadas produjeron por sí solas y directamente la muerte. -Villa Juárez, Puebla, 22 de mayo de 1920. C. Sánchez Pérez".³⁵

Felipe Adolfo de la Huerta Marcor

Adolfo de la Huerta (1881-1955) nació en Guaymas, Sonora, el 26 de mayo de 1881. Fue presidente de México del 1 de junio al 30 de noviembre de 1920. Falleció en la Ciudad de México el 9 de julio de 1955. Sus restos están en el panteón Francés de San Joaquín.

Álvaro Obregón Salido

Álvaro Obregón (1880-1928) nació en la Hacienda de Siquisiva, Navojoa, Sonora, el 19 de febrero de 1880. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1920 al 30 de noviembre de 1924. El 3 de julio de 1915, en Santa Ana del Conde, Guanajuato, fue herido en una acción armada por un obús, perdiendo en el acto el brazo derecho, por lo que se le conoce como "el manco de Celaya"^{aj}. Falleció en la Ciudad de México el 17 de julio de 1928; ese día, en su calidad de presidente electo para un nuevo periodo, estando comiendo en el restaurante La Bombilla, ubicado en San Ángel, José de León Toral lo asesinó^{ak}.

^{aj} Santa Ana del Conde forma parte del municipio de León, Guanajuato; sin embargo, el hecho ocurrido ahí formó parte de la Batalla de Celaya, ocurrida entre las fuerzas de José Doroteo Arango Arámbula ("Francisco Villa), y Álvaro Obregón.

^{ak} Oficialmente, Toral fue el único asesino material; sin embargo, lo narrado en la autopsia hace pensar a los historiadores e investigadores en seis o más tiradores, con armas de diferentes calibres (7 milímetros, 8, 32, 38 especial y 45). Por otra parte, fueron implicados, legalmente, como asesinos intelectuales: María Concepción Acevedo de la Llata

El acta de la autopsia, dice:

"El cadáver pertenecía a un individuo robusto, de 48 años de edad...; mide 1 metro 66 centímetros de longitud, 1 metro 6 centímetros de circunferencia torácica (sic), y 1 metro 7 de abdominal. Presenta al exterior, una amputación antigua del brazo derecho al nivel del tercio inferior; una escoriación en la región frontal inmediatamente a la derecha de la línea media, irregular y como de cuatro centímetros de extensión; presenta además trece heridas hechas al parecer por proyectil de arma de fuego, situadas: la primera, en el carrillo derecho, en la región maseterina, y a nueve centímetros debajo de la cola de la ceja del mismo lado; probablemente orificio de salida: es de forma oval, de once milímetros y con escara de dos milímetros. La segunda, orificio de salida, cara lateral izquierda del cuello, a la altura de la primera vértebra cervical, siete milímetros abajo y atrás del nacimiento del pabellón de la oreja izquierda: irregular, ocho milímetros. La tercera, región costal izquierda, catorce centímetros abajo de la tetilla del mismo lado y dos centímetros arriba del borde costal, circular, tres milímetros y escara de tres, orificio de entrada. La cuarta, región axilar derecha, línea axilar media, orificio de salida irregular, seis milímetros. El proyectil penetró de nuevo por la quinta herida, situada en la cara interna del muñón del brazo derecho, el superior, a tres centímetros del pliegue axilar y frente al anterior; oval irregular, diez milímetros. La sexta, orificio de salida, cara posterior del muñón, tercio medio superior, a siete centímetros del pliegue axilar: de bordes irregulares, de diez milímetros. La séptima, en la región derecha dorsal, al nivel de la cuarta vértebra dorsal y a cinco centímetros

y José Aurelio Jiménez Palacios (Cf. El jurado de Toral y la madre Conchita [Lo que se dijo y lo que no se dijo en el sensacional juicio]. Versión taquigráfica textual. Alducin y de Llano. A en P, México, s.f.; Alegato presentado por el Lic. Guilebaldo Murillo... en el amparo núm. 7565/936 pedido por... José Aurelio Jiménez Palacios... Imprenta Ramírez, México, 1941).



de la línea media; circular ocho milímetros y escara de uno. En la región escapular izquierda tiene seis heridas con orificios de entrada de proyectiles. La octava está situada seis centímetros abajo del omóplato izquierdo, circular, de seis milímetros y con escara de dos. La novena, abajo y afuera de la anterior, a diez centímetros de la línea media posterior, circular, seis milímetros y escara de dos. La decimoprimera, misma región, ocho centímetros a la izquierda de la línea media; circular de seis milímetros y escara de dos. La decimosegunda, misma región, a la altura de la quinta vértebra dorsal, a tres centímetros a la izquierda de la línea posterior, circular de seis milímetros con escara de dos. Tiene además otra herida con orificio de entrada a tres centímetros en la región escapular derecha, a siete centímetros a la derecha de la línea media y a la altura de la tercera vértebra dorsal y a siete centímetros de la línea media, circular de siete milímetros y con escara de dos. Bajo la piel del abdomen se sentían varios proyectiles. Conclusión: el C. Álvaro Obregón falleció a consecuencia de las múltiples heridas por proyectil de arma de fuego ya descritas, penetrantes de tórax y abdomen, que son mortales, las que en conjunto y por sí solas produjeron la muerte. Mayor médico cirujano adscrito al Anfiteatro del Hospital Militar de Instrucción, Juan G. Saldaña”.

Francisco Plutarco Elías Campuzano

Plutarco Elías Calles^{al} (1877-1945) nació en Guaymas, Sonora, el 25 de septiembre de 1877. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1924 al 30 de noviembre de 1928. Fue alcohólico. En 1933, fue intervenido quirúrgicamente de cálculos biliares en el Hospital de San Vicente (en Los Ángeles, California, Estados Unidos); en septiembre de 1945 volvió a tener “molestias

en el hígado” y el 12 de octubre fue operado por Abraham Ayala González en el Hospital American British Cowdray (ABC), encontrándole “...adherencias en el tubo de secreciones del hígado, como consecuencia de la operación anterior... mal estado del colédoco por estrechamiento o trombosis...”; una semana después “...se presentó inesperadamente una hemorragia masiva, probablemente debida a fractura o lesión de la arteria mesentérica...”. El acta de defunción, firmada a las 11:20 horas del 20 de octubre por Abraham Ayala González, anotó como enfermedades causantes: estrechamiento del colédoco-trombosis mesentérica. Falleció en la Ciudad de México el 19 de octubre de 1945 a las 14:40 horas. Fue inhumado en el panteón de Dolores y después trasladado al Monumento a la Revolución.³⁶

Emilio Cándido Portes Gil

Emilio Portes Gil (1890-1978) nació en Ciudad Victoria, Tamaulipas, el 3 de octubre de 1890. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1928 al 5 de febrero de 1930. Falleció en la Ciudad de México el 10 de diciembre de 1978.

Pascual José Rodrigo Gabriel Ortiz Rubio

Pascual Ortiz Rubio (1877-1963) nació en Morelia, Michoacán, el 10 de marzo de 1877. Fue presidente de México del 5 de febrero de 1930 al 2 de septiembre de 1932 (renunció). El 5 de febrero de 1930, al salir de Palacio Nacional, sufrió un atentado a manos de Daniel Flores González^{am}, resultando herido en el maxilar derecho. Falleció en la Ciudad de México el 4 de noviembre de 1963.

^{al} Al morir su madre, María de Jesús Campuzano, en 1880, quedó a cargo de su tía materna María Josefa, y del esposo de ésta, Juan Bautista Calles, de quien adoptó el apellido y lo usó como segundo.³⁶

^{am} Assunta Adelaide Luigia Modotti “Tina” (1896-1942) fue encarcelada por considerársele cómplice y expulsada del país (Cf. Terrazas, AC. Oficialmente, un asesino solitario; nunca se supo de un autor intelectual en el atentado contra Ortiz Rubio. Proceso 1997 mar. 24;[1064]).

Abelardo Rodríguez Luján

Abelardo L Rodríguez^{an} (1889-1967) nació en Guaymas, Sonora, el 12 de mayo de 1889. Fue presidente de México del 2 de septiembre de 1932 al 30 de noviembre de 1934. Falleció en el Scripps Memorial Hospital, en La Jolla, San Diego, California, el 13 de febrero de 1967. Sus restos fueron sepultados en El Sauzal, municipio de Ensenada, Baja California.

Lázaro Cárdenas del Río

Lázaro Cárdenas (1895-1970) nació en Jiquilpan, Michoacán, el 21 de mayo de 1895. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1934 al 30 de noviembre de 1940. El 9 de enero de 1970 fue hospitalizado en el Sanatorio Santelena de la Ciudad de México para operarlo de una hernia umbilical y de una "inflamación" en el lado izquierdo del cuello; decidieron sobre la operación los médicos Salvador Zubirán y Rafael Sánchez Cabrera, y operó el cirujano Héctor Rodríguez Cuevas el 10 de enero.³⁹ Falleció en la Ciudad de México el 19 de octubre de 1970 a las 19 horas en su casa de Andrés 605³⁹ de "cáncer en la sangre"⁴⁰ o, según otros, posiblemente el padecimiento principió en el año de 1967, con un gran lunar oscuro en el carrillo izquierdo, cerca de la comisura labial y del surco nasogeniano. A fines del año de 1969 se hizo aparente infarto ganglionar submaxilar izquierdo (tumoración como de siete centímetros que reveló clínicamente que el lunar, "inconvenientemente tratado", era posiblemente un melanoma). El 10 de enero de 1970 fue operado. La biopsia reveló melanoma.⁴¹ Fue enterrado en el Monumento a la Revolución.

Manuel Ávila Camacho

Manuel Ávila Camacho (1897-1955) "el presidente caballero", nació el 24 de abril de 1897,

^{an} Contrario a la costumbre, utilizó la inicial de su segundo apellido, antes del primer apellido (al estilo estadounidense).

en Teziutlán, Puebla. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1940 al 30 de noviembre de 1946. Falleció el 13 de octubre de 1955 en su rancho La Herradura, Huixquilucan, Estado de México. Fue sepultado, inicialmente, en su rancho y después en el panteón Francés de San Joaquín de la Ciudad de México.

Miguel Alemán Valdés

Miguel Alemán Valdés (1900-1983) nació en el pueblo popoloca⁴⁴ de Sayula (hoy de Alemán), municipio de Acayucan, Veracruz, el 27 de septiembre de 1903.^{44,45} Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1946 al 30 de noviembre de 1952. Falleció en la Ciudad de México el 14 de mayo de 1983 a las 2:15 horas de un infarto agudo del corazón en su casa ("la residencia amarilla"), ubicada en Fundición (hoy Rubén Darío) 187.⁴⁵

Adolfo Tomás Ruiz Cortines

Adolfo Ruiz Cortines (1889-1973) nació a las 15 horas del 30 de diciembre de 1889, en la calle Zamora 15, en Veracruz, Veracruz.⁴⁶ Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1952 al 30 de noviembre de 1958. En enero de 1953 fue sometido a apendicectomía en su casa de San José Insurgentes por el médico Gustavo Baz. Falleció en Veracruz, Veracruz, el 3 de diciembre de 1973,⁴⁶ de insuficiencia cardiaca, "por arterioesclerosis", atendido por el médico Mario Díaz Tejada. El médico Edmundo Denis Mezo preparó el cadáver para su traslado a la Ciudad de México. Fue sepultado en el panteón de Dolores de la Ciudad de México.⁴⁶

Adolfo López Mateos

Adolfo López Mateos (1908-1969) nació el 26 de mayo de 1908 en Atizapán de Zaragoza (hoy Ciudad López Mateos), Estado de México. Fue presidente de México del 1 de diciembre de



1958 al 30 de noviembre de 1964. Tuvo tabaquismo activo. Durante su periodo presidencial tuvo crisis migrañosas, tratadas con Aspirina®, por los médicos De la Riva y José Álvarez Amézquita; posteriormente, fue visto por los neurólogos Patricio Beltrán Goñy y Gregorio González Mariscal. El 26 de noviembre de 1965 lo sometió el médico estadounidense James Leonard Poppen a una intervención quirúrgica, en el Sanatorio Santa Fe, encontrándole siete aneurismas intracraneales; "...a los pocos días se paralizó el párpado izquierdo y se canceló en éste su visión. Más adelante perdió la sensibilidad y movilidad de su pierna izquierda. Luego se paralizó su brazo izquierdo y perdió la sensibilidad del miembro inferior derecho. Le adaptaron aparatos ortopédicos para que pudiera dar algunos pasos..."; en el hospital de neurocirugía de Tlalpan le realizaron una traqueotomía, por insuficiencia respiratoria secundaria a aspiración de cuerpo extraño.⁴⁷ El 31 de mayo de 1967, tuvo una hemorragia intracraneal, resultando en estado de coma. Falleció el 22 de septiembre de 1969 a las 4:30 pm (o 16:30 horas), en la Ciudad de México, en su casa ubicada en San Jerónimo 217. Fue enterrado en el panteón Jardín. Posteriormente, fue exhumado y sus restos fueron llevados a un monumento que se hizo en su honor en Atizapán.

Gustavo Díaz Ordaz Bolaños

Gustavo Díaz Ordaz (1911-1979) nació el 12 de marzo de 1911 en San Andrés Chalchicomula (hoy Ciudad Serdán), Puebla. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1964 al 30 de noviembre de 1970. Fue operado de un desprendimiento de retina postraumático en el ojo derecho y tuvo asma bronquial. Falleció de cáncer de colon⁴⁰ el 15 de julio de 1979, a las 13:45

⁴⁰ Otros dicen que fue de páncreas (<https://www.elsiglotorreon.com.mx/noticia/10647.personajes-en-la-historia-de-mexico-la-muerte-del-ex-presidente-de-mexico-8220el-licenciado-gustavo-diaz-ordaz.html>) (consultado el 05-07-2018).

horas, en la Ciudad de México, en su casa de Cerrada del Risco 133, del Pedregal de San Ángel. Fue enterrado en el panteón Jardín (capilla 3).

Luis Echeverría Álvarez

Luis Echeverría Álvarez (1922-) nació el 16 de enero de 1922 en la Ciudad de México. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1970 al 30 de noviembre de 1976. Ha tenido hospitalizaciones recurrentes por infecciones respiratorias y ha sufrido de "dolores renales", atendidos por su hermano médico Eduardo.

José Guillermo Abel López Portillo y Pacheco

José López Portillo (1920-2004) nació el 16 de junio de 1920. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1976 al 30 de noviembre de 1982. Padeció de sinusitis; en 1994, tuvo un infarto cerebral, quedando hemipléjico; en 2001 fue intervenido quirúrgicamente en Houston, Texas; padecía diabetes sacarina. Falleció de neumonía, que derivó en insuficiencia multiorgánica a las 20:15 horas del 17 de febrero de 2004 en el Hospital Ángeles Pedregal, tratado por el médico neumólogo Carlos Castillo Alarcón. Sus restos están en el panteón Militar de la Ciudad de México.

Miguel de la Madrid Hurtado

Miguel de la Madrid Hurtado (1934-2012) nació en Colima, Colima, el 12 de diciembre de 1934. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1982 al 30 de noviembre de 1988. Tuvo tabaquismo activo. Falleció de enfisema pulmonar en la Ciudad de México (en el Hospital Español) el 1 de abril de 2012 a las 7:30 horas.

Carlos Salinas de Gortari

Carlos Salinas de Gortari (1948-) nació en la Ciudad de México el 3 de abril de 1948. Fue

presidente de México del 1 de diciembre de 1988 al 30 de noviembre de 1994. Fue operado de apendicitis el 26 de diciembre de 1993 por los médicos Enrique Wolpert y Octavio Ruiz Speare.

Ernesto Zedillo Ponce de León

Ernesto Zedillo Ponce de León (1951-) nació en la Ciudad de México el 27 de diciembre de 1951. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 1994 al 30 de noviembre de 2000. Se le sometió a cirugía de la rodilla derecha por meniscopatía el 4 de julio de 1997.

Vicente Fox Quesada

Vicente Fox (1942-) nació en la Ciudad de México el 2 de julio de 1942. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 2000 al 30 de noviembre de 2006. Fue sometido a una intervención quirúrgica de la columna vertebral (por una hernia discal) el 12 de marzo de 2003.

Felipe de Jesús Calderón Hinojosa

Felipe Calderón (1962-) nació en Morelia, Michoacán, el 18 de agosto de 1962. Fue presidente de México del 1 de diciembre de 2006 al 30 de noviembre de 2012. Ha sido intervenido en dos ocasiones (en el quirófano militar): por una fractura de la cabeza del húmero izquierdo, que se produjo al caer de una bicicleta en agosto de 2008 y de una lesión en una rodilla (ligamento cruzado y menisco), ocurrida en una práctica de balompié, por el médico Rafael Ortega, en agosto de 2016.

Enrique Peña Nieto

Enrique Peña Nieto (1966-) nació en Atlacomulco, Estado de México, el 20 de julio de 1966. Fue presidente de México del 1 de diciembre

de 2012 al 30 de noviembre de 2018. Lo han operado dos veces: de un nódulo tiroideo no canceroso (en julio de 2013) y de la vesícula biliar por colecistitis aguda el 26 de julio de 2015.

Andrés Manuel López Obrador

Andrés Manuel López Obrador (1953-), nació en Tepetitán, Macuspana, Tabasco, el 13 de noviembre de 1953. Presidente de México electo para el periodo del 1 de diciembre de 2018 al 30 de noviembre de 2024. Tiene hipertensión arterial sistémica. El 3 de diciembre de 2013 fue sometido a un cateterismo coronario y colocación de *stent* en el Hospital Médica Sur por el cardiólogo Patricio Ortiz. Tiene patología en la columna vertebral, atendido por el médico cubano Félix Delorit.⁴⁸

EPÍLOGO

Aunque la muerte es un fenómeno inmanente al nacimiento, las circunstancias de la misma no parecen ser de mucho interés para los biógrafos de los personajes, habiendo, aparentemente, pocas publicaciones al respecto.⁴⁹⁻⁵²

En el caso de los presidentes de México, habitualmente se consigna la fecha y el lugar de defunción, pero se ignora (o no se refiere), en muchos de ellos, la causa del deceso, así como las enfermedades previas que llevaron finalmente al desenlace^{ap}; por ejemplo, en algunos casos, sólo se dice que la muerte fue provocada por una “dolorosa enfermedad” o expresiones similares,¹⁸ sin más datos al respecto, lo que sería de interés desde el punto de vista médico cultural.

^{ap} Concretamente, sólo en una publicación, hay un capítulo al respecto: Covarrubias R. Necrológicas, en: Los 67 gobernantes del México independiente. Partido Revolucionario Institucional-Publicaciones Mexicanas, SCL, México, 1968:55-66.



REFERENCIAS

- Correa P, Arias SJ, Pérez TR, Carbonell L. Texto de Patología. La Prensa Médica Mexicana, México, 1970.
- Saucedo C. Guadalupe Victoria. México: Planeta Mexicana, 2005:116-119.
- Briseño SL, Solares RL, Suárez de la T L. Guadalupe Victoria, primer presidente de México. Instituto de Investigaciones Dr. José María Luis Mora-Consejo Nacional de Fomento Educativo, SEP, México, 1986:146-149
- Castellanos F. No hubo abrazo y no fue Acatempan, en: El Trueno. Gloria y martirio de Agustín de Iturbide. Diana, México, 1982:89-90.
- Galeana de V P. Introducción. Semblanza biográfica, en: Bocanegra JM. Memorias para la Historia de México Independiente 1822-1846. Fondo de Cultura Económica-Instituto Cultural Helénico-Instituto Nacional de Estudios Históricos de la Revolución Mexicana, México, 1987;I:XXVIII-XXVI (edición facsimilar de la de 1892, Imprenta del Gobierno Federal en el ex Arzobispado).
- Villalpando JM, Rosas A. Historia de México a través de sus gobernantes. 150 biografías de los tlatoanis, virreyes y presidentes (1325-2000). Edit. Planeta Mexicana, México, 2003:passim.
- Villareal LJ. Melchor Múzquiz, el insurgente olvidado. Relatos e historias en México 2012 feb.:(42):47-53.
- Solares RL. Una Revolución pacífica. Biografía política de Manuel Gómez Pedraza 1789-1851. Instituto de Investigaciones Dr. José María Luis Mora-Acervo Histórico Diplomático de la Secretaría de Relaciones Exteriores-Consejo Estatal para la Cultura y las Artes del Gobierno del Estado de Querétaro, México, 1996:passim.
- Fernández RJ. Un reformador y su reforma. Semblanza biográfica de Don Valentín Gómez Farías. Sociedad Mexicana de Geografía y Estadística, México, 1981:passim.
- González PE. País de un solo hombre: El México de Santa Anna. Fondo de Cultura Económica, México, 2017;III (El brillo de la ausencia):passim.
- Zoraida VJ. Don Antonio López de Santa Anna. Mito y Enigma. Centro de Estudios de Historia de México Condumex, México, 1987:37.
- Díaz y D F. Santa Anna y Juan Álvarez, frente a frente. Secretaría de Educación Pública, México, 1972:176.
- Reed TL. Antonio López de Santa Anna, en: El Panteón del Tepeyac y sus residentes. EDAMEX-Edit. Club Primera Plana, México, 1996:66-70.
- García PM. Miguel Barragán, en: México y sus gobernantes. Librería de Manuel Porrúa, México, 1964:174-175.
- Cortés GVM. Presidentes de México. Grupo Anaya, Editor, México, 2015:passim.
- Robles de la T JL. El Siglo de Torreón 2009 ago. 11 (<https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/452894.personajes-en-la-historia-de-mexico.html>) (consultado el 18-06-2018).
- Trueba A. Presidente sin mancha. Edit. Jus, México, 1959:passim (Figuras y Episodios de la Historia de México, No. 2).
- Rivera CM. Los gobernantes de México. Galería de biografías y retratos de los Virreyes (sic), Emperadores, Presidentes y otros gobernantes que ha tenido México. Desde Don Hernando Cortés hasta el C. Benito Juárez. Imp. de J. M. Aguilar Ortiz, México, 1873;2:passim .
- Romero SJ. Diálogos en la Rotonda. Instituto Politécnico Nacional, México, 2007:passim.
- Romero SJ. Rotonda de los Hombres Ilustres y Panteones de la Patria. Secretaría de Gobernación-ISSSTE, México, 2002:passim.
- Luna MO. Los gobernantes de México. Edit. Universo México, México, 1988:passim.
- Meaney E. Cómo murió el presidente Juárez. Rev Mex Aterosclerosis 1996 oct.-dic.:(2):19-20.
- Tapia E (ed.) El corazón de los famosos. Europa Press Ltda., s.f.:4:3-5.
- Fuentes AA. Juárez y Maximiliano. La roca y el ensueño. Edit. Diana, México, 2006:passim.
- Periódico *El Ferrocarril* 1872 jul. 22.
- Torre JM. El deceso del presidente Juárez y su entierro, en: 18 de julio de 1872, muerte del presidente Benito Juárez. Departamento del Distrito Federal, México, 1983:107-112.
- Citado en: Fajardo OG, Salazar A. Médicos, muerte y acta de defunción, Benito Juárez murió de neurosis del gran simpático en 1872. Rev Fac Med (Mex) 2006 jul.-ago.;49(4):172-173.
- Los escritos al respecto de Ignacio Alvarado, le fueron dados por Margarita y Elena Pérez Alvarado, nietas del médico, al gobernador de San Luis Potosí, Antonio Rocha, quien los depositó en la Casa de la Cultura del Estado.
- Novo S. *Médico Moderno* 1972;XI:24.
- Tello DC. La Familia Díaz 1916-1920, en: El exilio. Un relato de familia. Aguilar, León y Cal Editores, México, 1993:211-212.
- González MC. El General Manuel González. El manco de Tecuac. Edición del autor, México, 2000:passim.
- Urrutia MC. Huerta sale de México: los constitucionalistas se dividen, en: Aureliano Urrutia. Del crimen político al exilio. Tusquets Editores, México, 2008:232.
- Gutiérrez A. La tumba sin sosiego de Huerta, en el ruidoso cementerio de Evergreen. *Proceso* 2000 abr. 8.
- Robles de la T JL. El Siglo de Torreón (<https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/515653.personajes-en-la-historia-de-mexico.html>) (consultado el 26-06-2018).
- Urquiza FL. Asesinato de Carranza. Populibros "La Prensa". División de Editora de Periódicos, S.C.L., México, 1969:159-162.
- Medina-Navascués T. Plutarco Elías Campuzano, mal conocido como presidente Calles. Reseña biográfica del hombre y su entorno. Ediciones B, México, 2006:passim.

37. Díaz y D F. Santa Ana y Juan Álvarez, frente a frente. Secretaría de Educación Pública, México, 1972:*passim*.
38. del Toro RS. Santa Anna. La Verdadera Historia de México. Escuela Preparatoria Tres (Nocturna para trabajadores), de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, 1991:*passim*.
39. Suárez L. La muerte íntima en la vida pública, en: Cárdenas: retrato inédito. Testimonios de Amalia Solórzano de Cárdenas y nuevos documentos. Edit. Grijalbo, México, 1987:404-411.
40. Abascal S. Lázaro Cárdenas. Presidente comunista. Edit. Tradición, México, 1989;II(1936-1940):360.
41. Rodríguez OA. La ausencia física. Inicio de su padecimiento, en: México contemporáneo 1867-1940 (Cárdenas en su historia). B. Costa Amic Editor, México, 1974:265.
42. Knapp FA. Exilio: Trece años de orgullo y principios, en: Sebastián Lerdo de Tejada. Facultad de Filosofía y Letras, Universidad Veracruzana, México, 1962:404 (traducción de: The Life of Sebastián Lerdo de Tejada 1823-1889. A study of influence and obscurity. The University of Texas Press, Austin, 1951) (Tesis doctoral).
43. Fuentes MJ. Y en el exilio murió Don Sebastián, en: Don Sebastián Lerdo de Tejada y El Amor. Fondo de Cultura Económica, México, 1972:37.
44. Alemán VM. Remembranzas y testimonios. Fundación Miguel Alemán, A.C.-Edit. Grijalbo, México, 1987:*passim*.
45. Hidalgo B. Ante el juicio de la historia. Miguel Alemán Valdés, hombre-político-estadista. s.p.d.i., s.f.:*passim*.
46. Alemán VM. No siembro para mí. Biografía de Adolfo Ruiz Cortines. Edit. Diana, México, 1997:*passim*.
47. Agonía y Muerte de Adolfo López Mateos. 2014 sept. 21 (<https://es-la.facebook.com/mitosynovedadesenlahistoriademexico/posts/702609169824161>) (consultado el 04-07-2018)
48. Riva PR. La salud de Andrés. Vanguardia.mx 2018 may. 16 (<https://www.vanguardia.com.mx/articulo/la-salud-de-andres>) (consultado el 05-07-2018).
49. Forbes M. Así fue como murieron... Lasser Press Mexicana, México, 1989 (traducido de: They went that a away..., por Consuelo Reyes Torrent).
50. Contreras RR. Autopsias famosas. Secretaría de Salud, México, 1994
51. Zárate TV. Los nobles ante la muerte en México. Actitudes, ceremonias y memoria (1750-1850). El Colegio de México-Instituto de Investigaciones Dr. José María Luis Mora, México, 2000.
52. Alvarado MI. El cadáver. Evolución histórica y tratamiento por la sociedad y el derecho. Edit. Porrúa, México, 1999.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

NUEVO



Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.^{3,5,6}

SÍNTOMAS²

DOLOR
ARDOR

HORMIGUEO
QUEMAZÓN

DOSIS

2 A 3 
VECES 
AL DÍA⁸

EFICACIA

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN³.

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.³

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.⁴

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO⁵

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE



 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938

www.liomont.com

Referencias:

1. Carretero CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepileptica. OFFARM 2005;24(11):123-125
2. Correa-Ilanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Condes 2014;25(2):189-199
3. Altal N, Cruco G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
4. Wang CMB, Liu D, Fumback WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNeP) and postherpetic neuralgia (PHN) in China. Pain Ther 2016;5:81-91
5. González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2005;12(1):169-180
6. Horga de la Parte J, Horga A, Horga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007;5:167-173
7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-18
8. Información Para Prescribir Garbican®

Reg. Núm. 068M2015 SSA/IV. No. de Ingreso: 173300202003751.



Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs

Rheumatoid arthritis, autoantibodies, and PAD enzymes.

Ulises Mercado

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por sinovitis crónica y producción de autoanticuerpos. Los factores de riesgo incluyen genes HLA-DRβ1 con epítipo compartido, periodontitis y tabaquismo. Al menos cinco diferentes sistemas de anticuerpos contra autoantígenos están implicados en la patogénesis de la enfermedad: 1) el factor reumatoide; 2) los anticuerpos a péptidos/proteínas citrulinadas (ACPAs); 3) los anticuerpos a proteínas carbamiladas (anti-Pcar); 4) los anticuerpos contra enzimas peptidilarginina desaminasas (anti-PAD2/4) y 5) los anticuerpos contra fibrinógeno citrulinado. La existencia de ACPA ha dividido a los sujetos con artritis reumatoide en dos subclases: artritis reumatoide positiva a ACPA y negativa a ACPA. Solamente los pacientes con artritis reumatoide positiva a ACPA están estrechamente relacionados con alelos HLA-DRβ1 con epítipo compartido y son reconocidos por antígenos específicos de células T y células B.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide; autoanticuerpos contra autoantígenos; peptidilarginina desaminasas.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a systemic, inflammatory disease characterized by chronic synovitis and presence of autoantibodies. Risk factors include HLA-DRβ1 genes, periodontal disease and smoking. At least 5 different autoantibodies to autoantigens are implicated in the pathogenesis of this disorder: 1) rheumatoid factor; 2) autoantibodies directed against citrullinated peptides/proteins (ACPA); 3) anti-carbamilated protein antibody (anti-carP); 4) anti-peptidylarginine deiminase antibody (anti-PAD2/4), and 5) anti-citrullinated fibrinogen antibody. Patients with rheumatoid arthritis have been divided into two disease subsets: ACPA-positive rheumatoid arthritis and ACPA-negative rheumatoid arthritis. ACPA-positive rheumatoid arthritis is associated with HLA-DRβ1 shared epitope alleles and is recognized by antigen-specific T cells and B cells.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis; Autoantibodies to autoantigens; Peptidylarginine deiminase.

Departamento de Medicina Interna, Hospital General Mexicali. Consultante en Reumatología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 31 de agosto 2018

Aceptado: 29 de septiembre 2018

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U. Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):425-428. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2500>

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por sinovitis crónica, daño del cartílago y hueso, con grados variables de discapacidad. La enfermedad periodontal y el tabaquismo son factores de riesgo ambientales. Al menos cinco diferentes sistemas de anticuerpos dirigidos a autoantígenos están implicados en la patogénesis de la enfermedad. Los factores reumatoides IgM (FRs) son los principales factores reumatoides en artritis reumatoide y se detectan en 60-80% de los pacientes. Títulos altos de factor reumatoide se vinculan con erosiones óseas y pronóstico adverso, esto indica que el factor reumatoide juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Desde 1940, el factor reumatoide ha sido un marcador de artritis reumatoide y sigue formando parte de los criterios de clasificación para el diagnóstico de este padecimiento.

Dos formas de modificación postraduccional de proteínas inducen autoanticuerpos: citrulinación y carbamilación.

Hoy día, los autoanticuerpos con mayor especificidad (98-100%) en artritis reumatoide son los que se dirigen contra proteínas citrulinadas (ACPAs), analizadas como péptidos cíclicos citrulinados. La citrulina y la homocitrulina son dos aminoácidos no esenciales químicamente relacionados. La peptidilarginina se convierte en peptidilcitrulina en presencia de enzimas dependientes de calcio, peptidilarginina desaminasas o PADs (principalmente PAD2 y PAD4). Los productos del gen PAD son enzimas que generan nuevos epítopes potenciales que se fijan a proteínas del complejo HLA vinculadas con artritis reumatoide. La autoinmunidad a PAD, como el factor reumatoide y ACPA, precede el principio clínico de artritis reumatoide y se asocia con positividad a ACPA. La carbamilación es otra modificación postraduccional mediada

por cianato, que modifica residuos de peptidilarginina para formar peptidilhomocitrulina.¹⁻³ La concentración de cianato aumenta con el tabaco e inflamación. Como la citrulina y la homocitrulina no son aminoácidos esenciales, el cambio en la estructura y función de las proteínas genera nuevas determinantes antigénicas y como consecuencia la inducción de autoanticuerpos.

ACPA puede reconocer varios antígenos citrulinados en el citrulinoma del líquido sinovial, que incluye: colágena tipo 11, vimentina, alfa-enolasa, histonas, péptidos citrulinados derivados del antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr (EBNA 1, 2),^{4,5} y fibrina (el fibrinógeno es el precursor soluble). Aunque el verdadero blanco de los ACPA no está bien determinado.

¿La artritis reumatoide positiva a ACPA y negativa a ACPA son la misma enfermedad?⁶⁻⁹

No. ACPA es un marcador sumamente específico para artritis reumatoide y se ha reportado que puede utilizarse para clasificar la artritis reumatoide en dos subclases diferentes: negativa a ACPA y positiva a ACPA. La artritis reumatoide positiva a ACPA está relacionada con alelos HLA-DRβ1 con epítope compartido. El epítope compartido es una secuencia de aminoácidos común en las moléculas HLA-DR en los residuos 70-74 de la cadena HLA-DRβ1. Un estudio mostró que los pacientes con artritis reumatoide negativa a ACPA y erosiones radiográficas no se relacionaron con el genotipo HLA-DRβ1 con epítope compartido, lo que apoya la idea que la artritis reumatoide negativa a ACPA es genéticamente distinta de la artritis reumatoide positiva a ACPA. El alelo PTPN22 con polimorfismo de nucleótido único (R620W) duplica el riesgo de artritis reumatoide positiva a ACPA, pero no de la artritis reumatoide negativa a ACPA.¹⁰

Así que tú quieres ser la estrella de los autoantígenos citrulinados.



ACPA tiene alta sensibilidad y especificidad para artritis reumatoide, pero su verdadero blanco fisiológico, entre varias proteínas citrulinadas, no está bien definido. El fibrinógeno/fibrina citrulinado (Fbc) es abundante en el tejido y líquido sinovial inflamado y se han detectado anticuerpos IgG a Fbc humano, que tienen valor diagnóstico y pronóstico en artritis temprana. Ambas pruebas, ACPA y Fbc, son especialmente útiles en sujetos con artritis reumatoide temprana negativa a factor reumatoide IgM.¹¹ Datos experimentales también apoyan el papel del Fbc en artritis reumatoide. El Fbc es capaz de inducir artritis en ratones transgénicos DR4-IE. La enfermedad inducida se caracterizó por hiperplasia sinovial y anquilosis, pero poco infiltrado de neutrófilos, comparado con ratones transgénicos DR4-IE inmunizados con Fb no citrulinado.¹² Más evidencia¹³ demostró la existencia de inmunocomplejos circulantes que contienen Fbc en el plasma y tejido sinovial inflamado. Estos inmunocomplejos estimulan la respuesta inflamatoria por activación del complemento atrayendo y activando neutrófilos y células mononucleares. De esta manera, ACPA contribuye a la perpetuación de inflamación articular y a la cronicidad y severidad de la artritis reumatoide.

Un metanálisis¹⁴ que incluyó anti-Pcar y anti-Fbc mostró que ambos son sumamente específicos para el diagnóstico de artritis reumatoide. La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) positiva y negativa de anti-Pcar fueron de 43%, 94%, 9.9 y 0.59, respectivamente, mientras para anti-Fbc fueron 68%, 95.8%, 16.1 y 0.29, respectivamente. Estos hallazgos muestran buena especificidad de ambos, pero la sensibilidad de anti-Pcar es baja y la razón de verosimilitud es menos relevante por ser menor de 10.

CONCLUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad compleja. Varios factores intervienen, entre ellos

genéticos, ambientales y anomalías inmunológicas. La citrulinación no es específica de la artritis reumatoide, más bien es un proceso dependiente de inflamación.¹⁵ Los pacientes con miositis, amigdalitis y enfermedad inflamatoria intestinal muestran citrulinación en biopsias de tejidos inflamados. Los autoanticuerpos están presentes meses o años antes de la manifestación clínica de la enfermedad, algunos circulan como inmunocomplejos (factor reumatoide IgM contra porción Fc de IgG, IgG + fibrinógeno citrulinado), lo que indica que se ha perdido la tolerancia y que sólo falta un agente de disparo en sujetos con susceptibilidad genética. ¿Quién detendrá la lluvia?

REFERENCIAS

1. Pruijn GJM. Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2015;6:192-6.
2. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, van den Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-281.
3. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LAO, Donnell CI, Guillard WR, Edison JD. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2633-2639.
4. Johansson L, Pratesi F, Brink M, Arlestig, D'amato C, Bartaloni D, et al. Antibodies directed against endogenous and exogenous citrullinated antigens pre-date the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:127.
5. Muller S, Radic M. Citrullinated autoantigens: from diagnostic markers to pathogenetic mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:232-9.
6. Daha NA, Toes REM. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:202-39.
7. Padyukov I, Seielstad M, Ong RTH, Ding B, Ronnelid J, Seddighzadeh M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:259-265.
8. Huitzinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRβ1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8.

9. Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, et al. Anticitrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;48:2209-2304.
10. Firestein G, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017;46:183-196.
11. Nielen MM, Horst AR van der, van Schaardenburg D, Horst-Bruin IE van der, Stadt RJ van der, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibronogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-1204.
12. Hill JA, Bell DA, Britnell W, Yue D, Wehrli B, Jevnikar AM, et al. Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J Exp Med* 2008;205:967-979.
13. Zhao X, Okeke NL, Sharpe O, Batlwalla FM, Lee AT, Ho PP, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R94.
14. Lee YH. Diagnostic accuracies of anti-carbamylated and anti-citrullinated fibrinogen antibodies in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Rheum Dis* 2016;23:373-380.
15. Makrygiannakis, D, Klint E AF, Lundberg IE, Löfberg R, Ulfgrén AK, Klareskog L, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1219-1222.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



EL RIESGO DE INFLUENZA ESTÁ
EN TODAS PARTES

Seltaferon[®]
Osetamivir 75

TAMBIÉN



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

Referencia: 1. Lineamientos para prevenir y mitigar los efectos de la influenza A (H1N1) en el sector educativo. Programa Escuela y Salud. SEP. SALUD. 2010. Internet. En línea: <http://www.seslp.gob.mx/transparencia/LinInfluenza.pdf> Consultado en: septiembre de 2018.

Aviso no. de entrada: 183300202C6982

Seltaferon[®] cápsulas Reg. Núm.: 179M2016 SSA IV





Valoración perioperatoria, escalas de valoración y tecnología de la información y comunicación

Perioperative assessment, rating scales and information and communication technology.

Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra,¹ Rodolfo Palencia-Díaz²

Resumen

De los pacientes a quienes se les ha practicado un evento quirúrgico no cardíaco, 5% tiene complicaciones cardíacas importantes en los primeros 30 días posoperatorios. Algunos factores, como el envejecimiento de la población y el incremento de comorbilidades, así como la tasa de complicaciones han ido en aumento, el equipo quirúrgico debe enfrentar complicaciones pulmonares, tromboembólicas, renales, etc., que también pueden sobrevenir. Por ello, la valoración integral de cada paciente debe ponderar los beneficios contra los riesgos del evento quirúrgico. Contar con fuentes de información basada en evidencia, en el sitio mismo de la toma de decisiones, evitará áreas de incertidumbre de conocimientos en la valoración integral de los pacientes, por esta razón las tecnologías de la información y comunicación serán herramientas de gran utilidad y apoyo en la toma de decisiones para mayor seguridad de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Toma de decisiones; seguridad de los pacientes.

Abstract

Out of patients who have undergone a non-cardiac surgical event, 5% have significant cardiac complications within the first 30 days postoperatively. Some factors, such as the aging of the population and the increase of comorbidities, as well as the rate of complications have been increasing, the surgical team must face pulmonary, thromboembolic, renal complications, etc. that can also occur. That is why the integral assessment of each patient must weigh benefits against risks of surgical event. Having sources of information based on evidence, at the site of decision-making, will avoid areas of knowledge uncertainty in the integral assessment of patients, for this reason the information and communication technologies will be very useful tools and support in making decisions, for greater patient safety.

KEYWORDS: Making decisions; Patient safety.

¹ Internista. Certificado por el CMIM. Práctica privada.

² Internista. Certificado por el CMIM. Adscrito al Servicio de Medicina Interna, CMNO, HE, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 25 de septiembre 2018

Aceptado: 28 de septiembre 2018

Correspondencia

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
rokoyuse@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Palencia-Vizcarra RJ, Palencia-Díaz R. Valoración perioperatoria, escalas de valoración y tecnología de la información y comunicación. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):429-434. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2579>

ANTECEDENTES

La valoración perioperatoria es todo un reto al que se enfrenta el paciente y el equipo de salud (cirujano, anestesiólogo, internista, cardiólogo, etc.). Detectar condiciones clínicas específicas en cada paciente y el reto del evento quirúrgico al que se enfrenta es parte sustancial de la misma. Por ello, la valoración integral de cada paciente debe ponderar los beneficios contra los riesgos del evento quirúrgico.¹ Según el procedimiento a realizar, puede haber costos directos sustanciales para las instituciones en consultas y hospitalización, cuidados posoperatorios y medicamentos, así como costos indirectos, incluidos traslados y pérdida de productividad. Los costos para los pacientes pueden incluir incremento en la morbilidad y mortalidad. El consumo de recursos hospitalarios puede variar de acuerdo con la duración de la estancia, procedimiento quirúrgico realizado y las necesidades de cuidados del paciente. Los pacientes operados son cada vez más de mayor edad, a menudo tienen estado de fragilidad, enfermedades acompañantes y polifarmacia. Según información de la Encuesta Intercensal 2015, en México hay 12.4 millones de personas de 60 años y más, lo que representa 10.4% de la población total y en 2014, 26% del total de la población de 60 años y más padecían discapacidad. Se espera que con el crecimiento de la población y el envejecimiento de la misma, la demanda de los servicios quirúrgicos se incrementa. El sistema de salud se enfrentará a una presión considerable para mejorar los niveles de la calidad de la atención dentro de los recursos finitos de atención en salud.²

Tecnología de la información y comunicación

En las últimas tres décadas, con la disposición de la tecnología de la información y comunicación más fácilmente al alcance del personal de salud y población en general a través de internet de alta velocidad, plataformas web, aplicaciones

médicas y la aparición en el decenio de 1990 de computadoras de escritorio, que al disminuir sus costos y con herramientas disponibles en los últimos 10 años de teléfonos inteligentes (iPhone 2007), tabletas (2010) y aplicaciones médicas (Apps 2008), estos grandes avances en la tecnología móvil permiten tener la capacidad de una computadora para acceder a la información y asesoramiento desde cualquier lugar y en cualquier momento, lo que permite que la gran cantidad de información médica que se produce cada día esté más fácilmente al alcance del equipo de salud, en el sitio mismo de la atención del paciente; esta tecnología nos puede permitir obtener información basada en evidencia en menor tiempo, lo que conlleva a agilizar los procesos de: búsqueda de información, toma de decisiones, comunicación, seguridad del equipo de salud, seguridad del paciente y uso adecuado de los recursos.

Las herramientas de la tecnología de la información y comunicación pueden apoyar el proceso perioperatorio, dar mejor calidad de la atención que probablemente se puede lograr a través de: atención centrada en el paciente, trabajo en equipo, práctica de la medicina basada en la evidencia, centrada en la mejora continua.

En la búsqueda de información basada en la evidencia, debemos estar capacitados para detectar qué necesidad tenemos de información, dónde encontrarla, saber evaluarla, aplicarla y comunicarla, pudiendo obtener una capacitación continua que repercuta en la calidad de la atención de los pacientes. La tecnología de la información y comunicación como una herramienta de apoyo no puede estar por encima del conocimiento, la experiencia y habilidades, siempre respetando los valores y preferencias de los pacientes, con la mejor evidencia disponible, que nos permita tomar las mejores decisiones clínicas, para mayor seguridad del paciente. La tecnología de la información y



comunicación en la clínica podría disminuir la necesidad de memorizar y facilitar la toma de decisiones, reduciendo los errores médicos al tener la posibilidad de acceder al conocimiento de manera instantánea, segura, con calidad y bien documentada.³

Valoración perioperatoria

El médico consultante para la valoración perioperatoria deberá ser capaz de identificar los problemas médicos del paciente, integrar esta información al reto fisiológico de la anestesia y la cirugía a realizar, anticipar potenciales problemas perioperatorios, valorar riesgos inherentes al paciente y necesidades de futuras intervenciones y comunicación efectiva entre el paciente y el equipo de salud. El clínico debe ser competente en la ejecución de la evaluación integral del paciente, además de evaluar el riesgo, también debe detectar cualquier enfermedad no reconocida que pueda conducir a resultados quirúrgicos deficientes, así como personalizar las condiciones del paciente y el reto a esas condiciones del evento quirúrgico que se realizará. La mejor herramienta para la valoración perioperatoria hasta el momento actual es la historia clínica y la exploración física, que nos permite determinar:⁴ ficha de identificación del paciente, antecedentes, enfermedades o factores de riesgo, medicamentos, signos vitales y variables antropométricas, exploración física, capacidad funcional del paciente y tolerancia al ejercicio, estudios de laboratorio y gabinete, escalas de valoración de riesgo perioperatorio, conclusiones de la información, recomendaciones.

Entre los aspectos más relevantes en la evaluación integral perioperatoria del paciente y la repercusión en los resultados del evento quirúrgico, debemos resaltar y analizar con mayor profundidad variables como: edad y género, capacidad funcional, enfermedades o factores

de riesgo acompañantes, medicamentos y tratamientos “naturistas”, procedimiento quirúrgico, cirugía de urgencia o programada, estratificación de riesgo perioperatorio y resultados de laboratorio o gabinete requeridos.

Edad del paciente

Por sí sola no es un factor de riesgo de trascendencia para el evento quirúrgico si no está acompañada de enfermedades o factores de riesgo, disminución de la capacidad funcional, estado de fragilidad, polifarmacia, demencia, delirio, riesgo de caídas, estado nutricional, entre otros, que deberán ser valorados y especificados.

Capacidad funcional

Se expresa en equivalentes metabólicos (un MET se define como 3.5 mL de O₂ absorbidos/kg/min), que es el consumo de oxígeno en reposo en posición sentada. La capacidad funcional es un factor que influye de manera importante en los resultados de los eventos quirúrgicos; la capacidad funcional deficiente ≤ 4 MET conlleva a más complicaciones trans y posoperatorias. El paciente con escasa capacidad funcional (< 4 MET) sólo puede realizar actividad mínima que sirve para cuidarse a sí mismo (vestirse, comer, ir al baño). Los pacientes con buena capacidad funcional, > 4 MET, pueden subir más de dos tramos de escalera, caminar cuenta arriba, correr una distancia corta y tienen capacidad moderada a excelente de practicar deportes, como natación, tenis, fútbol, entre otros, lo que conlleva a mejor tolerancia al reto del evento quirúrgico.

Enfermedades o factores de riesgo acompañantes

Con el envejecimiento de la población, el incremento en la obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alcoholismo, ci-

rosis hepática, entre otros factores de riesgo, la posibilidad de complicaciones de esta población hace que cada evento quirúrgico sea cada vez más complejo, por lo que en la historia clínica deberá determinarse cada una de las afecciones de los diferentes órganos y sistemas.

Medicamentos

Es prioritario durante la historia clínica determinar todo medicamento o producto herbolario, que debe ser registrado y debe investigarse la repercusión que podría tener durante el periodo perioperatorio, decidir si éstos deben continuarse o suspenderse. Además, debe determinarse si se requiere agregar algún otro fármaco de acuerdo con la situación específica del paciente al que deberá realizarse un procedimiento quirúrgico.⁵

Procedimiento quirúrgico

Se clasifican en procedimientos según su posibilidad de complicaciones en procedimientos de bajo riesgo < 1%, de riesgo intermedio entre 1 y 5% y de riesgo alto > 5% de complicaciones. El **Cuadro 1** menciona algunos ejemplos de cada grupo de procedimientos.⁶

Estratificación del riesgo quirúrgico

A continuación se mencionan las calculadoras de riesgo de complicaciones perioperatorias validadas y más frecuentemente estudiadas en la mayor parte de los reportes en la bibliografía

y guías de manejo basada en pruebas, y que con las aplicaciones pueden calcularse más fácilmente:

- Valoración de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA).
- Índice de riesgo cardiaco revisado de Lee.
- Índice de riesgo de Gupta.
- Calculadora del Programa Nacional para el mejoramiento de la calidad quirúrgica del Colegio Americano de Cirujanos (NSQIP). <http://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/>.
- Herramienta de Riesgo del Resultado Quirúrgico (SORT, *Surgical Outcome Risk Tool*).

Estudios de laboratorio y gabinete

Deberán ser justificados en cada paciente con base en la historia clínica, edad, factores de riesgo, procedimiento quirúrgico, riesgo quirúrgico y que puedan influir en cambios para mejorar la respuesta al evento quirúrgico, lo que puede contribuir en disminución de gastos innecesarios, sin afectar los resultados del evento quirúrgico y la seguridad del paciente.

Las aplicaciones médicas

Son herramientas que pueden apoyar en la toma de decisiones en el sitio mismo de la atención,

Cuadro 1. Ejemplos de procedimientos según su posibilidad de complicaciones

Riesgo de complicaciones		
Bajo (< 1%)	Medio (1-5%)	Alto (> 5%)
Cirugía superficial Mama Cirugía reconstructiva Catarata	Cirugías ginecológicas Ortopédicas o urológicas importantes Intraperitoneal (reparación de hernia hiatal, colecistectomía) Cirugías ortopédicas mayores	Resección hepática o cirugía de conducto biliar Resección suprarrenal Neumonectomía Trasplante pulmonar o hepático Cirugía duodeno-pancreática



evitando la incertidumbre o dependencia de la memoria; pueden disminuir el riesgo del error médico y ofrecer mayor seguridad al paciente. Las aplicaciones recomendadas como apoyo durante el proceso de valoración perioperatoria son:

1. Medicina consultiva (manual de valoración perioperatoria realizado por especialistas del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España).
2. Periop Care (manual para rápida referencia de temas útiles respecto al paciente quirúrgico. Revisión de medicamentos, con conexión a otros sitios web y calculadoras).
3. Geriatrics At Four Fingert Tips (manual publicado por la Sociedad Americana de Geriátrica, herramienta de apoyo con información especializada actualizada de evaluación y manejo de padecimientos geriátricos comunes).
4. GPC (Guías de la Práctica Clínica que fueron elaboradas por los grupos de desarrollo de acuerdo con la metodología consensuada por las instituciones públicas que integran el Sistema Nacional de Salud de México: Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE, SEDENA, SEMAR, DIF, PEMEX).
5. ESC Guidelines (Guías de la Sociedad Europea de Cardiología, que incluyen 24 guías, entre ellas el tema de cirugía no cardíaca).
6. Guideline App (Guías del Colegio Americano de Cardiología, uso interactivo, escalas de cálculos de riesgo, calculadoras, algoritmos, incluido el tema de manejo perioperatorio de cirugía no cardíaca).
7. Guidance (Guías NICE, del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido que incluye, entre otros temas, valoración perioperatoria, sobre todo estudios de laboratorio y gabinete requeridos, procedimientos, guías diagnósticas y tecnologías médicas).
8. PreOpGuide (guía de exámenes preoperatorios basados en pruebas realizada por la Sociedad de Anestesiólogos Clínicos).
9. SORT (calculadora de riesgo de mortalidad a 30 días de la cirugía, estudiada en pacientes del Reino Unido, desarrollada por investigación nacional confidencial sobre el resultado de muertes de pacientes en 326 hospitales).
10. Preop Eval (Guía sobre el orden para evaluación y preparar al paciente adulto para cirugía no cardíaca, basada en lineamientos del Colegio Americano de Cardiología 2014).
11. Qx Calculate (calculadora de gran impacto en la práctica clínica para facilitar diagnósticos, tratamientos y pronósticos, desarrollada por expertos de sus áreas y organizada por especialidades).
12. Medal (ofrece algoritmos que cubren todas las especialidades, con soporte en las decisiones clínicas, incluye más de 22,000 áreas sobre diagnóstico, tratamiento y vigilancia de condiciones de salud de la mayor parte de los temas).
13. EMBcalc (calculadora que cubre alrededor de 600 fórmulas médicas, criterios clínicos, árboles de decisiones, basadas en evidencias clínicas que cubren la mayoría de las especialidades).
14. Preoperative Cardiopulmonary Risk (calculadora de las últimas metas de la valoración perioperatoria para reducir la morbilidad y mortalidad del paciente quirúrgico).

Aplicaciones recomendadas durante la valoración del proceso de la atención perioperatoria

*Capacidad funcional:*⁷ Duke Activity.

Enfermedades o factores de riesgo acompañantes: M. Consultiva, Periop Care, Geriatrics At Four Fingert Tips, GPC, ESC Guidelines, Medal, PreOpGuide (calculadora), calculadora de la American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), EMBcalc, Preoperative Cardiopulmonary Risk.

Medicamentos: M. Consultiva, Periop Care, Preop Eval (manual).

Riesgo del procedimiento quirúrgico: Guidance, GPC, ESC Guidelines, PreOpGuide, SORT.

Cirugía de urgencia o programada: GPC, ESC Guidelines, Guidance, SORT.

Estratificación de riesgo quirúrgico: Qx Calcula-te, EMBcalc, Medal, PreOpGuide, Preoperative Cardiopulmonary Risk, SORT, Calculadora de la American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP). No cuenta con aplicaciones actualmente. <http://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/>.

Estudios de laboratorio y gabinete: GPC (Guías de la Práctica Clínica), Guidance, ESC Guidelines, Guideline App, Preop Eval.

CONCLUSIÓN

La tecnología de la información y comunicación en la valoración perioperatoria son

fuentes de conocimiento que se centran en el uso efectivo de la información y conocimiento en el sitio directo de la atención del paciente, para mejorar la calidad, seguridad y rentabilidad de la atención al paciente quirúrgico. Otras aplicaciones con información de calidad, basada en evidencia y actualización continua referente a valoración perioperatoria son Upto-Date, Dynamed, Medscape y Access Medicine. Comprender la tecnología de la información y comunicación, incluida su historia, estado actual y limitaciones, es fundamental para aprovechar la tecnología móvil para avanzar en la práctica de la medicina perioperatoria con mayor calidad y seguridad.

REFERENCIAS

1. Mandaliya R. Clev Clin J Med 2018 January;85(1):35-39.
2. Herrera-Landero, d'Hyver de las Deses C. Valoración preoperatoria del adulto mayor. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2018 Julio-Agosto;61(4):43-55.
3. Robinson J, Huth H, Jackson G. Review of information technology for surgical patient care. J Surg Res 2016, doi: 10.1016/j.jss.2016.03.053
4. Ahle SL, Healy JM, Pei KY. Prediction of postoperative surgical risk: A needs assessment for a medical student curriculum. J Surg Educ 2018;00(00):1-4.
5. Marwell JG, Heflin MT, McDonald SR. Preoperative screening. Clin Geriatr Med 2018;34:95-105.
6. CC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2007 Oct 23;50(17):e159-241.
7. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, Croal BL, et al, on behalf of the METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet 2018;391:2631-2640.

Ketorolaco
SUPRADOL[®]

Suprime el dolor



Indicado en¹

Cefaléa

Migraña

Dolor de tipo:

- Ginecológico

- Odontológico

- Musculoesquelético

Ver IPP Supradol Familia



REFERENCIAS: 1. Información para prescribir amplia. No. de Registro: 026M92 SSA IV.
No. de aviso: 163300202C4577



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

www.liomont.com



Enfermedad de Lyme en la Ciudad de México

Lyme disease in Mexico City.

Oswaldo Ivan Guevara-Valmaña,² Angélica Martínez-Jiménez,¹ Jesús Guillermo Mendoza-García³

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 29 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, que inició su padecimiento con dolor en el segundo dedo de la mano izquierda posterior a una visita al bosque de Aragón, que progresó con náusea y diarrea, así como artralgias incapacitantes con predominio en las manos y los pies sin eritema multiforme en la mano. A su ingreso al hospital tuvo marcadores de inflamación de $19 \times 10^3/\mu\text{L}$ leucocitos y proteína C reactiva de 28 mg/dL, que se elevaron durante su estancia hospitalaria; ante la falta de respuesta al tratamiento médico y múltiples pruebas negativas se decidió realizar Western Blot para rickettsias con lo que se obtuvo resultado positivo para *Borrelia burgdorferi*, con lo que se estableció el diagnóstico definitivo de borreliosis de Lyme; la paciente recibió tratamiento adecuado y tuvo mejoría clara. La enfermedad de Lyme es una zoonosis transmitida por las garrapatas del género *Ixodes* causadas por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. La Ciudad de México no se ha reportado como zona endémica por lo que comunicamos este caso.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Lyme; *Borrelia burgdorferi*; México.

Abstract

This paper reports the case of a 29-year-old female patient, who was originally from Mexico City and began her condition with pain in the second finger of left hand after a visit to the Aragon forest in Mexico City, progressing with nausea and diarrhea, as well as incapacitating arthralgias with predominance in hands and feet without erythema multiforme in hand. Upon admission, she had inflammation markers of $19 \times 10^3/\mu\text{L}$ leukocytes and C-reactive protein of 28 mg/dL, which were elevated during her hospital stay; due to the lack of response to medical treatment and multiple negative tests, a Western Blot test for rickettsias was done obtaining a positive result for *Borrelia burgdorferi*, establishing the definitive diagnosis of Lyme borreliosis, receiving adequate treatment and presenting clear improvement. Lyme disease is a zoonosis transmitted by the ticks of the genus *Ixodes* caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi*. Mexico City has not been reported as an endemic area, which is why we report this case.

KEYWORDS: Lyme borreliosis; Lyme disease; *Borrelia burgdorferi*; Mexico.

¹ Estudiante de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

² Médico pasante del servicio social.

³ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: 29 de mayo 2018

Aceptado: 19 de septiembre 2018

Correspondencia

Oswaldo Iván Guevara Valmaña
droswaldoguevara@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Guevara-Valmaña OI, Martínez-Jiménez A, Mendoza-García JG. Enfermedad de Lyme en la Ciudad de México. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):435-440. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2276>

ANTECEDENTES

La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme es una enfermedad infecciosa emergente transmitida por garrapatas, muy importante en Norteamérica y Europa por el número de casos y el efecto debilitante que ocasiona como padecimiento crónico en humanos. El agente causal es *Borrelia burgdorferi*, que es transmitido por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*.¹ El riesgo de borreliosis de Lyme está directamente relacionado con la prevalencia de garrapatas y de los reservorios infectados, así como con la exposición del hombre en zonas endémicas.^{2,3} La borreliosis de Lyme está distribuida en la mayor parte de los países europeos, algunos países de Asia y tres zonas enzoóticas de Estados Unidos (Costa noreste, Minnesota y California).⁴ En 2002 la incidencia de la enfermedad en Estados Unidos fue de 8.2 casos por 100,000 habitantes. En los estados de Connecticut, Minnesota y Nueva Jersey, la incidencia es más alta, con 100 casos por 100,000 habitantes, mientras que en estados como California, la incidencia es menor.⁵ La enfermedad recibió el nombre de artritis de Lyme debido a una investigación del pueblo Old Lyme en Connecticut, Estados Unidos, a mediados del decenio de 1970 por haber sido un sitio emergente de múltiples casos de artritis reumatoide juvenil que se pensó se asociaba con mordedura de garrapatas.⁶

En México la prevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* es de 1.1% y en zonas hiperendémicas hasta de 6.2%.⁷ En 2007 Gordillo y su grupo reportaron los primeros casos de enfermedad de Lyme, quienes probablemente la adquirieron en los parques cercanos a la Ciudad de México: la Marquesa y el Nevado de Toluca.⁸ Además, en 2009 se confirmó la zona noreste de México como endémica de la enfermedad al reportar garrapatas infectadas con *B. burgdorferi*.⁹

Se comunica el caso de una paciente diagnosticada con borreliosis de Lyme sin antecedentes

de viaje fuera de la Ciudad de México considerada zona no endémica, que fue diagnosticada y tratada en un hospital general de la Ciudad de México.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 29 años originaria y residente de la ciudad de México sin antecedentes patológicos de importancia.

Inició su padecimiento cinco días previos a la consulta refiriendo dolor en el segundo dedo de la mano izquierda a la movilización y posterior edema de la mano, así como dolor en el hombro derecho a la movilización. Refirió inicio de evacuaciones líquidas sin moco ni sangre de seis a ocho veces al día, agregándose náusea y vómito gastrointestinal en cantidad de seis al menos. Cursó con escalofríos sin fiebre. Recibió tratamiento médico ambulatorio sintomático. Acudió nuevamente a consulta a los dos días con malestar general, exacerbación de las mialgias y artralgiás, así como aumento de volumen de la mano izquierda y los miembros pélvicos.

A la exploración física se recibió con presión arterial de 91/82 mmHg, frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 20 ventilaciones por minuto, consciente, orientada, con los campos pulmonares bien ventilados, con ruidos cardiacos rítmicos con buen tono e intensidad sin soplos. Abdomen blando depresible sin dolor a la palpación con peristalsis aumentada. La mano izquierda con edema y costra hemática en zona 1 extensora del primer dedo. Dolor a la flexo-extensión de ambas manos y codos, así como imposibilidad para abducción de hombros, rodillas con imposibilidad dolorosa para flexo-extensión.

La paciente fue hospitalizada y se inició protocolo diagnóstico en el que se tomaron radiografías (**Figuras 1 y 2**) y estudios de labora-



Figura 1. Radiografía de las manos al ingreso.



Figura 2. Radiografía de tórax.

torio buscando marcadores inflamatorios, que fueron: PCR 38 mg/L, ANA negativos, anti-Ro y anti-La negativos, anti-CCP y factor reumatoide negativos, hemáticos y bioquímicos (**Cuadro 1**); examen general de orina, cultivo vaginal y varios hemocultivos seriados negativos. Los resultados del análisis bioquímico fueron normales con creatinina en valor de 0.8 mg/dL, BUN de

23 mg/dL, albúmina de 3.4 g/dL y se encontró ligera elevación de las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa de 52 UI/L y aspartato aminotransferasa de 36 UI/L y gamma-glutamil transferasa de 86 UI/L.

Ante la falta de mejoría con los tratamientos administrados se decidió solicitar pruebas específicas para rickettsias, se obtuvo un resultado positivo para *Borrelia burgdorferi* en el Western-Blot referido al Hospital Infantil de México Federico Gómez, por lo que se confirmó el diagnóstico de borreliosis de Lyme y se le prescribió tratamiento antibiótico con doxicilina, con lo que la paciente tuvo buen curso clínico.

DISCUSIÓN

La relevancia de este caso clínico radica en que la paciente no tenía antecedentes de viaje fuera de la Ciudad de México, misma que no es zona endémica, eso a razón de la falta de los intermediarios naturales conocidos, como el ciervo cola blanca, que es picado por la garrapata del género *Ixodes* que posteriormente contiene la bacteria y puede infectar al humano o a roedores menores.⁷ El único viaje referido por la paciente fue al bosque de Aragón donde menciona haber sentido una picadura en el dedo, sitio donde comenzó el edema, lugar donde posiblemente tuvo la infección tras ser mordida por la garrapata. Aún no hay estudios que demuestren la fauna en la Ciudad de México que funge como hospedero intermediario.^{9,10}

Por lo general, para considerar enfermedad de Lyme como un diferencial ante una poliartritis es necesario el antecedente referido de la picadura de garrapata, pero no es completamente imprescindible, debido a que muchos piquetes pasan inadvertidos. El diagnóstico de enfermedad de Lyme es clínico, los resultados serológicos con lesiones o síntomas tempranos pueden ser negativos, aunque la serología positiva sin datos

Cuadro 1. Parámetros hemáticos y bioquímicos

Fecha	Leucocitos (/μL)	Neutrófilos (/μL)	Linfocitos (/μL)	Hemoglobina (mg/dL)	PCR (mg/dL)	VSG (mm/h)	Plaquetas (/μL)
09/01	19 x 10 ³	9.6 x 10 ³	1 x 10 ³	15.3	28	28	152 x 10 ³
14/01	29 x 10 ³	26.6 x 10 ³	1.4 x 10 ³	13.6	59	59	171 x 10 ³
Postratamiento	14 x 10 ³	8.9 x 10 ³	1 x 10 ³	14	1	29	150 x 10 ³

clínicos tampoco es diagnóstica debido a que en algunas zonas puede haber seropositividad.^{11,12}

La enfermedad de Lyme ocurre en diferentes etapas con manifestaciones clínicas variadas, normalmente inicia con eritema migrans acompañado de síntomas sistémicos, como fiebre, ataque al estado general y artralgias,¹³ de los que nuestra paciente sólo tuvo artralgias severas y evolutivas, sin eritema de ningún tipo. La bibliografía reporta la aparición del eritema migrans como manifestación inicial de la enfermedad en aproximadamente 50 a 90% de los pacientes,¹⁴ si bien es muy común, su aparición no es forzosa para el diagnóstico, a la paciente se le efectuó una exploración física completa por distintos médicos desde su evaluación inicial hasta su egreso sin haberlo manifestado.

Por lo general, las manifestaciones articulares consisten en ataques recurrentes de larga duración de dolor articular (sinovitis), habitualmente en una o varias articulaciones largas, principalmente las rodillas, que de no ser tratadas pueden permanecer durante meses o años.¹¹

En cuanto al abordaje diagnóstico, no realizamos pruebas serológicas para otro tipo de enfermedades vinculadas con flavivirus que podrían causar síntomas similares, como dengue, zika o chikunguña debido a que las características geográficas de la ciudad no permiten el desarrollo del mosquito *Aedes aegypti*, vector de estas enfermedades; en la bibliografía sólo existe un reporte de su presencia en la Ciudad de México en 2017.¹⁵

A pesar de lo raro de la enfermedad de Lyme en la Ciudad de México se sospechó como diagnóstico diferencial a razón de lo sugerente del cuadro clínico y los antecedentes de picadura.

La artritis de articulaciones pequeñas no suele ser característica de la enfermedad de Lyme por lo que primero deben descartarse otras enfermedades, como artritis reumatoide, por lo que llevamos a cabo diversas pruebas reumatológicas. La artritis generada por *Borrelia* algunas veces se acompaña de bursitis y entesitis. Esta artritis es una de las enfermedades inflamatorias articulares poco frecuentes que pueden cursar con resultados normales de estudios de laboratorio de rutina, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva si se encuentra de manera muy aguda, pero se irán elevando a medida que avance la enfermedad.¹⁶

La paciente tuvo patrones bioquímicos normales, a excepción de la elevación de enzimas hepáticas, hallazgos que corresponden con la bibliografía, en la que se ha reportado elevación de manera transitoria, incluso acompañada de un ultrasonido hepático normal, esto durante la fase aguda de la enfermedad y luego remisión a valores normales al aliviarse el cuadro.¹⁵

Con base en las características de la paciente, podemos considerar el caso artritis de Lyme por haber manifestado afección poliarticular, reactantes inflamatorios elevados y serología positiva confirmatoria, la definición clínica del caso es fundamental para tener datos epidemiológicos



confiables de acuerdo con las guías internacionales y prescribir el tratamiento adecuado.¹⁷

La enfermedad de Lyme temprana se trata con antibióticos. El esquema de elección es con doxiciclina (100 mg/d vía oral), amoxicilina (500 mg vía oral dos veces al día) o cefuroxima (250 mg vía oral dos veces al día) durante 10 a 14 días con eficacia similar.^{18,19} Normalmente la doxiciclina es el fármaco de elección, porque se considera el tratamiento contra la bacteria *Borrelia burgdorferi* y, a su vez, la gramnegativa *Anaplasma phagocytophilum*, posible causal de la confección por mordida de garrapata.²⁰ Los macrólidos, como azitromicina, claritromicina y eritromicina no deben prescribirse por la resistencia demostrada.²¹

Es posible que 10 a 20% de los pacientes tratados durante dos semanas de antibióticos muestren ligero aumento de síntomas, como fatiga, cefalea y dolor musculoesquelético, esto debido a las reacciones inflamatorias ocasionadas por los restos lisados bacterianos. El 34% de la población de un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Massachusetts tuvo artritis o artralgia recurrente, neuropatía o mielopatía por aproximadamente seis años después del tratamiento contra la enfermedad de Lyme. Esta complicación comúnmente se conoce como síndrome postratamiento de enfermedad de Lyme. En ausencia de pruebas adicionales que muestren erradicación de la espiroqueta podría argumentarse que es más apropiado llamarla enfermedad de Lyme crónica.²²

CONCLUSIÓN

Comunicamos el caso de una paciente con cuadro clínico característico, así como un ulterior estudio serológico que apoyó el diagnóstico de enfermedad de Lyme, tras el adecuado régimen antibiótico los síntomas y marcadores inflamatorios remitieron. La Ciudad de México no es zona

endémica de borreliosis de Lyme, pero al ver este caso adquirido en la misma es necesario que la enfermedad se considere diagnóstico diferencial ante un cuadro de artralgiás o afectación sistémica porque hay manifestaciones atípicas, por lo que la ausencia de signos o síntomas clásicos no descarta la enfermedad. Es necesario realizar más estudios en nuestro país para conocer la fauna local que funciona como reservorio y como se adecúa el ciclo biológico de la bacteria en esta región.

REFERENCIAS

1. Steere A. *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease, Lyme borreliosis) in Mandell, Douglas and Bennetts' editors. Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3071-3081.
2. Barbour AG. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science* 1993;260:1610-6.
3. Álvarez V. Taxonomía de garrapatas duras. Ministerio de Agricultura y Ganadería. Costa Rica 2003.
4. Steere AC. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004;113:1093-101.
5. Stanek G, Strle F. Lyme Disease-European Perspective. *Infect Dis Clin NA* 2008;22:327-339.
6. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7-17.
7. Gordillo G, Torres J, Solórzano F, et al. Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. *Salud Públ Méx* 2003;45(5).
8. Gordillo-Pérez G, Torres J, Solórzano-Santos F. *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease. *Mexico Emerg Infect Dis* 2007 Oct;13(10):1556-8. doi: 10.3201/eid1310.060630.
9. Fera-Arroyo, et al. Implications of climate change on the distribution of the tick vector *Ixodes scapularis* and risk for Lyme disease in the Texas-Mexico transboundary region. *Parasites & Vectors* 2014;7:199.
10. Sosa-Gutierrez C, Vargas M, Torres, Gordillo-Pérez G. Tick-borne rickettsial pathogens in questing ticks, removed from humans and animals in Mexico. *J Veterinary Science* 2016;17:10.4142/jvs.2016.17.3.353.
11. Cetin E, Sotoudeh M, Auer H, Stanek G. Paradigm Burgundland: risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:677- 681.

12. Bennet R, Lindgren V, Zwegyberg WB. *Borrelia* antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2008;36:463-466.
13. Meyerhoff JO. Lyme disease. 2013. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>. Accessed March 27, 2018
14. Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(4):619-36.
15. Aguero-Rosenfeld ME. Lyme disease: laboratory issues. *Infect Dis Clin North Am* 2008 Jun;22(2):301-13.
16. Pourel J [Clinical diagnosis of Lyme borreliosis in case of joint and muscular presentations]. *French. Med Mal Infect* 2007;37:523-531.
17. Stanek G, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69-79.
18. Meyerhoff JO. Lyme disease. 2013. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>. Accessed March 4, 2018.
19. Girschick HJ, Morbach H, Tappe D. Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):258.
20. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089-1134.
21. Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC. Erythromycin resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(11):3637-3640.
22. Cameron D, Gaito A, Harris N, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(Suppl 1):S1-S13.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



En pacientes de alto riesgo:

1
Reduce eficazmente las cifras tensionales

2
A largo plazo **disminuye complicaciones** como accidente cerebrovascular

3
Demostrado en pacientes con **Diabetes Mellitus** y pacientes con **Insuficiencia Renal**



NEXU-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 173300202C4476



Indicado en:
Cualquier proceso que curse con **constipación intestinal aguda o crónica** en donde se requiera una evacuación fácil.

- Embarazo
- Hemorroides
- Postoperatorio
- Hernias



Hecho en México por:
Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.
Camino a San Luis Rey 221,
Ex-Hacienda Sta. Rita,
Celaya, Gto. 38137 México

Registro No. 193M2014 SSA IV
No. de entrada: 183300202C4919

LACT-01A/ter-18





Embolismo por cristales de colesterol con síndrome de disfunción multiorgánica

Cholesterol crystal embolism with multiorgan dysfunction syndrome.

Gustavo Cernadas,¹ Francisco Perosi,² Laura Capria,¹ Liliana Campos,³ Salvador Spina,⁴ Nestor Lago,⁵ Roberto J Mugnolo⁶

Resumen

La embolia por cristales de colesterol es una enfermedad sistémica caracterizada por la oclusión de pequeñas arterias debido al desprendimiento de los mismos desde las placas de ateroma formadas en las paredes de arterias principales. Este caso clínico corresponde a un paciente masculino de 77 años de edad con factores de riesgo de enfermedad vascular que ingresó al servicio de urgencias por disnea y ortopnea. Se diagnosticó un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca aguda y recibió tratamiento médico con buena respuesta. Se realizó una cinecoronariografía que evidenció severa aterosclerosis coronaria con enfermedad de tres vasos, recibió tratamiento endovascular con colocación de endoprótesis vasculares. Luego de 20 días el paciente evolucionó con deposiciones melánicas, oligoanuria y claudicación intermitente progresiva en ambos miembros inferiores. Se observó obstrucción del flujo arterial en ambas arterias pedias por ecografía doppler; las biopsias de la piel de los pies revelaron signos vasculares correspondientes a depósitos de cristales de colesterol. Se interpretó enfermedad por embolia de cristales de colesterol secundario a las maniobras de cateterización previa, que provocaron alteraciones multiorgánicas isquémicas y persistentes. Resulta interesante este padecimiento porque es un proceso grave que demanda alto grado de sospecha clínica, el diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de las lesiones cutáneas, el pronóstico depende de la extensión de la enfermedad y en la actualidad no existe un tratamiento específico.

PALABRAS CLAVE: Embolia por colesterol; aterosclerosis; enfermedad vascular.

Abstract

The cholesterol crystal embolism is a systemic disease characterized by the occlusion of small arteries due these crystals, which come from the atheroma plaques of the walls of major arteries. This clinical case corresponds to a 77-year-old male patient with risk factors for cardiovascular disease who entered at the emergency service due dyspnea and orthopnea. In the Coronary Unit, a clinical status of acute heart failure was diagnosed, receiving medical treatment with good response. It was decided to perform a coronary angiography which showed a severe coronary atherosclerosis with 3-vessel compromised and endovascular treatment was performed with stent placement. After 20 days, the patient evolved with melanic depositions oligoanuria and progressive intermittent claudication in both lower limbs. Obstruction of arterial flow was observed in both pedia arteries by doppler ultrasound. Skin biopsies of lower limbs revealed vascular signs of deposits of cholesterol crystals. It was recognized as a cholesterol crystal disease secondary to previous medical catheterization procedures, causing ischemia and persistent alterations in the digestive and renal systems as well as in the skin of the lower limbs. This is an important affection because it is a serious process that demands a high level of clinical suspicion, the definitive diagnosis is established through the biopsy of the cutaneous lesions and the prognosis depends on the extension of the disease. Nowadays, there is no specific medical treatment of this disease.

KEYWORDS: Embolism, cholesterol; Atherosclerosis; Vascular diseases.

¹ Médico del Servicio de Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica.

² Médico del Servicio de Cardiología, Departamento de Clínica Médica.

³ Médico del Servicio de Dermatología, Departamento de Clínica Médica.

⁴ Jefe del Servicio de Ecocardiografía Doppler, Servicio de Cardiología, Departamento de Clínica Médica.

⁵ Jefe consulto del Servicio de Anatomía Patológica, Departamento de Patología.

⁶ Jefe consulto del Servicio de Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica.

Hospital Aeronáutico Central, CABA, Argentina.

Recibido: 16 de junio 2018

Aceptado: 14 de agosto 2018

Correspondencia

Gustavo Cernadas
gustavo.cernadas@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cernadas G, Perosi F, Capria L, Campos L y col. Embolismo por cristales de colesterol con síndrome de disfunción multiorgánica. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):441-447. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2324>

ANTECEDENTES

La embolia por cristales de colesterol es una enfermedad sistémica caracterizada por la oclusión de pequeñas arterias secundaria a depósitos de cristales de colesterol. Estos depósitos se desprenden desde placas de ateroma formadas en las paredes de la arteria aorta u otras arterias principales y liberadas al torrente sanguíneo.¹ Entre las causas más frecuentes están la iatrogénica, como el cateterismo, frecuentemente por vía femoral, la angioplastia o la manipulación quirúrgica de la arteria aorta. También puede sobrevenir de forma espontánea. Además, existe evidencia que demuestra otras causas desencadenantes de esta enfermedad, como la administración de trombolíticos o anticoagulantes orales como la warfarina.¹⁻³ Hace poco se reportaron casos asociados con la administración de inhibidores del factor Xa de coagulación.⁴ Asimismo, la embolia por cristales de colesterol, en sus formas graves, está implicada en la causa del síndrome de disfunción multiorgánica, por afectar el sistema nervioso central, los ojos, el tubo digestivo, los riñones, la piel y las extremidades.⁵ La tasa de mortalidad es alta. En los mayores de 60 años con aterosclerosis avanzada y formas de manifestación multisistémica la tasa de mortalidad puede alcanzar más de 70%.^{5,6} Esta enfermedad potencialmente mortal muchas veces puede subestimarse y pasar por alto como causa de enfermedad ateroembólica en pacientes con aterosclerosis difusa. No existe tratamiento específico contra esta enfermedad, sino las medidas de sostén clínico y control de medio interno adecuado.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 77 años de edad con cuadro clínico caracterizado por disnea progresiva clase funcional III-IV y ortopnea de tres días de evolución. El paciente tenía antecedentes clínicos de hipertensión arterial y dislipidemia. Su

medicación habitual consistía en tratamiento con enalapril 10 mg divididos en dos tomas diarias de 5 mg cada una, amlodipina 5 mg diarios (única toma matutina) y rosuvastatina 10 mg diarios (única toma nocturna). Tenía hábitos de sedentarismo y había tenido tabaquismo (20 paquetes/año) como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Exploración física y estudios complementarios

Al ingresar, su presión arterial era de 145/85 mmHg, su frecuencia cardiaca de 103 latidos por minuto, 26 respiraciones por minuto y su temperatura axilar era de 37.1°C. El examen físico reveló mecánica ventilatoria regular a expensas de taquipnea, tos con movilización de secreciones, expectoración escasa, blanco amarillento, crepitantes bibasales a la auscultación, ingurgitación yugular 2/3 y reflujo hepatoyugular presente. Los pulsos periféricos se palparon en los cuatro miembros de características simétricas y con ritmo regular. La radiografía simple de tórax evidenció opacidad heterogénea bilateral, índice cardiorácico aumentado y arco aórtico prominente. Los datos de laboratorio indicaron una leucocitosis leve, un leve deterioro agudo de función renal y un leve aumento de eritrosedimentación (**Cuadro 1**). El electrocardiograma evidenció ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, infradesnivel de segmento ST (V4-V6), T negativas DI, AVL, V5 y V6, con lesión subendocárdica aguda e isquemia subepicárdica anterolateral. Se interpretó cuadro clínico de insuficiencia cardiaca global de predominio izquierdo. Recibió tratamiento médico con diuréticos y nitroglicerina. Evolucionó con buena respuesta médica y alivio de los síntomas. Posteriormente, el ecocardiograma doppler color evidenció dilatación leve de las cavidades izquierdas, hipocinesia moderada a severa de todos los segmentos con predominio de los medios apicales y fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada de 30%.

Cuadro 1. Laboratorio sanguíneo. Primera hospitalización

Estudio solicitado	Valor
Hematócrito	39.2%
Hemoglobina	12.9 mg/dL
Leucocitos	7400/mm ³
Plaquetas	296,000/mm ³
Glucemia	109 mg/dL
Urea	77 mg/dL
Creatinina	1.4 mg/dL
Sodio	134 mEq/L
Potasio	3.6 mEq/L
Cloro	99 mEq/L
Cretininfosfocinasa	200 UI/L
Eritrosedimentación	26 mm/h

Se interpretó miocardiopatía dilatada de bajo gasto objetivado por doppler y por técnicas de medición de función ventricular. Por el cuadro clínico, el análisis de los estudios complementarios y los antecedentes de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular se decidió realizar una cinecoronariografía, que reveló severa aterosclerosis coronaria; lesión crítica de la arteria descendente anterior proximal y media; lesión crítica de la rama diagonal de la arteria circunfleja y oclusión de la arteria coronaria derecha dominante. Por lo citado, se decidió realizar un tratamiento endovascular con colocación de tres endoprótesis vasculares, sin complicaciones inmediatas. El paciente evolucionó clínicamente estable y luego de una semana se decidió su alta hospitalaria y posterior seguimiento ambulatorio.

Luego de 20 días de su alta hospitalaria, el paciente reingresó por cuadro clínico de 72 horas de evolución caracterizado por oligoanuria, escasos episodios de deposiciones melánicas y dolor en los miembros inferiores, progresivo, de tipo punzante, distal y simétrico. Al realizar el examen físico se observó acrocianosis en ambos miembros inferiores (**Figura 1**) y restos



Figura 1. Acrocianosis en los miembros inferiores. Primera hospitalización.

de materia fecal de características melénicas en la realización del tacto rectal. El análisis de laboratorio sanguíneo evidenció: eosinofilia relativa, deterioro agudo de la función renal y elevación de la creatininfosfocinasa total. En el estudio del sedimento urinario realizado se observó eosinofiluria, proteinuria y microhematuria (**Cuadro 2**). Al examinar la ecografía doppler renal se observaron ambos riñones de estructura y tamaño conservados, pero con un índice de resistencia (IR) levemente aumentado (riñón derecho: 98 x 49 x 46 mm e IR: 0.71 y riñón izquierdo: 88 x 60 x 44 mm e IR: 0.69). Teniendo en cuenta los resultados mencionados, se realizó una videoendoscopia digestiva alta con sedación anestésica en la que se observaron tres úlceras pépticas pequeñas (de 5 mm la de mayor tamaño), una de ellas en la región antro-pilórica, otra en el ángulo gástrico y una en el bulbo duodenal, todas con restos de fibrina en su superficie (clasificación III de Forrest), por lo que recibió tratamiento médico con inhibidores de la bombas de protones. En seguida, se realizó una ecografía doppler color de los miembros inferiores que informó arterias tibiales posteriores

retromaleolares bilaterales con registro audioespectral monofásico y obstrucción de 60 a 70%. Arterias pedias bilateral sin señal doppler color.

En las primeras 48 horas de internación la insuficiencia renal progresiva requirió la realización de hemodiálisis y la acrocianosis citada evolucionó hacia lesiones de tipo necróticas distales de ambos pies (**Figura 2**). Las biopsias del tejido afectado revelaron: en la dermis superficial y profunda vasos dilatados, exangües de aspecto serpiginoso con endotelio prominente, uno de ellos en la dermis reticular de aspecto bifurcado

Cuadro 2. Estudios sanguíneos y urinarios. Segunda hospitalización

Estudio solicitado	Valor
Hematócrito	33%
Hemoglobina	11.1 mg/dL
Leucocitos	9980/mm ³
Eosinófilos	8.1%
Plaquetas	274,000/mm ³
Urea	82 mg/dL
Creatinina	3.8 mg/dL
Creatininfosfocinasa	6400 UI/L (Mb < 10%)
Aldolasa	12 UI/L
Eritrosedimentación	31 mm/h
Hemoglobinuria	+++
Proteinuria	+
Eosinofiluria	+



Figura 2. Lesiones necróticas en ambos pies. Segunda hospitalización.

con reacción inflamatoria subyacente y espacios claros con forma de hendiduras biconvexas como imágenes negativas de cristales aciculares (**Figura 3**).

Luego de la evaluación en forma conjunta de los antecedentes referidos del paciente, los hallazgos clínicos, los estudios complementarios,

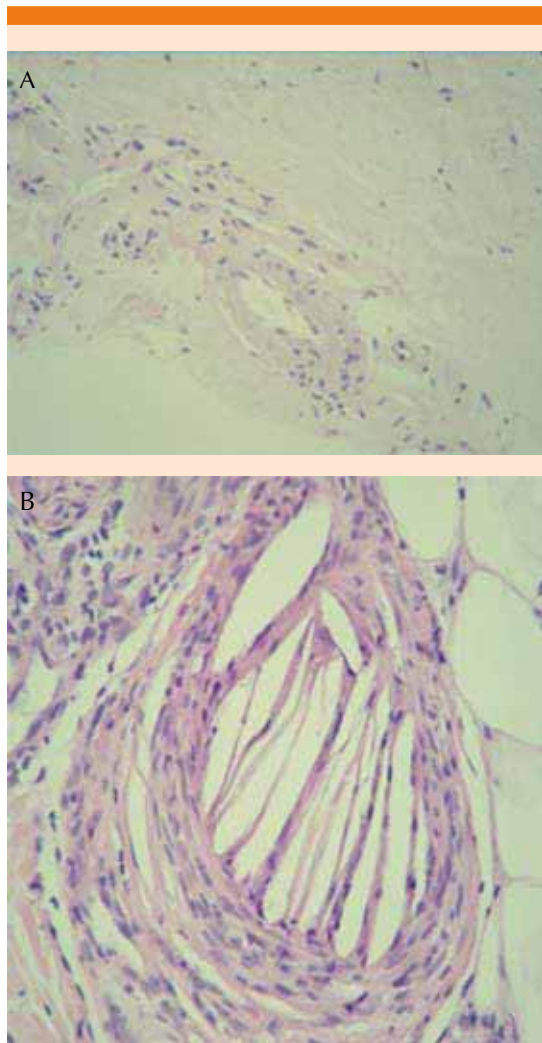


Figura 3. Anatomía patológica de las biopsias de las lesiones en la piel. Segunda internación. **A.** Dermis superficial y profunda. **B.** Imágenes en hendiduras biconvexas.

incluido el resultado anatomopatológico de las biopsias de lesiones en los miembros inferiores, se estableció el diagnóstico de microembolias por cristales de colesterol secundarias a manipulación endovascular de la arteria aorta por cateterismo previo.

El paciente recibió tratamiento médico con prioridad de las medidas generales de sostén, hemodiálisis de urgencia temporaria hasta estabilizar su medio interno, estatinas por su función hipolipemiente y efecto pleiotrópico estabilizante de placa ateromatosa, ácido acetilsalicílico y cilostazol por su efecto antiagregante y buflomedil por su acción vasoactiva periférica. Luego de 14 días desde su ingreso, el paciente evolucionó con alivio de los síntomas, su ritmo diurético se normalizó, así como sus parámetros bioquímicos de la función renal y las lesiones en los miembros inferiores se redujeron notoriamente. Se otorgó al paciente el alta hospitalaria y en su seguimiento ambulatorio se observó al cabo de 45 días la remisión completa de las lesiones en la piel de ambos pies (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

La embolia por cristales de colesterol es un trastorno grave porque generalmente afecta múltiples órganos debido a la liberación de cristales de colesterol desde una placa aterosclerótica ulcerada de la aorta o de otras arterias principales, generando, durante este proceso, gran cantidad de eventos embólicos en arterias de pequeño tamaño.⁷ Afecta con mayor frecuencia a hombres blancos mayores de 60 años de edad, con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y manifestaciones de aterosclerosis.^{7,8} Si bien esta enfermedad puede generarse de forma espontánea, el evento iatrogénico suele ser la causa más frecuente que representa, incluso, más de 70%.^{2,7}

Los cristales de colesterol obstruyen parcialmente las arterias de pequeño tamaño e inducen



Figura 4. Evolución de las remisión de las lesiones en los pies. **A.** Previo durante segunda internación. **B.** Control ambulatorio a 45 días del alta hospitalaria.

una reacción inflamatoria endotelial que lleva a la obstrucción completa en semanas o meses. Debido a que esos cristales se depositan en múltiples ubicaciones, las manifestaciones clínicas son variadas dependiendo del o los órganos afectados y pueden simular muchas otras enfermedades, lo que, a su vez, dificulta muchas veces su diagnóstico.^{7,8} Esta vasculitis suele manifestarse con parámetros bioquímicos correspondientes a características biológicas de la inflamación, como la eosinofilia.⁹ El diagnós-

tico de sospecha es clínico y frecuentemente suele manifestarse en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica reagudizada asociada con afectación cutánea con acrocianosis y disminución de la amplitud de pulsos distales en los miembros inferiores en los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y luego de cualquier tipo de procedimiento endovascular,⁹ como ocurrió en nuestro paciente. Además de esta manifestación típica, pueden aparecer formas crónicas de la enfermedad, con embolizaciones múltiples y tardías, retrasadas del evento desencadenante. Se han reportado manifestaciones enmascaradas con síntomas esencialmente de vasculitis.⁸ Si bien el riñón es uno de los órganos más afectados, este caso clínico nos recuerda que otros tejidos pueden afectarse. Debido a los múltiples tipos de manifestaciones según los órganos afectados, el diagnóstico definitivo de la embolia por cristales de colesterol se establece con biopsias o autopsias.^{8,9} El pronóstico de la embolia por cristales de colesterol generalmente es malo, según el grado de extensión, con tasas de muerte que pueden ser mayores de 70% de los casos, secundaria a isquemia multisistémica, insuficiencia renal, sepsis y paro cardíaco.^{9,10}

Si bien en los últimos años se han intentado varias terapias específicas, incluidos corticoesteroides sistémicos y agentes antiagregantes plaquetarios, no se han observado resultados concluyentes y la terapia con anticoagulantes puede predisponer a los procesos de embolización de los cristales de colesterol. En el caso comunicado se prescribió tratamiento de sostén teniendo en cuenta los órganos y tejidos afectados con buena respuesta clínica. Lo citado reafirma las investigaciones actuales que demuestran la inexistencia de un tratamiento específico contra esta enfermedad. Por ello, hoy día, el tratamiento médico basado en medidas de sostén clínico y control de medio interno adecuado resulta la mejor herramienta de abordaje de este padecimiento.



Esta enfermedad resulta potencialmente mortal debido a que puede afectar múltiples órganos, pero también porque suele subestimarse o confundirse con otras afecciones, pasando por alto la causa de enfermedad ateroembólica. El estudio de este caso destaca la relevancia e importancia de la sospecha diagnóstica en la evaluación clínica que, guiada con los estudios complementarios pertinentes y necesarios, favorecerá establecer el diagnóstico definitivo lo antes posible.

Agradecimientos

A las autoridades del Hospital Aeronáutico Central y a nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Creager MA, Libby P. Peripheral arterial diseases. In: Heart Disease. 8th ed. Braunwald E, editor. Philadelphia: Saunders, 2008;1509-1511.
2. Tan J, Afzal I, Yeadon A, Bird N, Goulesbrough D, Akbani H. Spontaneous cholesterol embolisation causing acute renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:235-237.
3. Bradley M. Images in clinical medicine. Spontaneous atheroembolism. *N Engl J Med* 1995;332:998.
4. Oka H, Kamimura T, Hiramatsu Y, Fukumitsu K, et al. Cholesterol crystal embolism induced by direct factor Xa inhibitor: A first case report. *Intern Med* 2018;57(1):71-74.
5. Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol crystal embolism and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1120.
6. Carmona Sánchez P, et al. Embolismo espontáneo multivisceral por cristales de colesterol, manifestado por livedo reticularis. *Med Intensiva* 2016.
7. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006;69(8):1308-1312.
8. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1089-1109.
9. Funabiki K, Masuoka H, Shimizu H, Emi Y et al. Cholesterol crystal embolization (CCE) after cardiac catheterization. *Jap Heart J* 2003;44(5):767-774.
10. Rousseau A, de Monchy I, Barreau E, Yahiaoui Y, et al. Retinal emboli in cholesterol crystal embolism. *Case Reports Ophthalmol Med* 2013.

AVISO PARA LOS AUTORES

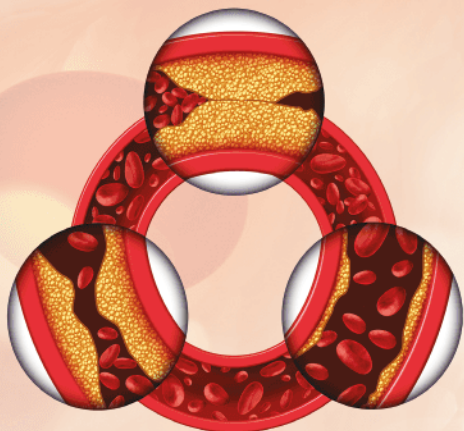
Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

Gantena

(Rosuvastatina)

Controla eficazmente



Las **enfermedades cardiovasculares** son la primera causa de muerte en el mundo y el factor común de estas entidades es la **elevación del colesterol LDL**.

-  **Infarto al miocardio**
-  **Accidente vascular cerebral**
-  **Coronariopatía**



Hecho en México por:
Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.
Camino a San Luis Rey 221,
Ex-Hacienda Sta. Rita,
Celaya, Gto. 38137 México
Registro No. 193M2014 SSA IV
No. de entrada: 183300202C1385

GANT-01A/ter-18

Cetus

Senosiain®

 **Arfla**®
Acción local *efectiva*



> **Arfla** tiene las siguientes ventajas:

-  **No absorbible (<1%)**
-  **Amplio espectro bacteriano** frente Gram positivos y negativos
-  **Altas concentraciones** en la luz intestinal
-  **No provoca alteraciones importantes** en la microbiota intestinal

Revisar IPP:



ARFL-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 193501202C0133

Exea

Senosiain®



Arteritis de Takayasu con espondilitis anquilosante

Takayasu's arteritis with ankylosing spondylitis.

Ana Cecilia Montiel-Esparza,¹ Víctor Sosa-Morales,¹ Sergio Roberto Bullón-Alcalá,² Mariana Zavaleta-Martínez³

Resumen

Se han reportado múltiples casos en la bibliografía de asociación de la enfermedad de Takayasu con espondilitis anquilosante; ambas son enfermedades inflamatorias con componentes autoinmunitarios no muy bien establecidos, motivo por el que comunicamos el caso de un paciente de 35 años de edad, quien había sido diagnosticado y tratado por espondilitis anquilosante confirmada con HLA-B27 positivo, padecía también vitíligo, esta última enfermedad con componente de afección autoinmunitaria. El paciente tenía, una semana antes de su fallecimiento, dolor precordial tratado con vasodilatadores; durante la ingesta de alimentos en un restaurante manifestó súbitamente dificultad respiratoria y palidez tegumentaria, llegó a recibir atención hospitalaria con el diagnóstico presuntivo de intoxicación alimentaria que ocasionó la muerte, por lo que se realizó necropsia que descartó esa posibilidad diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Arteritis; espondilitis anquilosante; estenosis; muerte súbita.

Abstract

In the literature there have been reported multiple cases of persons who have at the same time the diagnosis of Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis, these inflammatory diseases with inconclusive autoimmune component. This is the reason why in this article we present the case of a man that had been under treatment for ankylosing spondylitis confirmed by HLA-B27, who also had vitiligo. One week before his death, patient suffered precordial pain with treatment at hospital under vasodilator drug. During the intake of food in a restaurant patient had sudden respiratory distress and tegumentary pallor, arriving at hospital care with the presumptive diagnosis of food poisoning that caused death, for which a necropsy was performed and ruled out this diagnostic possibility.

KEYWORDS: Arteritis; Ankylosing spondylitis; Stenosis; Sudden death.

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

² Anatomopatólogo, patólogo forense, Hospital General de Zona núm. 1, IMSS, Aguascalientes, México.

³ Internista, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México.

Recibido: 21 de junio 2018

Aceptado: 14 de agosto 2018

Correspondencia

Sergio Roberto Bullón Alcalá
imsspatologiaags@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Montiel-Esparza AC, Sosa-Morales V, Bullón-Alcalá SR, Zavaleta-Martínez M. Arteritis de Takayasu con espondilitis anquilosante. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):448-453. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2334>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años de edad, originario de Monterrey, Nuevo León, que visitó la ciudad de Aguascalientes por asuntos de trabajo.

Antecedentes personales: había acudido previamente a hospitales en la ciudad de Monterrey, por padecer cuadros de dolor lumbar y articular, fue visto por el servicio de Reumatología en donde se le diagnosticó espondilitis anquilosante, corroborada con antígeno HLA-B27 positivo. Asimismo, tenía diagnóstico de vitíligo sin tratamiento. Una semana antes de su fallecimiento fue internado por padecer dolor precordial que fue tratado con vasodilatadores.

Al llegar a la ciudad de Aguascalientes, acudió a un restaurante en donde súbitamente tuvo dificultad respiratoria y piel fría, referido por los comensales, posterior a la ingesta de alimento. Fue trasladado a un hospital, al llegar no mostró signos vitales, por lo que se le declaró muerto. Se solicitó necropsia ante la presión de la prensa, que culpó al restaurante de su fallecimiento por probable intoxicación alimentaria. Se solicitó el expediente clínico a la institución de salud que no fue entregado.

En términos macroscópicos, en la autopsia los datos relevantes fueron hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con espesor medio de 3.2 cm (**Figura 2A**). En el ostium de las coronarias se observó estenosis de éstas sin evidencia de insuficiencia, tampoco había evidencia de estenosis de la válvula aórtica ni de la válvula pulmonar. En la raíz de la aorta, aorta ascendente y arco aórtico se vio engrosamiento de la pared, con espesor de 0.6 mm (**Figura 3A, B y C**). Las carótidas derechas e izquierdas se mostraban engrosadas con oclusión de 90% de su luz (**Figura 3D**).

En términos microscópicos en la autopsia, el ventrículo izquierdo tuvo hipertrofia de los



Figura 1. Sala de autopsias. A la exploración del cuerpo se observan áreas blanquecinas consecutivas a afección por vitíligo. Imágenes proporcionadas por los servicios periciales de la procuraduría del estado de Aguascalientes.

cardiomiocitos, aumento en la basofilia nuclear y centralización de sus núcleos, estos hallazgos se han reportado en publicaciones médicas previas (**Figura 2B**).¹ Además de signos de insuficiencia ventricular aguda caracterizada por fragmentación de las fibras miocárdicas y ondulación de las mismas. La aorta ascendente mostró endarteritis con infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos y células plasmáticas, así también se observaron cambios caracterizados por hiperplasia de la capa íntima, con infiltrado inflamatorio con afección de la capa media y de la adventicia. Con tinción de contraste de fases se observó hiperplasia de la íntima y afectación de la capa elástica interna (**Figura 4**). Las arterias carótidas mostraron infiltrado inflamatorio crónico a expensas de linfocitos y células plasmáticas con cambios caracterizados por hiperplasia de la capa íntima, inflamación crónica a expensas de linfocitos y células plasmáticas en la capa media y adventicia (**Figura 5**).

Entre los diagnósticos diferenciales establecidos se planteó la posibilidad de sífilis terciaria, pues se sabe que las manifestaciones de ésta suelen ocurrir en cerca de 30% de las personas con sífilis latente tardía sin tratamiento, sus tres principales manifestaciones son neurosífilis, sífilis

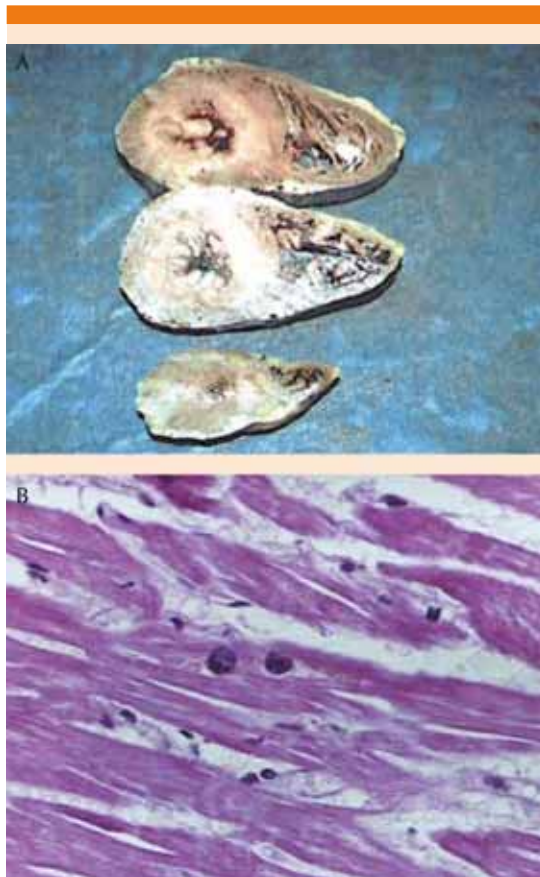


Figura 2. A. Corazón: cortes coronales que muestran hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con espesor medio de 3.2 cm. B. Miocardio 40x. Hematoxilina y eosina: se observa hipertrofia ventricular izquierda, caracterizada por aumento en la basofilia nuclear y centralización nuclear.

gomosa y sífilis cardiovascular;² sin embargo, el paciente no tuvo afectaciones del cordón posterior porque no manifestó marcha atáxica, hipotonía de las extremidades inferiores, datos de disociación tabética, como tampoco hallazgos en la necropsia de necrosis de la pared aórtica, aneurismas aórticos, datos de insuficiencia aórtica y gomas sífilíticas. La aortitis sífilítica y la enfermedad de Takayasu, desde el punto de vista histopatológico, muestran los mismos cambios descritos en el artículo, la hiperplasia de la



Figura 3. A. Raíz y aorta ascendente y arco aórtico que muestran imagen en corteza de árbol. Se aprecia afección del tronco braquiocefálico en las ramas correspondientes de la rama carótida común y subclavia derecha. B. Corte sagital de la aorta ascendente y tronco braquiocefálico que muestran engrosamiento difuso de la pared de la rama de la aorta ascendente y el arco aórtico. A la vez se observa imagen en raíz de corteza de árbol. C. Corazón: se observa la vía de salida de la arteria aorta que muestra engrosamiento de su pared, espesor de 0.6 mm y válvula pulmonar sin evidencia de estenosis. D. Carótidas externas derecha e izquierda: se aprecia engrosamiento de la pared, que muestra oclusión de su luz en 90%.

capa íntima en ambas enfermedades se debe a una reacción inmunológica tipo 4, además, no se encontraron en la aorta ascendente y el arco aórtico dilataciones aneurismáticas que ocurren comúnmente en la aortitis sífilítica.

Otra entidad diagnóstica mencionada durante el abordaje del caso fue el síndrome de Brugada, afección incluida en las denominadas canalopatías,³ que son trastornos eléctricos primarios que como característica fundamental no se asocian con cardiopatía estructural subyacente por ser enfermedades eléctricas puras; es una de las principales causas de muerte súbita en personas en

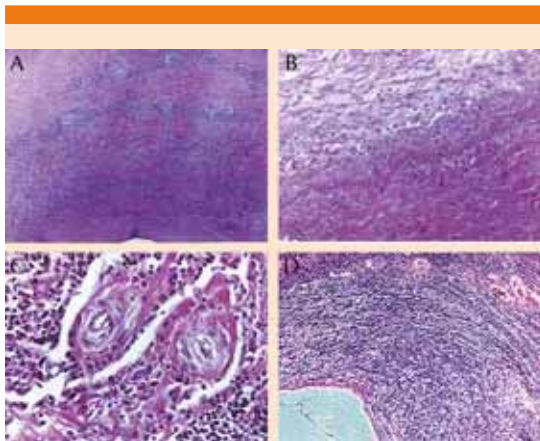


Figura 4. A. Aorta ascendente 2.5x. Hematoxilina y eosina: se observan cambios caracterizados por hiperplasia de la capa íntima con infiltrado inflamatorio con afección de la capa media y adventicia. B. Aorta ascendente 20x. Hematoxilina y eosina: se observa hiperplasia de la capa íntima. C. Aorta ascendente 40x. Hematoxilina y eosina: se observa la pared aórtica que muestra endarteritis, con infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos y células plasmáticas. D. Aorta ascendente 20x. Contraste de fases: se aprecia hiperplasia de la capa íntima y afección de la capa elástica interna consecutiva a su enfermedad inflamatoria.



Figura 5. Arteria carótida 2.5x. Hematoxilina y eosina: se observa infiltrado inflamatorio crónico a expensas de linfocitos y células plasmáticas que afectan las tres capas de las arterias dañando a su vez en la adventicia a los vasa vasorum; también se aprecia hiperplasia de la capa íntima.

la tercera y cuarta décadas de la vida, la mayoría de los afectados son asintomáticos.⁴ Esta enfermedad quedó descartada en el caso comunicado porque, a pesar de encontrarse en el intervalo de edad apropiado, se observaron distintos signos de alteraciones estructurales en el paciente que no ocurren en el síndrome de Brugada.

DISCUSIÓN

La primera asociación de arteritis de Takayasu y espondilitis anquilosante fue en 1966, en la actualidad, el diagnóstico de ambas afecciones se sigue considerando algo infrecuente, se pensaba que ocurrían de manera aleatoria sin ninguna relación; sin embargo, ahora se estudia la relación que existe entre estas dos enfermedades, incluso se ha considerado la necesidad de un nuevo subgrupo en las espondiloartropatías. Al revisar la bibliografía, se han encontrado ocho pacientes en una revisión y 14 en otra, que cumplieron con los criterios de clasificación de la ACR para arteritis de Takayasu en asociación con espondilitis anquilosante, en todos los pacientes se había confirmado la arteritis de vasos grandes.^{5,6}

El paciente del caso comunicado tenía el diagnóstico confirmatorio de espondilitis anquilosante, con el antígeno leucocitario HLA-B27 positivo, a sabiendas de que esta enfermedad es más común en hombres menores de 40 años de edad; sin embargo, no había datos sugerentes de que haya sido la causa de la muerte, los síntomas graves que tuvo se explican por la arteritis de Takayasu diagnosticada *postmortem*, que es más común en mujeres menores de 40 años de edad; un estudio encontró que la concomitancia de arteritis de Takayasu con espondilitis anquilosante ocurre en hombres jóvenes.⁷⁻⁹ En la autopsia, la disección y los cortes histológicos de la aorta revelaron que la condición del paciente no podía explicarse clínica o patológicamente sólo por espondilitis anquilosante; por tanto, la arteritis de Takayasu concurrente se consideró la

explicación más válida. Se ha sugerido que no hay asociación entre HLA-B27 positivo y la patogénesis de espondilitis anquilosante con arteritis de Takayasu; sin embargo, el HLA-B27 se relaciona como factor de riesgo de las manifestaciones cardíacas de la espondilitis anquilosante.^{10,11}

Alrededor de 40% de los pacientes con arteritis de Takayasu padecen anomalías cardíacas, manifestadas como insuficiencia cardíaca, la base subyacente para esto en la mayoría de los casos es la hipertensión o la isquemia del miocardio hipertrófico.¹² En la biopsia de aorta se pueden hallar datos sugerentes de arteritis de Takayasu, la tinción con hematoxilina eosina revela destrucción y necrosis de las fibras elásticas, lo que indica invasión de linfocitos en la túnica media e hipertrofia en la íntima. En términos histológicos, se considera que la arteritis de Takayasu es diferente de las lesiones cardiovasculares causadas por espondilitis anquilosante, además, coexiste con inflamación del vasa vasorum.¹³ Asimismo, ha habido casos en que la asociación de espondilitis anquilosante con arteritis de Takayasu revela en la ecografía doppler de la arteria carótida común y subclavia aumento en el grosor de la íntima de ambas arterias.¹⁴ En nuestro caso la autopsia mostró claramente el engrosamiento de las carótidas y de la aorta desde una vista macroscópica.

En general, se considera que la arteritis de Takayasu tiene dos fases, una fase inflamatoria aguda y una fase fibrótica crónica. La fase aguda se caracteriza por infiltrado linfocítico con células gigantes ocasionales en la túnica media y proliferación de fibroblastos que causa engrosamiento de la íntima de los grandes vasos. La inflamación pasa a la fibrosis durante la fase crónica. El tejido elástico en las paredes del vaso se reemplaza por colágeno, lo que resulta en engrosamiento de las tres capas del vaso. La afectación de las coronarias se observa en 12% de los casos,^{7,10} la isquemia coronaria es causa

reconocida de muerte en estos pacientes; incluso si la isquemia inmediata no ocurre debido a la oclusión de la arteria coronaria, los vasos que se han inflamado en vasculitis sistémicas muestran aterosclerosis prematura, lo que coloca a los pacientes en riesgo de infarto de miocardio. Tres tipos de lesiones de la arteria coronaria se han descrito patológicamente: el tipo 1 es la estenosis u oclusión de los ostium coronarios y el segmento proximal de las arterias coronarias; el tipo 2 es arteritis coronaria difusa o focal, que puede extenderse a todas las ramas epicárdicas o puede afectar segmentos focales (lesiones saltadas); el tipo 3 es la existencia de aneurismas de la arteria coronaria. En el caso expuesto las lesiones eran de tipo 1.¹⁵

Debido a las características del caso, fue imposible establecer el diagnóstico clínico de arteritis de Takayasu. Se sabe que los signos y síntomas cardinales de la enfermedad consisten en disminución del pulso arterial, diferencia de presión arterial en ambos brazos y cansancio o dolor de las extremidades; la edad inferior de 40 años, que es característica indispensable según las clasificaciones de Ishikawa y de la ACR, se cumplió en el caso comunicado.¹⁶ Si se le hubiera realizado una angiografía al paciente de este caso, con toda seguridad se hubiese tratado de una tipo 2A según la clasificación angiográfica de Takayasu, afectando la aorta ascendente, el arco aórtico y los troncos supraaórticos.¹⁷ En la arteritis de Takayasu pueden ocurrir aneurismas y estenosis, la estenosis es más prevalente, en una tasa cuatro veces mayor.¹⁸

La bibliografía en relación con la coexistencia de vitíligo y arteritis de Takayasu en una persona es escasa, se hace mención del caso de un niño de 11 años de edad que comenzó su padecimiento con síntomas generales que precedieron la aparición de vitíligo facial, al que posteriormente se le diagnosticó arteritis de Takayasu.¹⁵ En este caso el paciente tenía vitíligo diseminado, además de haber sido



diagnosticado con espondilitis anquilosante HLA-B27 positivo y tener el diagnóstico *postmortem* de arteritis de Takayasu, lo que da lugar a un probable síndrome autoinmunitario múltiple.

CONCLUSIONES

Como causa de deceso se llegó a la conclusión de muerte súbita ocasionada por la hipertrofia miocárdica aunada a la estenosis de la aorta ocasionada por la arteritis de Takayasu que padecía el paciente; en este caso no se encontraron malformaciones cardíacas concomitantes con espondilitis anquilosante. La arteritis de Takayasu no siempre es una enfermedad aislada; asimismo, la espondilitis anquilosante, si bien se ha relacionado con muchas enfermedades autoinmunitarias, puede simular síntomas de arteritis de Takayasu, por lo que es necesario incluir a la arteritis de Takayasu como diagnóstico agregado en sujetos con espondilitis. El paciente en cuestión, que infortunadamente falleció, nos enseña una vez más la necesidad de realizar un concienzudo examen en nuestros pacientes. Asimismo, se sugiere que ante el nuevo sistema penal acusatorio y ante una muerte súbita se efectúe durante la necropsia la tinción con azul de tetrazoilo que ayudará a distinguir entre afección miocárdica por infarto agudo de miocardio y otra enfermedad de repercusión miocárdica, como el caso comunicado, a quien no se le efectuó tal prueba. Hoy por hoy no hay como la necropsia para esclarecer las causas del fallecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Jorge Sosa Medina, director de servicios periciales.

REFERENCIAS

1. McLeod C, Martijn B, Theis J, BS, William E, Gersh B, Omman S, Ackerman M. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofibrillar mutations. *Am Heart J* 2009;158:799-805.
2. French P. Syphilis. Clinical review. *BMJ* 2007;334:143-7.
3. Picón Heras R. Síndrome de Brugada, puesta al día, artículo especial. *CardiCore* 2013;48(2):69-74.
4. Brugada BB, Brugada J, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(11):1297-315.
5. Rivière E, Arnaud L, Ebbo M, Allanore Y, Claudepierre P, Dernis E. Takayasu arteritis and spondyloarthritis: coincidence or association? a study of 14 cases. *J Rheumatol* July 2017;44:1011-1017.
6. Miller R, Moore R, Byung K, Mosher D, Alvarez N. Inflammatory aortic aneurysm in a young patient with ankylosing spondylitis. *J Vasc Surg* 2017;66:600-604.
7. Pawel M, Anja M, Jan L. Coexistence of Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis may not be accidental – Is there a need for a new subgroup in the spondyloarthritis family? *Modern Rheumatol* 2017;28:313-318.
8. Masakazu M, Shigeto K, Kurisu T, Eri H, Ken Y, Atsushi A, Naoto T. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res* 2018;0:1-9.
9. Gan F, Fei Y, Li M, Xu D, Hou Y, Zeng XF. The characteristics of patients having ankylosing spondylitis associated with Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2014;33:355-8.
10. Sargin B, Gürer G. Co-existence of juvenile ankylosing spondylitis with familial Mediterranean fever and Takayasu's arteritis: a case report. *Med Bull Haseki/Haseki Tip Bulteni* 2018;56:81-84.
11. Hemantkumar J, Duggal L, Jain N, Bhandari G, Kansal S. Cardiovascular manifestations of spondyloarthritis: Aortoarteritis of ankylosing spondylitis or Takayasu's aortoarteritis? *JRCI* 2018;6:1:CS2.
12. Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol* 2013;6(1):52-58.
13. Ramírez G, Criales S. Enfermedad de Takayasu: espectro de hallazgos por imagen. *An Radiol Méx* 2013;4:255-261.
14. Zahra M, Kamila H, Afsoun F. Association of ankylosing spondylitis and Takayasu's arteritis. *J Case Rep Pract* 2015;3(3):46-49.
15. Mohan S, Poff S, Torok KS. Coronary artery involvement in pediatric Takayasu's arteritis: Case report and literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:4.
16. Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun* 2014;30:1-5.
17. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garent T, Palm Ø. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: Data from a large, population-based cohort resident in Southern Norway. *Arthr Care Res* 2017;69:278-285.
18. Souza R, Andreia M, Glauber S, Godoy I, Cenci I. Total aortic arch occlusion in a patient with Takayasu's arteritis and spondylitis ankylosans. *Ciências em Saúde* 2015;5:1-9.

11^a EDICIÓN

Organizado por:



ASISTE AL EVENTO LÍDER DEL SECTOR SALUD
EN AMÉRICA LATINA

EXPO+MED 2019

5 - 7 JUNIO

WTC • CDMX



#EXPOMEDMEXICO

ASISTE PRESENTANDO ESTE TALÓN EN SITIO |
FÍSICO O FOTO Y OBTÉN UN COSTO PREFERENCIAL

COSTO:

~~\$700~~

COSTO
PREFERENCIAL:

\$300

EXPO+MED 2019
5-7 JUNIO

WTC • CDMX

· MAYORES INFORMES ·

T: +52 (55) 4122 2911
Mail: expomed@ubm.com
www.expomed.com.mx



Hipertensión descontrolada y nódulos en la piel

Uncontrolled hypertension and skin nodules.

Antonio Felipe Del Río-Prado,¹ Julia Aurora González-López,¹ Cesar Iván Peña-Ruelas²

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 61 años de edad que tuvo hipertensión arterial descontrolada (220/110 mmHg) concomitante con palpitaciones, diaforesis, dolor precordial, cefalea y disnea a pesar de fármacos antihipertensivos, con lesiones nodulares en la piel del cuello, las clavículas, los antebrazos, la región anterior del tórax y el abdomen.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión; diaforesis; dolor precordial; neurofibroma.

Abstract

This paper reports the case of a 61-year-old female patient who presented uncontrolled hypertension (220/110 mmHg) associated with palpitations, sweating, chest pain, headache and dyspnea despite antihypertensive drugs, with nodular skin lesions in neck, clavicles, forearms, anterior chest and abdomen.

KEYWORDS: Hypertension; Sweating; Chest pain, Neurofibroma.

¹ Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

² Departamento de Patología. Hospital General de Zona núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 30 de junio 2018

Aceptado: 14 de agosto 2018

Correspondencia

Antonio Felipe Del Río Prado
tdelrio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Río-Prado AF, González-López JA, Peña-Ruelas CI. Hipertensión descontrolada y nódulos en la piel. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):454-459. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2349>



CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, con antecedente de hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina a dosis de 100 µg/día, hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina 20 mg/día e hipertensión arterial de 10 años de evolución en tratamiento con losartán 50 mg cada 24 horas y aspirina 100 mg al día, sin otros datos de interés. Su padecimiento inició en agosto de 2010, con episodios fluctuantes de hipertensión arterial descontrolada (220/110 mmHg), acompañados de cefalea, palpitaciones, dolor precordial, agotamiento y diaforesis, fue valorada por el servicio de Cardiología donde se ajustó el tratamiento antihipertensivo con losartán 50 mg cada 12 horas, hidroclorotiazida 25 mg cada 24 horas y propranolol 20 mg cada 12 horas. Durante su seguimiento, la paciente tuvo múltiples hospitalizaciones en sala de urgencias por descontrol hipertensivo grave (tres a cuatro episodios al mes), que ameritaba tratamiento con IECA y calcioantagonistas para control de la presión arterial y posterior a la crisis con hipotensión ortostática, palidez y mareo que requería manejo con soluciones cristaloides. Durante su evaluación en el servicio de Cardiología, el electrocardiograma mostró isquemia subepicárdica anterolateral e inferior, ecocardiograma con insuficiencia mitral moderada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 50%, presión sistólica de la arteria pulmonar de 35 mmHg, el resto de las estructuras sin alteraciones y radiografía de tórax normal.

Debido a estos hallazgos y por la persistencia del dolor precordial, se decidió realizar cateterismo cardiaco ante la sospecha de angina inestable pero durante el estudio no se evidenciaron lesiones en las arterias coronarias y continuó su seguimiento en consulta. A pesar de manejo antihipertensivo, la paciente persistía con episodios de descontrol concomitantes con palpitaciones, dolor precordial, disnea y cefalea, por lo que

se realizó estudio Holter para monitoreo de la frecuencia cardiaca de 24 horas que reportó extrasístoles supraventriculares aisladas y una extrasístole ventricular, por lo que se decidió cambiar de propranolol a metoprolol 100 mg cada 12 horas.

La paciente fue referida al servicio de Endocrinología a valoración por hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto, al interrogatorio dirigido la paciente no refirió datos de descompensación tiroidea, glándula tiroidea de consistencia normal, sin alteraciones y con perfil tiroideo en rango normal con TSH de 2.56 mUI/mL (0.34-5.6) y T4 total de 9.42 mU/mL (6-12), anticuerpos antiperoxidasa de 105.4 UI/mL (< 34 UI/mL), el resto de los estudios complementarios con glucosa de 86 mg/dL, creatinina de 0.9 mg/dL, colesterol total de 210 mg/dL, triglicéridos de 116 mg/dL, sodio 141 mEq/mL, potasio 4.1 mEq/L, calcio 8.7 mg/dL, fósforo 3.5 mg/dL, magnesio 2.2 mg/dL y ultrasonido tiroideo sin alteraciones. La paciente refirió continuar con descontrol hipertensivo a pesar de tratamiento, asociado con los mismos síntomas, durante su evaluación llamó la atención la existencia de múltiples nódulos localizados en la base del cuello, la región clavicular, los antebrazos, la parte anterior del tórax y el abdomen, redondeados, de consistencia blanda, de superficie lisa, con diámetro de 5 a 10 mm y algunas manchas aisladas tipo café con leche en la espalda y el tórax. El estudio de la biopsia de las lesiones reportó neurofibromas (**Figuras 1 y 2**).

Por la existencia de neurofibromatosis fue referida al servicio de Oftalmología, donde se descartaron nódulos en el iris (nódulos de Lisch) y la tomografía de cráneo reportó límites normales. Ante el cuadro clínico de descontrol hipertensivo y el diagnóstico de neurofibromatosis, se decidió realizar determinación de metanefrinas plasmáticas y urinarias, así como tomografía de abdomen ante la sospecha clínica



Figura 1. Lesiones nodulares en la clavícula y la cara anterior del tórax.

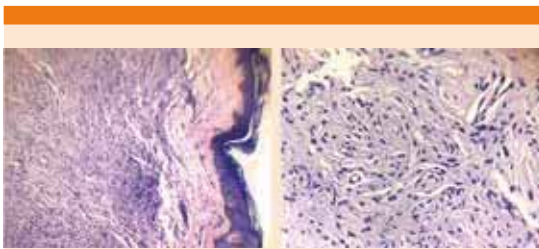


Figura 2. Neurofibroma.

de feocromocitoma.

Se realizó determinación de metanefrinas y catecolaminas plasmáticas y urinarias de 24 horas que reveló elevación fundamentalmente del componente de noradrenalina más de dos veces su valor normal y se descartaron otras causas de hipertensión arterial secundaria (**Cuadro 1**). La tomografía de abdomen evidenció una lesión de 5.0 x 4.2 x 4.0 cm, irregular, con centro necrótico, con hipercaptación del medio de contraste, dependiente de la glándula suprarrenal izquierda, compatible con el diagnóstico de feocromocitoma (**Figura 3**).

La paciente fue programada a adrenalectomía laparoscópica izquierda, se realizó cambio a prazocin 2 mg cada 8 horas e hidratación intravenosa. Durante el transoperatorio tuvo crisis

Cuadro 1. Estudios hormonales de laboratorio

Metanefrinas totales en plasma	488 pg/mL	(< 90 pg/mL)
Catecolaminas totales en plasma	1410 pg/mL	(0-700 pg/mL)
Adrenalina en plasma	96.7 pg/mL	(0-100 pg/mL)
Noradrenalina en plasma	1313 pg/mL	(0-600 pg/mL)
Dopamina en plasma	15 pg/mL	(< 48 pg/mL)
Adrenalina en orina	13 µg/24 horas	(0-20 µg/24 horas)
Noradrenalina en orina	248 µg/24 horas	(0-135 µg/24 horas)
Dopamina en orina	143 µg/24 horas	(0-510 µg/24 horas)
Aldosterona sérica	67 pg/mL	(12.0-157.5 pg/mL)
Cortisol sérico posterior a 1 mg de dexametasona	1.7 µg/dL	(< 1.8 µg/dL)
ACTH	34.2 pg/mL	(< 46.0 pg/mL)
Parathormona intacta	28.6 pg/mL	(10-55 pg/mL)
Calcitonina	2 pg/mL	(0-5 pg/mL)

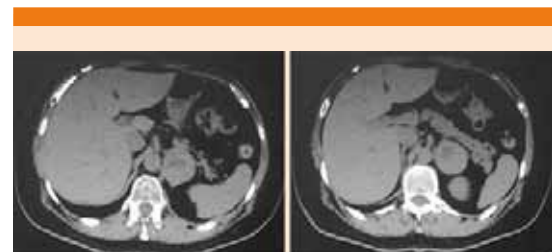


Figura 3. Tumoración suprarrenal izquierda de 5.0 x 4.5 x 4.3 cm, irregular con centro necrótico, el resto sin alteraciones.

hipertensiva que fue tratada con nitroprusiato de sodio intravenoso sin complicaciones. El resultado definitivo de patología de la glándula suprarrenal fue positivo para tumor neuroendocrino con marcadores de inmunohistoquímica compatibles con feocromocitoma. En el poso-



peratorio la paciente pasó a unidad de cuidados intensivos a vigilancia sin complicaciones y actualmente la paciente continúa en vigilancia médica con alivio evidente de sus síntomas.

DISCUSIÓN

En la población general, la prevalencia de feocromocitoma en pacientes con hipertensión es de 0.1-0.6%. La asociación de feocromocitoma y neurofibromatosis es poco frecuente, entre 0.1 y 5.7% de los casos; sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis que tuvieron hipertensión arterial el riesgo de feocromocitoma es de 20 a 50%.¹

La neurofibromatosis es causada por una mutación inactivante en la neurofibromina, un gen supresor de tumor, que codifica para una proteína con actividad de GTPasa implicada en la inhibición de la actividad de Ras, que regula el crecimiento y la diferenciación celular.² Las características del feocromocitoma en neurofibromatosis es benigno (90%), unilateral (84%), bilateral (10%) y como paraganglioma (6%). La mayoría de los adultos producen predominantemente norepinefrina y manifiestan hipertensión y síntomas noradrenérgicos.³

Algunos estudios en genética han demostrado que en los pacientes con neurofibromatosis la mayor parte de las alteraciones en el gen NF1 son causadas por mutaciones germinales y de forma interesante en los que padecen feocromocitoma esporádico se deben a mutaciones somáticas en el gen NF1.⁴

Los síntomas clásicos de feocromocitoma se deben a la liberación episódica de exceso de catecolaminas a la circulación, resultando en la tríada clásica de cefalea, palpitations y diaforesis. Sin embargo, se considera el gran imitador porque puede manifestarse por síntomas no clásicos como fatiga, fiebre, dolor abdominal o

torácico similar a un abdomen agudo o cuadro de cardiopatía isquémica, mareos, lipotimia, disnea, insuficiencia cardiaca, arritmias, alteraciones visuales, parestesias, hipomotilidad intestinal, crisis convulsivas, náusea, vómito y hematuria. La hipertensión arterial puede ser paroxística (48%), persistente (29%) o normotensos (13%). Incluso en raras ocasiones, puede existir cosecreción con otro tipo de hormonas como péptido relacionado con paratohormona (PTH rp) que resulta en hipercalcemia, péptido intestinal vasoactivo (VIP) con diarrea secretora, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que ocasiona síndrome de Cushing, hormona de crecimiento que causa acromegalia y vasopresina que resulta en síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.⁵

La sospecha clínica de feocromocitoma puede tenerse en pacientes con cuadro hiperadrenérgico, como palpitations, diaforesis, cefalea, palidez y temblor de inicio agudo, de alivio espontáneo, recurrente, asociado con hipertensión arterial de difícil control. También cuando existen antecedentes familiares de neurofibromatosis, neoplasia endocrina múltiple 2, enfermedad de Von-Hippel-Lindau, así como del propio feocromocitoma, o la existencia de incidentaloma suprarrenal, respuesta presora durante la anestesia o cuando la hipertensión se inicia antes de los 20 años.⁶

El diagnóstico de feocromocitoma se establece con la confirmación bioquímica del exceso de catecolaminas circulantes en sangre y en orina de 24 horas. En la actualidad continúa el debate de cuál es el mejor estudio, la determinación de metanefrinas plasmáticas medidas por cromatografía líquida de alto poder tiene alta sensibilidad (96-100%), pero baja especificidad (85-89%), en comparación con la determinación de catecolaminas urinarias de 24 horas que tienen alta especificidad (93-98%), pero baja sensibilidad. Las concentraciones plasmáticas de metanefrina

y normetanefrina pueden ser afectadas por medicamentos como paracetamol, antidepresivos tricíclicos, levodopa, anfetaminas, fenoxibenzamina, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, calcioantagonistas y reserpina, o alimentos como plátano, cafeína y pimienta, por lo que deben suspenderse dos semanas previas a la determinación bioquímica. La mayor parte de los feocromocitomas elevan la concentración de metanefrinas dos a tres veces el valor normal de referencia y en pacientes con insuficiencia renal se considera hasta cuatro a cinco veces el valor normal para establecer el diagnóstico.⁷

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma se requiere la localización del tumor. El 85% de los tumores se encuentran en las glándulas suprarrenales y 95% se encuentran en el abdomen y la pelvis. La tomografía de abdomen es el estudio de elección como prueba inicial para la localización, diferentes estudios han comparado la sensibilidad de la tomografía computada y resonancia magnética, que es de 89 y 98%, pero tienen baja especificidad de 70 y 67%, respectivamente. Si el tumor no se localiza o es muy pequeño, el gammagrama con metayodobenzilguanidina (análogo noradrenérgico con alta afinidad por el transportador de norepinefrina) es buena opción, con sensibilidad de 78% pero con especificidad del 100%.⁸

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección; sin embargo, el manejo preoperatorio es fundamental y está enfocado en el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca e hidratación adecuada.⁹

Los alfa bloqueadores son los fármacos de elección para el tratamiento perioperatorio de los pacientes con feocromocitoma. La fenoxibenzamina es un inhibidor no competitivo de larga acción de los receptores alfa 1 y alfa 2, no disponible en México. Otros alfa bloqueadores incluyen a prazosina y terazosina que son inhi-

bidores de los receptores alfa 1 de acción corta que pueden prescribirse para el control hipertensivo desde 7 a 14 días previos a la cirugía. Otros medicamentos que pueden administrarse son los calcio-antagonistas, como nicardipino y amlodipino, debido a que inhiben la entrada de calcio al músculo liso mediada por norepinefrina.

Los beta-bloqueadores se prescriben para reducir la taquicardia refleja una vez logrado el alfa-bloqueo, nunca deben administrarse de forma aislada porque pueden ocasionar vasoconstricción severa y crisis hipertensiva.

La metirosina es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa (enzima reguladora de la síntesis de catecolaminas); sin embargo, es costosa y sus efectos secundarios son letargia severa, síndrome extrapiramidal y molestias gastrointestinales.

Las metas de control preoperatorio son presión arterial menor a 160/90 mmHg, ausencia de extrasístoles supra y ventriculares en el electrocardiograma por medición de DII largo en por lo menos un minuto, ausencia de cambios en la repolarización (segmento ST-T) y adecuada hidratación medida por presión venosa central de 8-12 cm².¹⁰

La principal complicación posoperatoria es la inestabilidad de la presión arterial secundaria a colapso vascular que amerita reanimación agresiva con líquidos, incluso el efecto del alfa-bloqueo puede durar hasta 36 horas del posoperatorio y causar hipotensión de difícil respuesta, por lo que en algunas ocasiones es necesario el tratamiento de aminas vasopresoras. Puede haber hipoglucemia secundaria a hiperinsulinemia por efecto del alfa-bloqueo que amerita tratamiento con soluciones glucosadas y si es grave la administración de esteroides. Algunas causas de persistencia de hipertensión arterial son cirugía incompleta del tumor, inestabilidad autonómica, sobrecarga de volumen,



dolor, coexistencia de hipertensión arterial esencial y la ligadura accidental de la arteria renal.

Los factores predictores de feocromocitoma maligno son el tamaño, elevación de las concentraciones de dopamina, localización extraadrenal y en relación con enfermedad por succinato deshidrogenasa tipo B.

CONCLUSIÓN

La asociación de neurofibromatosis y feocromocitoma es rara (< 5%). Debido a esto, no se recomienda generalmente un estudio de detección en estos pacientes, pero en caso de iniciar con hipertensión arterial es prioritario el abordaje diagnóstico en búsqueda de feocromocitoma.¹¹

REFERENCIAS

1. Zografos G, Vasiliadis G, Zagouri F, Aggeli C, Korkolis, Vogliaki S, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol* 2010;8:14.
2. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. The NF1 gene: a frequent mutational target in sporadic pheochromocytomas and beyond. *Endocrine-Related Cancer* 2013;20:C13-C17.
3. Welander J, Larsson C, Bäckdahl M, Hareni N, Sivlér T, Brauckhoff M, et al. Integrative genomics reveals frequent somatic NF1 mutations in sporadic pheochromocytoma. *Human Molecular Genetics* 2012;21(26):5406-5416.
4. Bausch B, Borozdin W, Mautner V, Hoffmann M, Boehm D, Robledo M, et al. Germline NF1 Mutational Spectra and Loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2784-2792.
5. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas* 2014;77:229-238.
6. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675.
7. Lenders J, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe S, Murad M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-1942.
8. Karagiannis A, Mikhailidis D, Athyros V, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Review. Endocrine-Related Cancer* 2007;14:935-956.
9. Pacak K. Approach to a patient. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-4079.
10. Fishbein L, Orłowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2013;15:428-434.
11. Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in neurofibromatosis type 1: When should be suspected? *Endocr Pract* 2014 Aug; 20(8):792-6. doi: 10.4158/EP13417.OR.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Respuesta al tratamiento inmunomodulador como criterio diagnóstico de cirrosis por hepatitis autoinmunitaria en una adulta colombiana

Response to immunomodulator treatment as diagnostic criterion of cirrhosis due to autoimmune hepatitis in a Colombian adult.

Laura Camila Cáceres-Delgado,¹ Jesús Andrés Ortiz-Henao,¹ Mayut Delgado-Galeano,² Jaime Alberto Gómez-Ayala¹

Resumen

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad inflamatoria progresiva que daña directamente los hepatocitos, a largo plazo y sin tratamiento oportuno lleva a cirrosis. En todo el mundo se estiman 11.6-35.9 casos/100,000 habitantes, por tanto, en la práctica médica es poco considerada entre los diagnósticos de hepatitis crónica; entre otras causas, debido a que los criterios diagnósticos simplificados para esta enfermedad son complejos, pues se centran en medios diagnósticos costosos y en países de bajos y medianos ingresos, se dificulta el acceso, la oportunidad del diagnóstico y el tratamiento, además, es importante considerar la sensibilidad de éstos. Se comunica el caso clínico de una paciente adulta con características clínicas de cirrosis por hepatitis autoinmunitaria, en quien la utilización de los métodos diagnósticos recomendados no favoreció el diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria. El caso comunicado es atípico, destaca la mejoría clínica con el tratamiento inmunomodulador como criterio diagnóstico único de los criterios clásicos de 1999 para establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria por la elevada sensibilidad de la respuesta al tratamiento evidenciada a las 48 horas. Es importante considerar el inicio del tratamiento inmunomodulador contra la hepatitis autoinmunitaria una vez descartadas las principales causas de hepatopatía crónica, a pesar de no cumplir los criterios diagnósticos, con lo que se frenó el avance de la enfermedad y el desenlace fatal en el paciente.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis autoinmunitaria; cirrosis hepática; anticuerpos antinucleares.

Abstract

Autoimmune hepatitis is a progressive inflammatory disease that directly attacks the hepatocytes, in the long term and without timely treatment leads to cirrhosis. Worldwide, it is estimated between 11.6-35.9 cases/100,000 inhabitants, therefore, in medical practice it is low considered in the diagnosis of chronic hepatitis; because the simplified diagnostic criteria for this disease are complex, insofar as they focus on costly diagnostic means, and in low- and middle-income countries, it makes difficult the access, the opportunity for diagnosis and treatment. In addition, it is important to consider the sensitivity of these diagnostic means. This paper reports the clinical case of an adult woman with clinical features of cirrhosis due to autoimmune hepatitis, in which the use of recommended diagnostic methods did not directly favor the diagnosis of autoimmune disease. This clinical case is atypical, highlighting the clinical improvement with immunosuppressive treatment, considered a single diagnostic criterion of the classical criteria of 1999 to determine the diagnosis of autoimmune hepatitis, due to the high sensitivity of the response to the treatment evidenced at 48 hours. It is important to consider the initiation of immunosuppressive treatment of hepatitis autoinmunitaria, once the main causes of chronic liver disease have been ruled out, despite not meeting the diagnostic criteria, thus slowing the progression of the disease and a fatal outcome in the patient.

KEYWORDS: Autoimmune hepatitis; Liver cirrhosis; Antibodies; Antinuclear.

¹ Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Departamento de Medicina Interna, Bucaramanga, Colombia.

² Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 16 de julio 2018

Aceptado: 14 de febrero 2019

Correspondencia

Laura Camila Cáceres Delgado
lcaceres674@unab.edu.co

Este artículo debe citarse como

Cáceres-Delgado LC, Ortiz-Henao JA, Delgado-Galeano M, Gómez-Ayala JA. Respuesta al tratamiento inmunomodulador como criterio diagnóstico de cirrosis por hepatitis autoinmunitaria en una adulta colombiana. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):460-470. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2381>



ANTECEDENTES

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad inflamatoria progresiva que a diferencia de la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), daña directamente los hepatocitos. Aunque su causa no es clara, la evidencia sugiere una estrecha asociación con factores genéticos y ambientales.¹ Se ha encontrado que el grupo serológico DQ2 es un factor de riesgo de hepatitis autoinmunitaria en la población latinoamericana, mientras que el DR5 y DQ3 son factores protectores en esta población. Las similitudes fisicoquímicas y las diferencias de los aminoácidos son las que aclaran su influencia en la aparición de la enfermedad.² Puede manifestarse a cualquier edad, pero su incidencia aumenta alrededor de los 40 años, principalmente en población femenina con relación 4:1.¹ En el mundo, se ha reportado prevalencia de 11.6 a 35.9 casos/100,000 habitantes,¹ y en Latinoamérica la información aún es controvertida; mientras se ha estimado que en la Ciudad de México la prevalencia durante 2008-2013 fue de 8.5%,³ en Pereira, Colombia, se ha encontrado hasta 14%; sin embargo, en la práctica médica esta enfermedad es poco considerada entre los posibles diagnósticos de hepatitis crónica.^{1,4} A continuación, se describe el caso de una paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria, que aporta a los criterios diagnósticos de esta enfermedad y contribuye en la toma de decisión de los clínicos para el tratamiento oportuno de la misma.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años de edad, caucásica, ama de casa (con alta sospecha de hepatitis autoinmunitaria y otras enfermedades autoinmunitarias por los antecedentes de hepatitis crónica e hipotiroidismo subclínico). Antecedentes negativos de transfusiones sanguíneas, medicamentos hepatotóxicos, consumo o expo-

sición a sustancias tóxicas. Consultó al servicio de urgencias en mayo de 2017 por padecer tres días ictericia, asociada con dolor en el epigastrio de predominio posprandial, náuseas, pérdida de peso (no cuantificada) desde hacía dos semanas. Fue hospitalizada con el diagnóstico presuntivo de ictericia obstructiva secundaria a colestasis intrahepática, con hallazgos en la biopsia hepática anterior de necroinflamación y lesión hepática con fibrosis incipiente. La ecografía abdominal mostró limitada evaluación de la vía biliar, por lo que se realizó colangiopancreatografía por resonancia magnética, que descartó el diagnóstico de ictericia obstructiva secundaria a colestasis intrahepática. Los estudios complementarios para evaluar la función hepática, necroinflamación, colestasis, perfil inmunitario e infeccioso para virus hepatotropos fueron negativos y las concentraciones de C3 y C4 negativas (C3: 69.3 mg/dL, C4: 12.8 mg/dL).

El día 10 de hospitalización, persistía con hallazgos de necroinflamación (ALT 657.3 UI/L y AST 774.8 UI/L), tiempo de protrombina 13 segundos con INR 1.19 segundos y sin hallazgos físicos sugerentes de encefalopatía hepática, colestasis (bilirrubina total 7.76 mg/dL, bilirrubina directa 6.75 mg/dL y bilirrubina indirecta 1.01 mg/dL). El perfil inmunitario reportó valores normales (anticuerpos Sm: 9.6 UE/mL, AntiLA (SSB): 54.3 UE/mL, anticuerpos antinucleares (ANAS) negativos, anticuerpos antimitocondriales (AMA) negativos, anticuerpos microsomales hígado-riñón (LKM1) menor de 1:10, C3: 69.3 mg/dL y C4: 12.8 mg/dL. La gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) 375 UI/L y los anticuerpos microsomales 1749 UI/mL se encontraban elevados. El día 12 se descartó obstrucción biliar mediante la ultrasonografía biliopancreática y el perfil de autoinmunidad anti-La y C3 positivos y ANAS y AMA negativos. Finalmente, desaparecieron los síntomas, se dio de alta a pesar de transaminasas y fosfatasa alcalina elevadas, con recomendaciones para reclamar resultados de laboratorio y patología y control

con especialistas. Durante la hospitalización tuvo restricción de la vía oral, recibió líquidos intravenosos (LEV) basales, inhibidor de bomba de protones y levotiroxina (**Cuadro 1**).

Treinta y dos días después del egreso, la paciente reingresó al servicio de urgencias por ictericia concomitante con dolor abdominal, pérdida de fuerza muscular, artralgias, edema en los miembros inferiores) y xerostomía de 15 días de evolución. La biopsia reportó hepatitis crónica activa severa con extensa necrosis lobular, colestasis y posible evolución a cirrosis, la impresión diagnóstica considerada fue hepatitis autoinmunitaria con colangitis progresando a cirrosis y posible síndrome de Sjögren secundario. Se hospitalizó nuevamente e inició tratamiento contra la cirrosis, desparasitación (desparasitación profiláctica por riesgo de absceso hepático amebiano porque si la paciente era portadora cuando se bajaran las defensas con el medicamento inmunosupresor, este microorganismo y otros podrían proliferar

y afectar a la paciente, porque una vez dado el medicamento no tendrá un sistema inmunitario adecuado para protegerla en esas circunstancias) y tratamiento inmunomodulador con prednisona 50 mg y azatioprina 150 mg diariamente, a pesar de ANAS y ASMAS negativos y se solicitaron exámenes complementarios (**Figura 1**) Además, el doppler venoso evidenció trombosis venosa profunda, tiempos de coagulación prolongados (INR: 1.26) e hipoalbuminemia; el departamento de cirugía vascular recomendó manejo con medias de compresión elástica. Simultáneamente empezó el descenso progresivo de las pruebas de función hepática.

Para el día 5 intrahospitalario los reactantes de fase aguda fueron negativos y la paciente refirió dolor en las articulaciones acromioclavicular y glenohumeral bilateral, tratado con analgésicos. Dos días después, el perfil inmunológico y el factor reumatoide fueron negativos, las bilirrubinas y la creatina-fosfocinasa ascendieron, relacionándo-

Cuadro 1. Tratamiento y plan de salida

	Tratamiento	Plan de salida
Primera hospitalización	Levotiroxina 100 mg VO/día (suspendido durante ultrasonografía) Espironolactona 25 mg VO/día Omeprazol 20 mg VO/día Propranolol 20 mg VO/día Albendazol 400 mg VO/día por 3 días Tinidazol 2 g VO dosis única	La paciente debía continuar con el tratamiento farmacológico. Con recomendaciones para solicitar resultados de laboratorio y control con especialistas
Segunda hospitalización	Restricción líquida ASA 100 mg VO/día Levotiroxina 100 mg VO/día Espironolactona 25 mg VO/día Omeprazol 20 mg VO/día Propranolol 20 mg VO/cada 12 horas Enoxaparina suspendido Albendazol suspendido Tinidazol suspendido Furosemida 80 mg VO/día Ursacol 900 mg VO/día Prednisona 50 mg VO/día Azatioprina 150 mg VO/día Calcio + vitamina D 600 mg por 200 unidades cada día	La paciente debía continuar con el tratamiento farmacológico y solicitar el reporte ambulatorio de bilirrubinas, CH, CPK, electrolitos, IgG 1, 2, 3 y 4. Cita de control por medicina interna, reumatología y gastroenterología

ASA: ácido acetilsalicílico; VO: vía oral; CH: cuadro hemático; CPK: creatinin fosfocinasa; IgG: inmunoglobulina G.

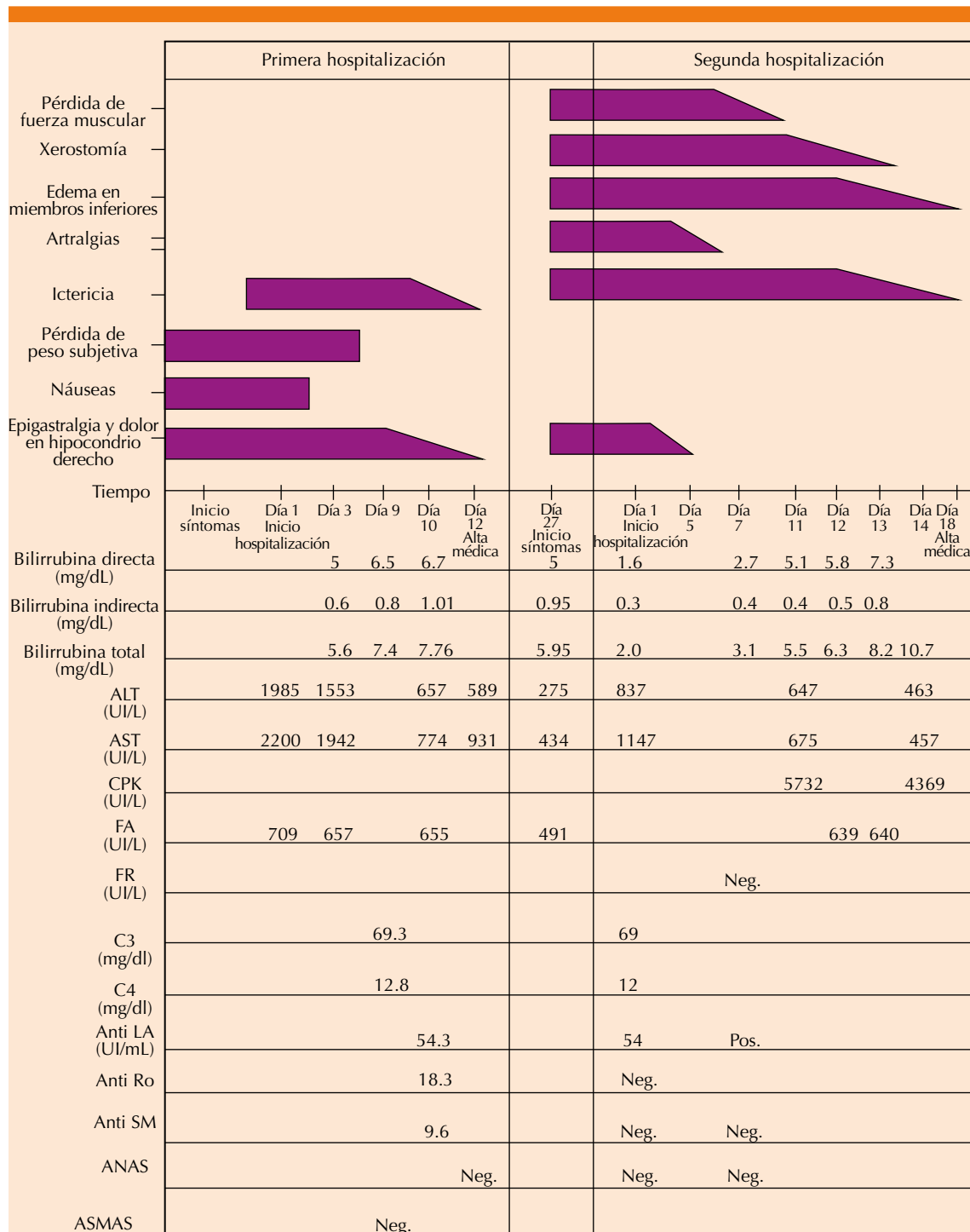


Figura 1. Signos, síntomas y exámenes de laboratorio.

la con los síntomas musculares y concluyendo miopatía aguda asociada con cirrosis, tratada inmediatamente. La existencia de anti-La positivo, C3 bajo y xerostomía establecieron el diagnóstico de síndrome de Sjögren y se solicitó repetir el perfil inmunológico en tres meses, posteriormente descendió la creatina-fosfoquinasa.

La ecografía abdominal, tomada el día de ingreso, evidenció esteatosis hepática leve e irregularidad de los contornos hepáticos, además se reportaron concentraciones elevadas de gamma-glutamil transpeptidasa en electroforesis de proteínas y crioglobulinas negativas.

Ante la persistencia de edema secundario a hipoalbuminemia al día 14 intrahospitalario, se administró albúmina endovenosa y tratamiento diurético (a partir del consenso respecto al tratamiento de la ascitis y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática),⁵ mejorando tres días después, por lo que se dejó tratamiento diurético oral. La hiperbilirrubinemia persistente fue tratada con ursacol (sin tener en cuenta síndrome de sobreposición con colangitis biliar primaria por AMA negativo), sin mejoría evidente (**Cuadro 2**).

La paciente tuvo mejoría clínica evidente, por tanto, el día 18 se dio de alta con tratamiento médico y orden para recoger el resultado de la IgG por subclases. Durante la hospitalización los azoados fueron normales, las transaminasas descendieron, pero sin llegar a valores normales y las glucometrías también estaban en valores normales (**Cuadro 1**). Por último, la paciente falleció a los dos meses de su egreso, con exámenes de ANAS positivos y anticuerpos microsomaes 410.6 UI/mL.

DISCUSIÓN

Debido a que la hepatitis autoinmunitaria no manifiesta signos o síntomas patognomónicos para su diagnóstico y no existe ningún marcador

diagnóstico específico que pueda aplicarse a todos los pacientes (existen criterios diagnósticos establecidos y revisados por un grupo de expertos que excluyen otras posibles causas de enfermedad hepática mediante una serie de parámetros clínicos, serológicos, histológicos y genéticos definidos a continuación), lo que la hace una afección infrecuente y posiblemente subdiagnosticada.^{6,7}

El diagnóstico habitual de esta enfermedad se establece cuando se encuentran concentraciones elevadas de aminotransferasa, aumento de IgG, ANAS o ASMA positivos para el diagnóstico de hepatitis autoinmune tipo 1, o anticuerpos anti-microsomaes de hígado/riñón tipo 1 (LKM1) para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria tipo 2.¹ A menudo el diagnóstico puede ser difícil, porque estos criterios aparecen también en hepatopatías de otros orígenes y porque el acceso a estos marcadores diagnósticos es costoso y en algunos casos es difícil. En este sentido, un grupo de expertos en 1993 propuso una tabla de criterios diagnósticos con puntuación positiva y negativa, con sensibilidad de 97-100%, pero especificidad de 45 a 90%, que fue modificada nuevamente por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune en 1999.⁸ En la nueva versión se propuso un sistema de puntuación que incluye datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, y en menor medida la respuesta al tratamiento. Este sistema de evaluación para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria consta de 13 ítems; se considera que el diagnóstico es definitivo en los pacientes no tratados si la puntuación es mayor de 15 puntos y probable si el puntaje se encuentra entre 12 y 17 puntos. Para los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, hay certeza diagnóstica si la puntuación es mayor de 17 y probable con puntaje entre 12 y 17 puntos. Estos criterios diagnósticos originales o denominados clásicos se han considerado demasiado complejos y poco aplicables en la práctica clínica diaria.^{7,8}

**Cuadro 2.** Exámenes complementarios (continúa en la siguiente página)

	Fecha	Examen	Valores de referencia	Resultado	
Primera hospitalización	Día 1	Anticuerpos beta 2-glicoproteína	Negativo		
		IgA	< 21 U	5.16 U/mL	
		IgM	< 21 U	1.80 U/mL	
		IgG	< 21 U	0.15 U/mL	
		Anticuerpos LKM-1	Negativo		
		Anticuerpos microsomaes tipo 1 de hígado y riñón	< 1:10	<1:10	
	Día 4	Cuadro hemático	Normal		
		Hematócrito	35-47%	38%	
		Hemoglobina	12.3-15.3 g/dL	13.1 g/dL	
		AgHBs (antígeno de superficie de hepatitis B)	No reactivo: < 1.0	0.22	
		Antígeno épsilon hepatitis B	No reactivo: < 1.0	0.103	
		Anticuerpo contra el antígeno de superficie hepatitis B	Negativo: < 8 U/mL	< 3 U/mL	
		Anticuerpos IgM hepatitis A	Negativo: < 0.40	0	
		Anticuerpos anti-HVC (anti-hepatitis C)	No reactivo: < 1.0	0.09	
		Día 8	LDH (lactato deshidrogenasa)	Normal: 135-214 UI/L	553 UI/L
			Cuadro hemático	Normal	
		Día 10	Hematócrito	35-47%	38%
			Hemoglobina	12.3-15.3 g/dL	13.1 g/dL
Plaquetas	150,000-440,000		145,000		
Leucocitos	4400-11,300/mm ³		6960/mm ³		
Tiempo de protrombina INR	Normal: 9.7-13.5 segundos 1.0-1.3		14.4 segundos 1.35		
Tiempo parcial de tromboplastina	Normal		29.1 segundos		
Día 12	Control diario	22.5-30.5 segundos	28.0 segundos		
	Coombs directo	Negativo	Negativo		
	Haptoglobulina	Normal: 30-200 mg/dL	< 10 mg/dL		
	Proteínas totales	Normal: 6.4-8.3 g/dL	6 g/dL		
A partir de la primera hospitalización	Día 27	Anticuerpos IgM Epstein-Barr	Negativo: < 0.11	0	
		GGT (gamma-glutamil transpeptidasa)	Normal: 6-42 UI/L	375 UI/L	

Cuadro 2. Exámenes complementarios (continuación)

	Fecha	Examen	Valores de referencia	Resultado	
Segunda hospitalización	Día 1	Colesterol total	< 200 mg/dL	92 mg/dL	
		Colesterol HDL	> 65 mg/dL	17 mg/dL	
		Triglicéridos	< 150 mg/dL	79.1 mg/dL	
		Anticuerpos antifosfolipídicos IgM, IgG	Normal: negativo	Negativo	
	Día 5	Anticuerpos microsomales	Normal: < 34 UI/mL	410.6 UI/mL	
	Día 18	Inmunoglobulina G			
		IgG1	3.15-8.55 g/L	5.39 g/L	
		IgG2	0.64-4.95 g/L	1.82 g/L	
		IgG3	0.23-1.09 g/L	0.22 g/L	
		IgG4	0.11-1.57 g/L	0.11 g/L	
Electroforesis de proteínas		6.6-8.7 g/dL	5 g/dL		
A partir de la segunda hospitalización	Día 48	Globulinas	2.8-3.4 g/dL	3.18 g/dL	
		Relación albúmina/globulina	-	0.73	

Hennes y su grupo,⁷ en 2008, desarrollaron un nuevo sistema de puntuación simplificado que incluyó la existencia o no de autoanticuerpos, el valor de las inmunoglobulinas, la ausencia de hepatitis viral y la histología. Estos nuevos criterios simplificados, en teoría, son más fáciles de aplicar en la práctica clínica habitual. Con base en las curvas ROC, se escogieron dos puntos de corte: ≥ 6 y ≥ 7 . Si la puntuación es de 6, el diagnóstico se considera probable, con sensibilidad de 88% y especificidad de 97%. En los pacientes con puntuación de 7, se consideró el diagnóstico definitivo, con sensibilidad de 81% y especificidad de 99%.^{7,9} Desafortunadamente en este sistema simplificado no se consideró la sensibilidad a la terapia inmunosupresora al descartar las hepatopatías más frecuentes y los anticuerpos negativos,¹⁰ que era considerado en los criterios clásicos para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria.

Además, se ha descrito que ninguno de los autoanticuerpos es específico para hepatitis autoinmunitaria, porque los ANAS pueden fluctuar durante el transcurso de la enfermedad, mientras que los LKM1 aparecen sólo en 20% de los casos y los ASMA se encuentran hasta en 75% de los pacientes adultos.^{10,11} En este sentido, los tres anticuerpos están limitados por su insatisfactoria sensibilidad y falta de consistencia.⁶ Además, el diagnóstico de la hepatitis autoinmunitaria es aún más infrecuente o menos sospechado por los clínicos, cuando el hallazgo clave que evidencia el diagnóstico es la mejoría clínica con el tratamiento inmunosupresor (porque de todos los signos no es ni el más frecuente, ni el de mayor valor en la escala clínica de 1999),⁶ como ocurrió en el caso comunicado, porque cuando se diagnostica de manera correcta, es extremadamente sensible a la terapia inmunosupresora.^{6,10,11}



Una de las limitaciones del sistema que usa los criterios diagnósticos simplificados es que, hasta la fecha, sólo se ha validado retrospectivamente. Existen cuatro estudios retrospectivos en los que la sensibilidad del sistema simplificado para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria probable (≥ 6 puntos) se encontró entre 65 y 95% y la especificidad entre 90 y 98%. Para los casos clasificados como hepatitis autoinmunitaria definitiva (≥ 7 puntos), la sensibilidad fue de 15 a 87%, lo que permite deducir que los rangos tan amplios en la sensibilidad no permiten estimar los casos realmente enfermos.¹²⁻¹⁶

Un caso reportado en Colombia en 2013, en el que una mujer adulta joven tuvo insuficiencia hepática aguda por hepatitis autoinmunitaria, en tratamiento simultáneo con interferón por infección crónica por virus de la hepatitis C, tuvo puntuación según los criterios mencionados de probable diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria tipo I, al tener ANAS y ASMA positivos, pero esto sólo se encontró momentos antes de la insuficiencia hepática aguda,⁹ en cuyo caso los criterios favorecieron el diagnóstico antes de morir, pero no favorecieron el tratamiento oportuno de la enfermedad.

Asimismo, en 2010 una mujer de 53 años de edad, con cirrosis micronodular en biopsia hepática, tuvo varios episodios de sangrado digestivo. Al examen físico evidenció características propias de hepatopatía crónica. Los exámenes de laboratorio de la caracterización hepática estaban alterados, estudio inmunológico positivo para ANAS, AMA y ASMA sólo cuando la paciente ya tenía insuficiencia hepática. Fue tratada con prednisona a dosis de 30 mg/día, luego se reemplazó por azatioprina 50 mg/día y 20 meses después se incluyó a la paciente en la lista de espera para trasplante de hígado; finalmente se le realizó trasplante ortotópico de hígado.¹⁷ En este caso, aunque recibió tratamiento inmunomodulador, éste fue tardío porque la

paciente ya tenía daño y estos medicamentos lograron frenar el daño hepático dando lugar a la espera para el trasplante.

De acuerdo con lo anterior, no considerar la hepatitis autoinmunitaria opción diagnóstica hasta la positividad de los exámenes de laboratorio representa una limitación para el diagnóstico y para el inicio temprano y oportuno del tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria en fases iniciales.^{6,10} Esto supone un importante reto para los clínicos porque es necesario investigar para encontrar criterios clínicos altamente sensibles que orienten el ejercicio de la medicina.^{6,18}

Asimismo, la hepatitis autoinmunitaria debe diferenciarse de otras causas de hepatitis crónica. En el diagnóstico diferencial, debe descartarse la ingesta de alcohol y de medicamentos hepatotóxicos, porque estos pacientes pueden tener características clínicas e histológicas de hepatitis crónica difíciles de distinguir de la hepatitis autoinmunitaria, también deben descartarse otras hepatopatías no autoinmunitarias (víricas, tóxicas, la enfermedad de Wilson, el déficit de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis) y considerar las autoinmunitarias, preferentemente las colestásicas (colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), cuyo daño es directamente en los colangiocitos de los conductos biliares.^{18,19} La colangitis biliar primaria se manifiesta en mujeres mayores con colestasis crónica, elevación de la fosfatasa alcalina, lesión de los conductos biliares de pequeño tamaño y anticuerpos antimitocondriales positivos. En cambio, la colangitis esclerosante primaria afecta preferentemente a hombres, se asocia con rectocolitis ulcerosa y hay lesión de los conductos biliares de mayor tamaño intra y extrahepáticos.^{18,19}

Rara vez puede haber sobreposición entre la hepatitis autoinmunitaria y la hepatitis concomitante con lupus eritematoso sistémico, en

este caso la determinación de ADN, que suele ser negativa en el primer caso y positiva en el lupus eritematoso sistémico activo, ayudaría a diferenciar la enfermedad. Algunos de los hallazgos en la hepatitis autoinmunitaria pueden verse en hepatitis víricas agudas o crónicas, hepatitis tóxicas y otros trastornos hepáticos, lo que dificulta la distinción entre estas afecciones.^{18,19} En la paciente de este caso se descartó el consumo de alcohol y de medicamentos hepatotóxicos, no hubo evidencia ecográfica de daño en la vía biliar, tampoco tuvo perfil viral, anticuerpos ni factor reumatoide positivo.

La historia natural de la hepatitis autoinmunitaria conduce hacia la cirrosis y la insuficiencia hepatocelular.^{1,19} La hepatitis autoinmunitaria grave tiene mortalidad espontánea superior a 90% a 10 años. Sin embargo, el tratamiento inmunosupresor provoca la remisión de la enfermedad en 75% de los casos,^{2,20} disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico a corto y largo plazos.^{21,22}

La evidencia demuestra que el tratamiento con prednisona sola o junto con azatioprina aumenta la supervivencia en 80 y 63% a dos y diez años, respectivamente.²³ La hepatitis autoinmunitaria es un diferencial importante en pacientes ancianos con cirrosis porque son más propensos a ser cirróticos y asintomáticos en la manifestación. La administración de glucocorticoides debe considerarse fácilmente en pacientes de edad avanzada porque la evidencia actual sugiere que responden bien a la terapia, con menos recaída después del retiro del tratamiento.⁶ Se ha evidenciado que la existencia de anticuerpos contra el antígeno soluble hepático (anti-SLA) aumenta 3.1 veces el riesgo de muerte hepática en pacientes con hepatitis autoinmunitaria. Se relaciona con riesgo casi dos veces mayor de recaída después de la abstinencia del fármaco, por lo que los pacientes seropositivos anti-SLA deben mantenerse in-

definidamente con medicamentos ajustados individualmente para mejorar su pronóstico.²⁴

El caso comunicado en este artículo es atípico porque destaca la importancia de la mejoría clínica con el tratamiento inmunomodulador como criterio para determinar el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria subclínica (porque 33% de los pacientes manifiestan cirrosis aun sin cumplir los criterios para el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria, pero muy pocos se diagnostican, como en este caso, luego de la adecuada respuesta clínica al manejo inmunosupresor),⁶⁻¹⁰ teniendo en cuenta la elevada sensibilidad de la respuesta al tratamiento,⁶ pues a las 48 horas de recibir el tratamiento inmunomodulador la paciente mostró mejoría clínica rápida y sólo a los dos meses siguientes los autoanticuerpos fueron positivos. Al considerar los criterios simplificados desde su llegada a urgencias, la paciente obtendría únicamente cuatro puntos otorgados por la ausencia de hepatitis viral y las concentraciones de IgG, porque la respuesta adecuada al tratamiento no se considera entre estos criterios, descartándose la hepatitis autoinmunitaria como opción con este sistema de criterios, pues no cumple para hepatitis autoinmunitaria probable.⁷ A pesar de no cumplir con los criterios, a la paciente se le administró el tratamiento inmunomodulador con lo que mostró mejoría significativa, es posible que este hallazgo se relacione con la elevada sensibilidad (85%)¹⁰ de la respuesta al tratamiento, a diferencia de la existencia de los anticuerpos positivos. La bibliografía científica disponible no describe en qué fases de la historia natural de la enfermedad se aprecia su positividad. En este sentido, puede inferirse que sin el tratamiento inmunomodulador oportuno y durante la espera de los anticuerpos positivos, la paciente iniciaría con insuficiencia hepática fulminante, en lista de espera para trasplante hepático, o moriría,^{6,10} como en los casos mencionados anteriormente.



CONCLUSIONES

La historia natural de la hepatitis autoinmunitaria muestra continua lesión hepática, inflamación persistente y proliferación celular, que llevan a cirrosis, insuficiencia hepática o muerte y generan mayor morbilidad en estos pacientes, sin el adecuado tratamiento de la causa.^{1,19} Por ende, es importante considerar la hepatitis autoinmunitaria oportunamente cuando se hayan descartado las causas más frecuentes de hepatitis crónica para frenar el transcurso de la historia natural de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Además, una vez descartadas las principales causas de hepatopatía crónica y ante la ausencia de criterios suficientes para diagnosticar hepatitis autoinmunitaria, en especial en estadios iniciales de la enfermedad, podría considerarse el inicio de tratamiento inmunomodulador contra hepatitis autoinmunitaria, debido a su sensibilidad y especificidad adecuadas para diagnosticar esta enfermedad,^{6,10} buscando así evitar el avance de la enfermedad y el desenlace fatal en los pacientes, en lugar de esperar a que el caso sea más grave y la única alternativa terapéutica para ofrecer sea el trasplante hepático.^{1,6,18}

La ausencia de adecuada sensibilidad a la terapia inmunosupresora entre los criterios diagnósticos actuales de hepatitis autoinmunitaria es una limitación para los médicos para establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria y para el inicio temprano del tratamiento.^{6,10} Esto supone un importante reto para los clínicos, por tanto, es fundamental hacer nuevos estudios que evalúen la verdadera utilidad clínica de los criterios diagnósticos actuales y favorezcan encontrar criterios clínicos altamente sensibles que orienten el ejercicio de la medicina^{6,18} y, a partir de éstos, realizar un nuevo consenso que incluya criterios prácticos, sensibles y eficaces para la correcta práctica clínica, en especial en los pacientes de países de bajos y medianos ingresos.

REFERENCIAS

1. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. 2016. Disponible en <http://www.wjgnet.com/esps/>
2. Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1631-8.
3. Giraldo Montoya Á, Barraza Amador M, Villa Velásquez H, Martínez J, García Castro G. Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012. *Rev Méd Risaralda* 2014;20(2):86-94.
4. Valdivia Correa B, Chablé Montero F, Uribe M, Méndez Sánchez N. Epidemiology of chronic autoimmune liver disease: A histopathological study in third-level hospital in Mexico City. *Rev Invest Med Sur Mex* 2016;23(1):43-48.
5. Ginès P, Cabrerab J, Guevaraa M, Morillasc R, Ruiz del Árbold L, Solàe R et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004;(9):535-544.
6. Zhang W, Zhao F, Chen J, Chen W. Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Antinuclear Antibodies, Smooth Muscle Antibodies and Antibodies to a Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas in Autoimmune Hepatitis. *PLoS ONE* 2014;9(3):e92267.
7. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169-76.
8. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-8.
9. Correa Gaviria S, Restrepo Gutiérrez J, Osorio Sandoval G, Espinoza Herrera Y. Reporte de un caso de falla hepática aguda por hepatitis autoinmune en una paciente en tratamiento con interferón pegilado para infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Revista Colombiana de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología* 2013.
10. Trivedi P, Hirschfield G. Treatment of autoimmune liver disease: current and future therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4(3): 119-141.DOI: 10.1177/2040622313478646
11. Auto-anticuerpos en las enfermedades hepáticas Dr. Aldo J. Montaña Loza, Dr. Paul Angulo. 7 de febrero de 2007. Aceptado para publicación: 12 de febrero de 2007 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2007/ge071m.pdf>
12. Krawitt, E. (1996). Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 334(14):897-903. Doi: 10.1056/NEJM199604043341406
13. Choi G, Peters MG. Autoimmune hepatitis: effect of age on severity of disease and use of new scoring system. 2008

- American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA; October 31-November 4, 2008.
14. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Portmann BC, Heneghan MA. Validation and utility of the new simplified international autoimmune hepatitis group (IAIHG) criteria: an assessment of sensitivity and specificity. 2008 American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA; October 31-November 4, 2008.
 15. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology* 2009;49:1782-83.
 16. Morillas R, Sala M, Planas R. Criterios clásicos frente a simplificados en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune. *GH CONTINUADA*. 2010;(5):243-246.
 17. Espinoza Herrera Y, Correa Arango G, Restrepo Gutiérrez J, Hoyos Duque S. Reporte de dos casos de síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. *Rev Col Gastroenterol* 2010;25(4).
 18. Morillas R, Bargalló A. Hepatitis autoinmune. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2018;9(3):166-173.
 19. Orts Costa J, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna (Madrid)* 2004;21.
 20. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004;40:644-50.
 21. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820-33.
 22. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *QJM* 1971;40:159-85.
 23. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7
 24. Chen Z, Shao J, Shen Y, Zhang J, Hua Y, Wang L, et al. Prognostic implications of antibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *Medicine* 2015;94(23):e953.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Manuel Ramiro H

J Jesús Lemus

Los Malditos. Crónica negra desde Puente Grande

Debolsillo 3ª reimpresión. México 2018

J Jesús Lemus

Los Malditos 2. El último infierno. Más historias negras desde Puente Grande

Grijalbo 1ª reimpresión. México 2016

Hace unos días, viendo un canal de la televisión cultural, que por cierto tiene ahora una oferta más amplia que nunca, vi un programa muy interesante: *Periodismo en libros* coordinado por Virgilio Caballero, seguramente era una emisión retransmitida porque Virgilio Caballero falleció hace unos meses; en esa ocasión entrevistaba a *J Jesús Lemus*, a quien hasta ese momento yo no conocía ni había escuchado de él. Lemus es un periodista que ha sufrido una experiencia que sólo los grandes personajes pueden sobrevivir. Resulta que hace unos años trabajaba para periódicos y emisoras locales en Guanajuato, especialmente dedicado a lo que se conoce como nota roja, en particular el narcotráfico. Según el mismo comenta, sin mayor repercusión fuera del ámbito local en que se movía. Un día, sin mayores señales, fue secuestrado y después detenido, acusado de narcotráfico y manejo de dinero ilícito; de una manera muy rápida, especialmente para los tiempos que nuestro sistema de justicia emplea, fue recluido en el Reclusorio de Alta Seguridad de Puente Grande en Jalisco, acusado, además, de ser un individuo de alta peligrosidad, lo que le hizo sujeto de un régimen de prisión muy especial, sufriendo aislamiento extremo entre otras grandes penalidades que no les comentaré porque él lo hace muy bien en los libros que me atrevo a recomendar que lean.

Los libros que describen, analizan y reportan la violencia en México, especialmente la ligada al narcotráfico, son ahora muy numerosos; constituyendo casi un género aparte, confieso no soy adepto a su lectura, pero los que se recomendaron en el programa *Periodismo en libros* parecían tan interesantes que de inmediato me puse a leerlos.

J Jesús Lemus permaneció en la cárcel, siempre en condiciones deplorables, durante un poco más de tres años, a los seis meses de su ingreso fue condenado a 20 años de prisión, también un tiempo extrañamente corto para los que se estilan en la justicia mexicana y, como estaba catalogado como personaje de extrema peligrosidad, continuó en el CEFERESO de Jalisco. Gracias a la comprensión, cariño y tenacidad de su esposa, su hija y un grupo de amigos, a los tres años y en segunda instancia fue declarado inocente y salió de la prisión. Todo está dramáticamente relatado en los libros.

Él, desde el principio, confesó a sus compañeros de prisión su profesión de reportero, algunos al principio no le creyeron porque estaba en una prisión y en zonas destinadas a reos que habían cometido delitos muy graves, pero él ocupó todo su tiempo, que ahí es mucho, en desarrollar su labor de periodista. Después de un tiempo, algunos de sus compañeros le hicieron confesiones y confidencias, que además de ser sumamente aterradoras son muy interesantes. Él trató de llevar anotaciones al respecto, pero guardar notas se volvió sumamente difícil, en los cambios de pabellón, de celda, al parecer muchas se perdieron, a su excarcelación que él relata como muy agresiva y rencorosa, se perdieron muchas otras.

Pero tres años dedicados de manera completa, aun restados a los muchos lapsos dedicados al sufrimiento, son mucho tiempo y al salir consiguió escribir unos libros extraordinarios, en los que además de describir lo deplorable del sistema penitenciario mexicano, narra historias dantescas de los personajes con los que convivió.

Seguramente las largas condenas de sus compañeros, el aislamiento en que viven, el abandono que sufren por parte de sus familias, cómplices y jefes y ante la presencia de alguien que un día pueda contar su historia (Lemus, el reportero) hacen que le relaten sus puntos de vista. Convivió con muchos narcotraficantes de alto impacto, por la catalogación de reo de alta peligrosidad y reos comunes que habían cometido delitos de muy alto impacto. Entre éstos destacan: el asesino de Tlalpan, el Mochaorejas, Mario Aburto (el asesino del candidato Colosio), la Rana (el asesino del Cardenal Posadas Ocampo) y, entre los narcotraficantes, nada menos que el Chapo Guzmán, el Güero Palma, Antonio Beltrán Leyva y Caro Quintero. Nos hace relatos de ellos, de las condiciones demenciales que viven debido a su propia condición humana agravadas por las condiciones de reclusión a las que están sujetos, de sus pugnas y complicidades, de la generosidad de algunos de ellos y la ruindad de otros. Quizá podamos juzgar que tienen sesgo, todas las condiciones humanas lo tienen, pero nunca parecen apologéticas ni mucho menos.

Quizá resulte éste el retrato más cercano, realista y desinteresado de muchos de estos personajes.

A su salida de prisión, Lemus se dedicó a escribir y consiguió el primero de sus libros: *Los malditos* que es el sobrenombre con el que son conocidos los huéspedes de esas zonas de la prisión, el libro apareció en 2013 y ha alcanzado muchas reimpresiones, la tercera en Debolsillo apareció en 2018, tiempo después escribió una segunda parte: *Los malditos 2. El último infierno*, que apareció en 2016 y que también ha alcanzado varias reimpresiones.

Me parece que los libros no han tenido la repercusión que merecen, no parece haber un cambio en el sistema penitenciario mexicano y los encargados de crear acusaciones falsas a Lemus y su largo encarcelamiento no han sido, ya no digamos castigados, ni siquiera descubiertos o perseguidos, no siempre los libros tienen respuestas rápidas; pero afortunadamente Lemus sí ha tenido recompensas a su trabajo, ha recibido varios premios periodísticos nacionales e internacionales, es profesor de periodismo y miembro de *Reporte Índigo*, un prestigioso medio, en donde se ocupa de las secciones de política, seguridad nacional y narcotráfico. Además de estos dos libros que les recomiendo ahora, ha escrito *Cara de diablo* (2014), *Michoacán en guerra* (2014) y *Mireles, el rebelde* (2014). Como verán, es un digno miembro del club de periodismo en libros.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo.
Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Todos los cuadros y figuras deberán citarse en el texto.
5. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en an-

tecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (*abstract*) en inglés.

9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se per-

mite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx “observaciones no publicadas”. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”.

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

ITALDERMOL®

Triticum vulgare

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Crema

Fórmula: Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de Triticum vulgare15 g

Aditivo, agente antimicrobiano o conservador: 2-Fenoxietanol. 1 g

Excipiente cbp100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento tópico, en general, de todas las alteraciones del tejido dérmico que necesitan reactivación de los procesos de neoformación epitelial o que impliquen una alteración químico-histológica:

- Quemaduras de cualquier grado y extensión.
- Alteraciones ulcero-distróficas (úlceras por decúbito, llagas)
- Retrasos en la cicatrización de heridas.
- Cirugía plástica y estética.
- Dermatitis, úlceras del pezón durante la lactancia y dermatitis del pañal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El Italdermol es bien tolerado y no se conoce a la fecha contraindicación alguna.

PRECAUCIONES GENERALES

El uso prolongado de todos los productos de uso tópico puede ocasionar la aparición de fenómenos como la dermatitis medicamentosa. En caso de suceder esto, se debe suspender el tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se conocen a la fecha. En caso de Embarazo o Lactancia, consulte a su médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Italdermol es bien tolerado y no se conocen efectos secundarios.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen a la fecha.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios llevados a cabo en ratas y conejos por administración sistémica y aplicación tópica, Italdermol resultó exento de efectos nocivos durante la gestación y de actividad teratogénica, tanto por administración sistémica (dosis de 1 mL/Kg por vía I.M.) como por aplicación tópica (2 mg/Kg de crema igual a 300 mg/Kg de extracto acuoso de *Triticum vulgare*).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aplicar suavemente y en suficiente cantidad para cubrir la lesión, dos veces al día por vía tópica. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta de la lesión.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Si ocurre ingesta accidental, debe considerarse la administración de un vomitivo y el paciente debe recibir medidas generales de apoyo.

PRESENTACIONES

Caja con tubo con 10 g o 30 g.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 114M92 SSA IV

Clave IPP: 143300422A0142

® Marca Registrada.

ULSICRAL®

SUCRALFATO

Tabletas 1 g

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma Farmacéutica: Tabletas

Formulación:

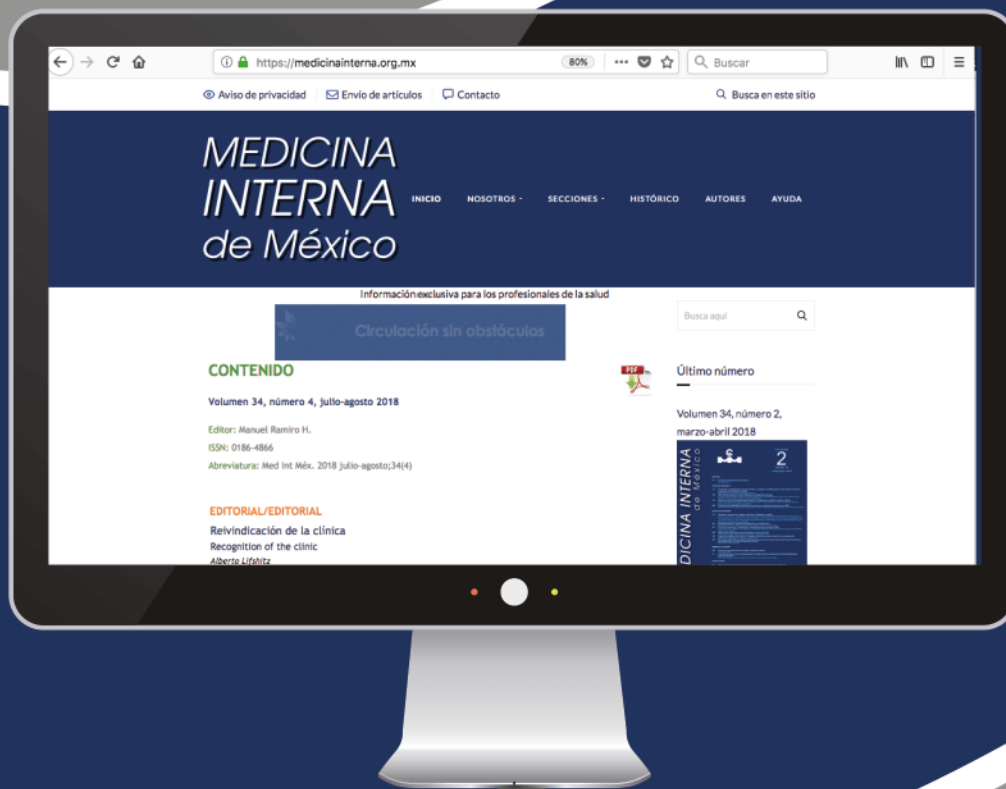
Sucralfato	1g
Excipiente c.b.p.	1 Tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: El sucralfato está indicado en el tratamiento de la úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis, gastropatía provocada por medicamentos y en la úlcera de estrés en enfermos graves. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** Farmacocinética: El sucralfato es una sal básica de aluminio del octasulfato de sucrosa, su absorción desde el tracto gastrointestinal es mínima (3 al 5% de una dosis oral es absorbida como base de aluminio y sucrosa octasulfato; esta última no es metabolizada por el hombre y es excretada sin cambio por la orina) 95 a 97% es excretado a través de las heces y la fracción absorbida en forma de sulfato de sacarosa y de aluminio se elimina inalterada con la orina. Farmacodinamia: Actúa localmente en el sitio ulcerado de la mucosa gastroduodenal sin ejercer efectos sistémicos. Una de sus acciones se debe a su naturaleza polianiónica con carga negativa que hace que el sucralfato forme un complejo con las proteínas cargadas positivamente que están presentes en altas concentraciones en las lesiones mucosas. Esta propiedad y su adhesividad viscosa en un pH ácido hacen que el sucralfato forme una barrera protectora sobre la lesión ulcerosa proporcionando protección sostenida a la mucosa gástrica duodenal contra la penetración y las acciones del ácido gástrico pepsina y bilis. Por otro lado, el sucralfato tiene otras dos acciones: inhibe directamente la actividad de la pepsina y absorbe sales biliares. Solo tiene actividad antiácida débil. No altera el tiempo de vaciamiento gástrico ni la función digestiva normal. Tiene poco efecto sobre el sistema nervioso central y cardiovascular. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** Puede enmascarar los síntomas en pacientes con cáncer gástrico. En pacientes con diálisis aumenta el riesgo de acumulación de aluminio y presentación de efectos tóxicos. Sucralfato deberá usarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. No se ha establecido la seguridad o la eficacia del sucralfato en niños. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Solo se usará en mujeres embarazadas cuando sea absolutamente necesario. No se sabe si el sucralfato se excreta en la leche materna; se deberá tener precaución al administrarlo a mujeres lactando. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** En los estudios clínicos las reacciones secundarias al sucralfato fueron leves y rara vez llevaron a discontinuar el medicamento. En estudios que incluyeron a más de 2,500 pacientes tratados con sucralfato se informaron reacciones secundarias en 121 (4.7%) siendo la constipación el síntoma más frecuente (2.2%). Otras reacciones fueron: diarrea, náuseas, malestar epigástrico, dispepsia, resaca de boca, exantema, prurito, dolor de espalda, mareos, somnolencia y vértigo. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** El sucralfato puede absorber algunos fármacos como tetraciclinas, fenilhidantoina, digoxina, cimetidina, ketoconazol y antibióticos del grupo de las fluorquinolonas disminuyendo su biodisponibilidad por lo que se recomienda administrar estos fármacos dos horas antes de la administración del sucralfato. Esta interacción aparentemente no es sistémica y se supone que resulta de la unión de estos medicamentos a sucralfato en el tracto digestivo. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Hasta el momento no se han reportado alteraciones en las pruebas de laboratorio. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de teratogenicidad en ratones, ratas, conejos, a dosis de hasta 50 veces las dosis humanas no revelaron incidencia de daño al feto. Sin embargo no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Oral. La dosis recomendada en adultos es de 1 g cuatro veces al día o 2 g, dos veces al día con el estómago vacío (1 hora antes de cada comida y al acostarse). La dosis de mantenimiento recomendada para úlcera duodenal es de 1g dos veces al día o 2g, por la noche. Se pueden prescribir antiácidos según sea necesario para aliviar el dolor pero debe permitirse un lapso de 30 minutos antes o después de tomar sucralfato, aunque la curación con sucralfato puede ocurrir dentro de la primera o segunda semana del tratamiento, éste debe continuarse durante 4 a 8 semanas a menos que la curación se confirme por rayos X o endoscopia. En caso de resistencia puede ser necesario untratamiento de hasta 12 semanas. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La administración concomitante de sucralfato y productos que contienen aluminio pueden aumentar la carga sistémica de aluminio. Los pacientes con riesgo de acumulación y toxicidad (osteodistrofia, osteomalacia y encefalopatía) por aluminio incluyen aquellos con insuficiencia renal crónica o sujetos a diálisis. **PRESENTACIONES:** Frasco etiquetado con 20 tabletas de 1g. Frasco etiquetado con 40 tabletas de 1g. Frasco etiquetado con 100 tabletas de 1g. **RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse a no más de 30° C, en lugar seco. Conservarse el frasco bien tapado. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use Sucralfato durante el embarazo o lactancia. Reporte sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

HECHO EN MÉXICO POR: ULTRA LABORATORIOS, S.A. DE C.V. DR. ROBERTO MICHEL 2920, COL. ÁLAMO INDUSTRIAL, CPP 44490, GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO REGISTRO No. 287M2007 SSA IV AUTORIZACIÓN No. INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR REALIZADA DE ACUERDO A LO ESTIPULADO EN EL ARTÍCULO 42 DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PUBLICIDAD (Última reforma publicada DOF el 19 de Enero del 2012).

No. de Aviso SSA: 183300202C6793

 Consulte la revista



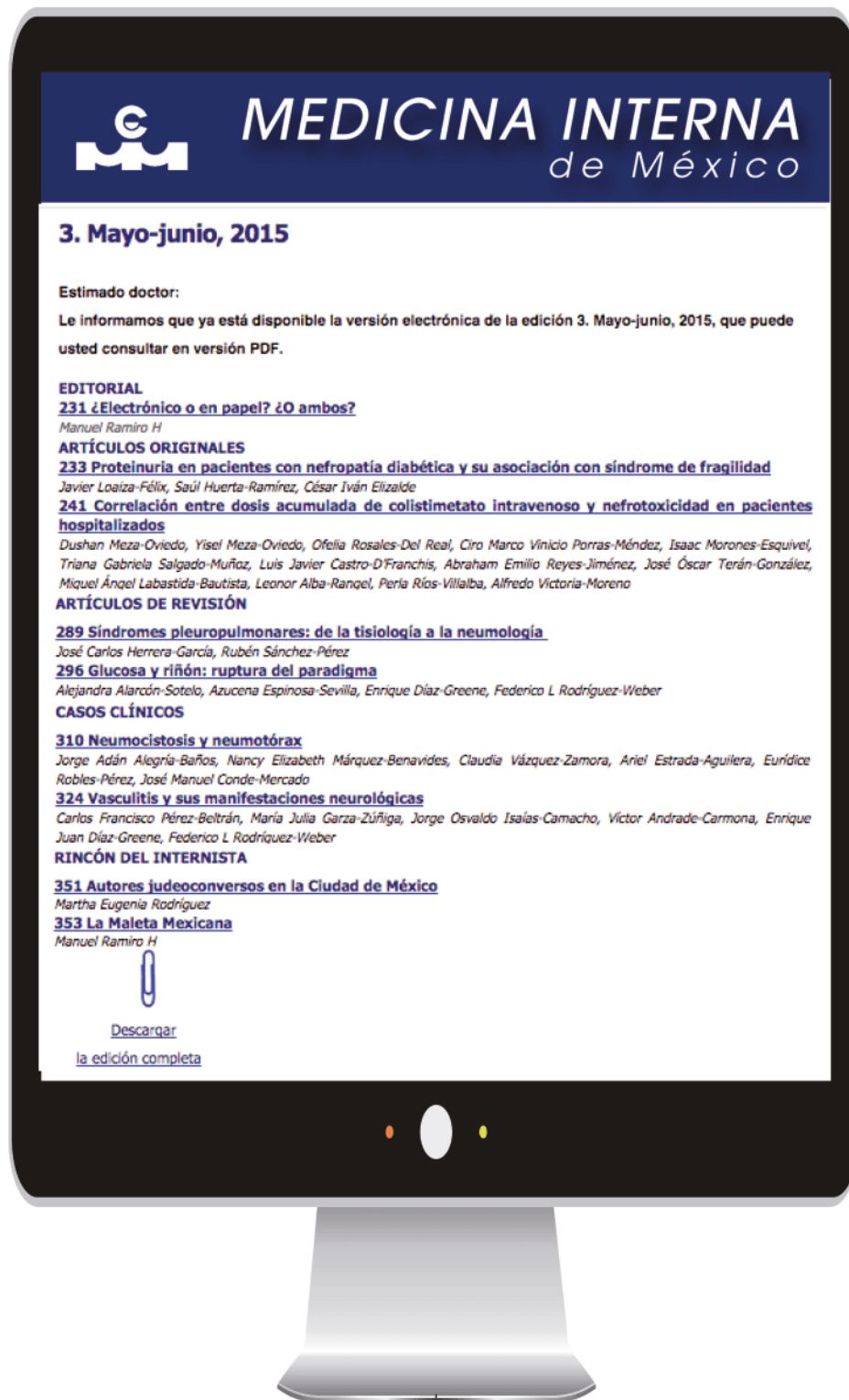
Accesa a la página de la revista
apuntando al código QR ó ingrese a:

<https://medicinainterna.org.mx>



¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

Medicina Interna de México



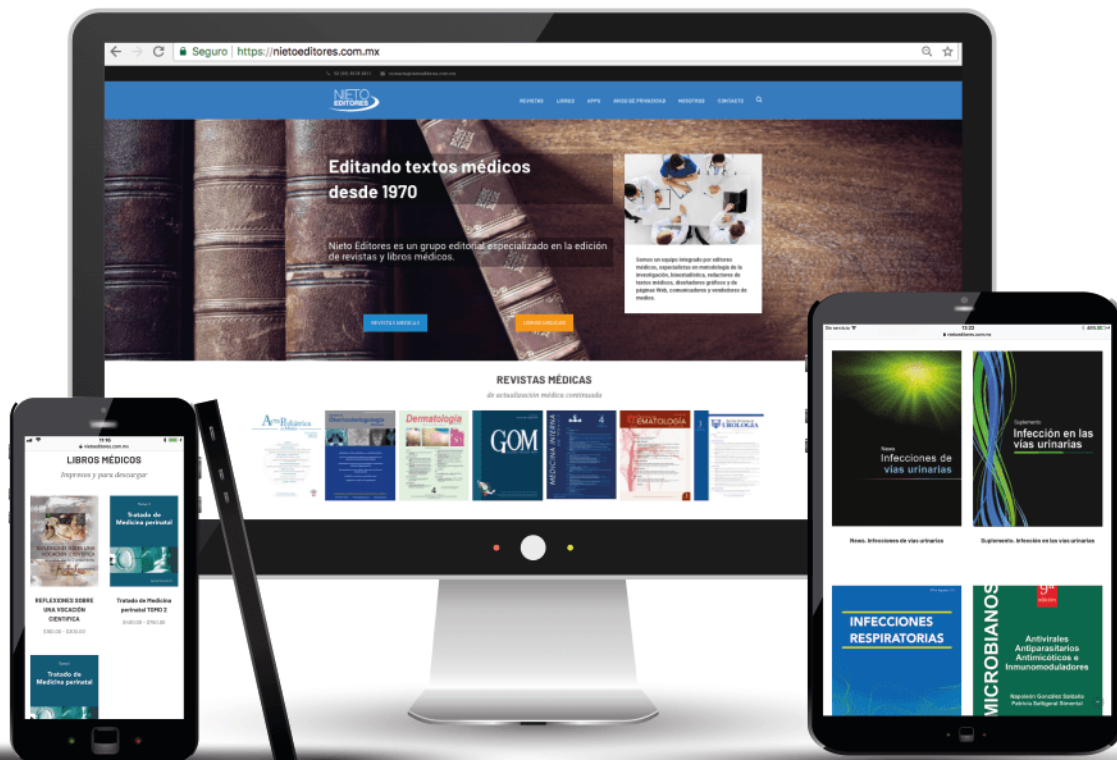
SIN
COSTO

Envíenos sus datos a: anieto@nietoeditores.mx
(Correo electrónico, nombre completo, especialidad, ciudad y estado)

Consulte nuestro **aviso de privacidad**: <http://www.nietoeditores.com.mx/aviso.php>

NIETO
EDITORES

Información científica en cualquier lugar, en cualquier medio



Accesa a la página apuntando al código QR
ó ingrese a:

<https://nietoeditores.com.mx>



Editorial: Evangelina Andraca Alcalá, eandraca@nietoeditores.mx
Atención a clientes: Alejandra Nieto Sánchez, anieto@nietoeditores.mx,
(0155) 5678-2811, 04455-5966-4509
Cda. Antonio Maceo No 68 C, Col. Escandón 1 Secc., CP 11800, CDMX, (0155) 5678-2811