



## EDITORIAL

- 1 **Juan Antonio Serafín Anaya. Semblanza póstuma**  
*José Halabe-Cherem*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 **Prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, José Carlos Herrera-García, Javier Toledo-Estrada, Miguel Ángel Mendoza-Torres, Teresita Romero-Ogawa*
- 9 **Detección de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad**  
*Emma Yazmín Mendoza-López, Verónica Zavala-Ibarra, Mariana Vanessa Sánchez-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza-Madrigal*
- 14 **La disfunción endotelial en pacientes mexicanos**  
*Sandra Adriana Menchaca-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza Madrígala*
- 20 **Eficacia de la terapia nutricional especializada en pacientes sometidos a estrés metabólico moderado**  
*José Roberto Vargas-Rodríguez, Christian Starlight Franco-Trejo, Myrella Leticia Casas-Robles, Juan Ramón Pérez-García, Claudia Mimiaga-Hernández*
- 27 **Efecto de la hipoalbuminemia en la supervivencia de ancianos frágiles mayores de 75 años**  
*Jorge Luis Torres-Gutiérrez, Eréndira Itzel Rodríguez-Rangel, Sara Torres-Luna*
- 33 **Síndrome de desgaste en médicos residentes de un hospital privado**  
*Ricardo Secin-Diep, Federico L. Rodríguez-Weber*
- 41 **Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal**  
*Jhon Alejandro Reyes-Gálvez, Noé Isaías Gracida-Mancilla, Diana Enríquez-Santos, Raúl Carrillo-Esper*
- 48 **Resultados del tratamiento de las úlceras venosas con un polímero polisacárido con óxido de cinc**  
*Jorge Cueto-García, Mario Adán Moreno-Eutimio, Thalía Ibáñez-González de la Vega, Ernesto Rodríguez-Ayala, José Moreno-Rodríguez*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 58 **Consenso de expertos en prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el adulto mayor y en casos especiales**  
*María Guadalupe Castro-Martínez, Gabriela Liceaga-Craviotto, Graciela Alexanderson-Rosas, Victoria Bolado-García, Carlos d'Hyver-Wiechers, Montserrat Durán-Salgado, Abel Fuentes-Venegas, Susana Guadalupe Galindo-Delfín, Jorge García-Méndez, Estefany Godínez-Corona, Pedro Gómez-Romero, Teresa Gutiérrez-Reza, Carlos Herrera-Madrígala, Rocío Licea-Granados, Laura Angélica Luckie, Mirella Márquez-Marín, Carlos Pliego-Reyes, Raúl Ramos-Rodríguez, Alberto Rubio-Guerra, Saúl Salinas-Orozco, Alfredo Servín-Caamaño, Germán Vargas-Ayala, Eduardo Morales-Andrade*
- 89 **Valor predictivo de la dinámica de depuración de procalcitonina en población adulta con sepsis**  
*José Mauricio Cedillo-Fernández, Ricardo Palma-Carbajal, Brenda Gómez-Gómez, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene*
- 93 **Cardiomiopatía secundaria al consumo de alcohol**  
*Esmirna Martha Vázquez-Ramírez, José Fidencio Mata-Vicente*
- 103 **Actualidades en trombosis**  
*Luis Fernando García-Frade Ruiz, Lorena Cuellar-Gamboa*

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 115 **Disciplina y autoridad: elementos en la formación de médicos especialistas profesionales**  
*Federico L. Rodríguez-Weber*

## CASOS CLÍNICOS

- 118 **Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido**  
*José Andrés Jiménez-Sánchez, Anabel Bailón-Becerra, Andrés Domínguez-Borgúa*
- 129 **Gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con neuropatía periférica**  
*Alba Edna Morales-Hernández, Leonora Valdez-Rojas, Daniel Ramón Hernández-Salcedo*
- 146 **Hiperparatiroidismo primario normocalcémico**  
*José Andrés Jiménez-Sánchez, Víctor Francisco Izaguirre-Gutiérrez, M. Alejandro Casillas-Becerril, Juan Arturo Aguirre-Domínguez, Miguel Cepeda-Jiménez*
- 152 **Mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, Miguel Ángel Mendoza-Torres, Nora Fernández-Tamayo, Hermes de Jesús Martínez-Maya*

## RINCÓN DEL INTERNISTA

- 157 **El viento de las horas**  
*Manuel Ramiro H*
- 157 **Larga cabalgata desde las montañas del Líbano hasta las playas de Puerto Vallarta**  
*Manuel Ramiro H*
- 158 **Temas Selectos de Medicina Interna 2015**  
*Manuel Ramiro H*



nuevo  
**RaaS**<sup>®</sup>  
Telmisartán

40mg

80mg

Línea  
*cardiometabólica*

 **LIOMONT**



nuevo  
**RaaS**<sup>®</sup>  
Telmisartán

Línea  
*cardiometabólica*





# Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico  
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce  
significativamente  
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



## Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función  
del nervio periférico

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cpb 1 tableta

Thioctacid® 600 HR  
Acido tióctico



**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.** Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiotropo y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido  $\alpha$ -ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tióctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: 1. El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. 2. La conversión gradual del complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. **5. FARMACOCINETICA y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.** Farmacodinamia. La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de Thioctacid® 600 T, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 mL/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47  $\mu$ g/ml aproximadamente. Después de la administración de Thioctacid® 600 HR por vía oral en humanos, el Ácido Tióctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tióctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tióctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4  $\mu$ g/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tióctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidrilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitóxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. **6. CONTRAINDICACIONES** Thioctacid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tióctico o cualquiera de los componentes de la formulación. **Niños y adolescentes.** No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. **7. PRECAUCIONES GENERALES** Advertencias y precauciones especiales para su uso. El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tióctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, Thioctacid® 600 HR y Thioctacid® 600 T, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Durante la administración de Thioctacid®, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO**

**GÉNERO** Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con Thioctacid®. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si Thioctacid® (600 HR ó 600 T) es administrado concomitantemente. El Ácido Tióctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, Thioctacid® 600 HR no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos con hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) Thioctacid® 600 HR debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con Thioctacid® 600 HR (2 horas antes y 4 después). **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO** No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tióctico. **12. PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Información de seguridad pre-clínica Toxicidad aguda y crónica. El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobredosisificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagénesis y carcinogénesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogénesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tióctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tióctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tióctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/ kg. Después de la Inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Thioctacid® 600® HR - ORAL** Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de Thioctacid® 600 HR cada 12 ó 24 horas, aproximadamente 30 minutos antes de los alimentos. En casos de síntomas severos de polineuropatía diabética periférica (sensomotora) se recomienda iniciar el tratamiento con la terapia parenteral. Thioctacid® 600 HR deberá ser tragado por completo con suficiente líquido y con el estómago vacío. El consumo concomitante de alimentos puede reducir la absorción del Ácido Tióctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Debido a que la neuropatía diabética es una enfermedad crónica, podría ser necesario tomar Thioctacid® 600 HR como tratamiento a largo plazo. El médico tratante decidirá la duración del tratamiento en cada caso individual. Resultados clínicos en pacientes con polineuropatía diabética establecen que es recomendable la administración de Thioctacid® 600 HR durante, por lo menos, 3 meses. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Para el tratamiento de la polineuropatía diabética es indispensable el control óptimo de la enfermedad. Basados en los datos disponibles, el tratamiento con Thioctacid® 600 T deberá iniciarse por vía intravenosa en infusión continua con solución salina fisiológica 0.9%. El tratamiento inicial deberá durar cuando menos 3 semanas, recomendándose extenderse hasta 4 semanas para lograr mejores resultados. La ventaja de iniciar el tratamiento con Thioctacid® 600 T por vía intravenosa es lograr, en un periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de Thioctacid® 600 T, se recomienda la utilización de Thioctacid® 600 HR a la dosis de 600 mg tres veces al día<sup>(2)</sup>, media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con Thioctacid® 600 HR cada 12 horas durante 90 días. (2) K.J. Ruhnau, HP et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

## 15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

## 16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25° C y en un lugar seco. Protéjase de la luz

## 17. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños.

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:  
MEDA Manufacturing GmbH  
Neurather Ring 1  
51063 Köln  
Alemania

Para:  
MEDA Pharma GmbH & Co. KG.  
Benzstrasse 1,  
61352 Bad Homburg  
Alemania

Distribuido por:  
Bayer de México, S.A. de C.V.  
Carr. México-Toluca Km 52.5  
C.P. 52000, Lerma, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA

Reg. No. 594M2004 SSA IV



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

Potente efecto miorrelajante de origen natural, sin efecto sedante<sup>1,2</sup>

con **Doble acción**

**Miorrelajante<sup>3</sup>**  
(Tiocolchicósido)



**Antineurítica<sup>3</sup>**  
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas<sup>1</sup>**

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

**Neuroflax®**  
Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso  
**contractura - dolor - contractura<sup>2,4</sup>**

**Ofrece:**

- **Rápido inicio de acción**
- **Efecto prolongado**
- **y Seguridad**
- **No altera el desempeño psicomotor<sup>2,3,4,5</sup>**





# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo  
2016-2017

#### Presidente

Jorge A Aldrete Velasco

#### Vicepresidente

Eduardo Meneses Sierra

#### Primer Secretario (Secretaría General)

Alfredo A Cabrera Rayo

#### Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Jorge O García Méndez

#### Tesorera

Laura Castro Castrezana

#### Primer Vocal (Comunicación Social)

Rubén A Gómez Mendoza

#### Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Jesús Alcántar Ramírez

#### Primer Secretario Suplente

Ramón Jesús Barrera Cruz

#### Protesorera

Luz Gabriela Jardines De la Luz

#### Segundo Secretario Suplente

Rodolfo Rincón Pedrero

#### Primer Vocal Suplente

María Eugenia Galván

#### Segundo Vocal Suplente

Nikos Christo Secchi Nicolás

#### Editor

Manuel Ramiro H.

#### Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

#### Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Liřshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

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)

#### COMISIONES ESPECIALES

#### Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

#### Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

#### Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

#### Comisión Editorial

Alberto Liřshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

#### Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

#### Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Hugo 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

# 1

Volumen 32  
enero-febrero, 2016

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: José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto: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 Pedro 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.





# Ranisen®

Calidad que perdura con el tiempo

## Cuando el **EAN** es un problema...

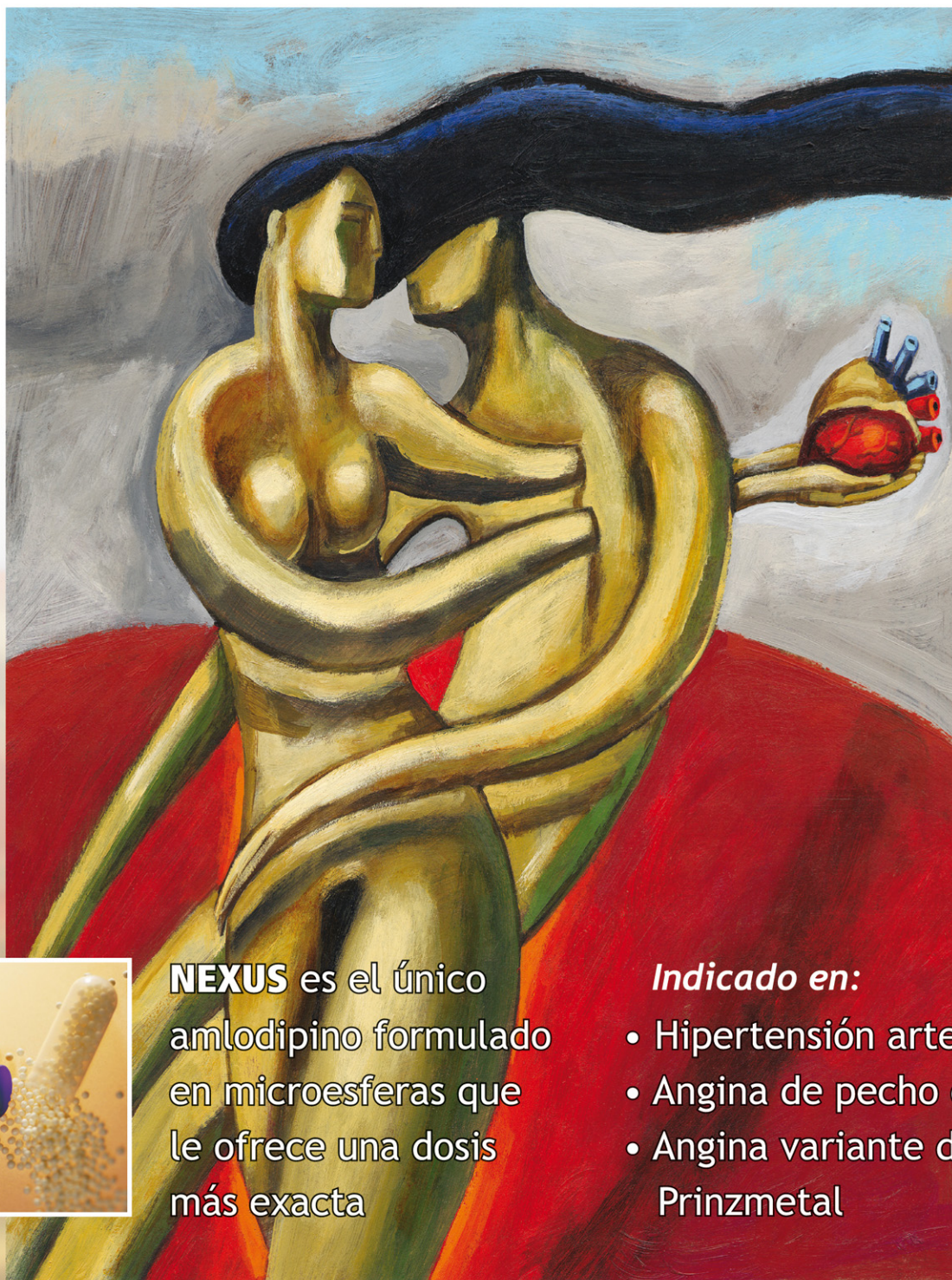
- El 75% de los pacientes con ERGE continúan experimentando acidez por la noche
- La capacidad antsecretora de **Ranisen** es mejor por la noche, ya que disminuye hasta el 90% de la secreción basal nocturna.





# NEXUS<sup>®</sup>

Alta selectividad vascular



**NEXUS** es el único amlodipino formulado en microesferas que le ofrece una dosis más exacta

*Indicado en:*

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho estable
- Angina variante de Prinzmetal

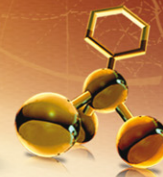




EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

# Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

En **DOLOR AGUDO** leve, moderado e intenso en:<sup>1</sup>

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



Vs. KETOROLACO

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



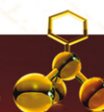
IM: Inyección profunda y lenta en el músculo.  
IV: Diluirse en un volumen de 30 a 100 ml de solución salina, glucosada o Ringer lactato y administrarse lentamente durante 10 a 30 m.  
Bolo: Intravenoso lento, en un tiempo no menor a 15 segundos.

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

**RÁPIDO**  
inicio de acción



EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



# Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

**Control**  
terapéutico de  
**Vértigo de origen vestibular**  
**Náusea y Vómito**

## Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

Inhibición sobre la Zona quimiorreceptora (ZQR)  
y sobre el centro del vómito <sup>(1,2)</sup>



Seguro y confiable  
Vontrol® no causa sedación <sup>(3)</sup>



sanfer®



## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 1 **Juan Antonio Serafín Anaya. Semblanza póstuma**  
*José Halabe-Cherem*

### EDITORIAL

- 1 **Juan Antonio Serafín Anaya. Posthumous biographical sketch**  
*José Halabe-Cherem*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 **Prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, José Carlos Herrera-García, Javier Toledo-Estrada, Miguel Ángel Mendoza-Torres, Teresita Romero-Ogawa*
- 9 **Detección de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad**  
*Emma Yazmín Mendoza-López, Verónica Zavala-Ibarra, Mariana Vanessa Sánchez-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza-Madrigal*
- 14 **La disfunción endotelial en pacientes mexicanos**  
*Sandra Adriana Menchaca-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza Madrigal*
- 20 **Eficacia de la terapia nutricional especializada en pacientes sometidos a estrés metabólico moderado**  
*José Roberto Vargas-Rodríguez, Christian Starlight Franco-Trejo, Myrella Leticia Casas-Robles, Juan Ramón Pérez-García, Claudia Mimiaga-Hernández*
- 27 **Efecto de la hipoalbuminemia en la supervivencia de ancianos frágiles mayores de 75 años**  
*Jorge Luis Torres-Gutiérrez, Eréndira Itzel Rodríguez-Rangel, Sara Torres-Luna*
- 33 **Síndrome de desgaste en médicos residentes de un hospital privado**  
*Ricardo Secín-Diep, Federico L Rodríguez-Weber*
- 41 **Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal**  
*Jhon Alejandro Reyes-Gálvez, Noé Isaías Gracida-Mancilla, Diana Enríquez-Santos, Raúl Carrillo-Esper*
- 48 **Resultados del tratamiento de las úlceras venosas con un polímero polisacárido con óxido de cinc**  
*Jorge Cueto-García, Mario Adán Moreno-Eutimio, Thalía Ibáñez-González de la Vega, Ernesto Rodríguez-Ayala, José Moreno-Rodríguez*

### ORIGINAL ARTICLES

- 3 **Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients: clinical situation in a third level hospital in Puebla, Mexico**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, José Carlos Herrera-García, Javier Toledo-Estrada, Miguel Ángel Mendoza-Torres, Teresita Romero-Ogawa*
- 9 **Detection of diabetes mellitus in adolescents with overweight and obesity**  
*Emma Yazmín Mendoza-López, Verónica Zavala-Ibarra, Mariana Vanessa Sánchez-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza-Madrigal*
- 14 **Endothelial dysfunction in Mexican patients**  
*Sandra Adriana Menchaca-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza Madrigal*
- 20 **Efficacy of specialized nutritional therapy in patients submitted to moderate metabolic stress**  
*José Roberto Vargas-Rodríguez, Christian Starlight Franco-Trejo, Myrella Leticia Casas-Robles, Juan Ramón Pérez-García, Claudia Mimiaga-Hernández*
- 27 **Impact of hypoalbuminemia on survival of frail elderly over 75 years**  
*Jorge Luis Torres-Gutiérrez, Eréndira Itzel Rodríguez-Rangel, Sara Torres-Luna*
- 33 **Burnout in resident physicians from a private hospital**  
*Ricardo Secín-Diep, Federico L Rodríguez-Weber*
- 41 **Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis**  
*Jhon Alejandro Reyes-Gálvez, Noé Isaías Gracida-Mancilla, Diana Enríquez-Santos, Raúl Carrillo-Esper*
- 48 **Results of the treatment of chronic venous ulcers with a polymer polysaccharide with zinc oxide**  
*Jorge Cueto-García, Mario Adán Moreno-Eutimio, Thalía Ibáñez-González de la Vega, Ernesto Rodríguez-Ayala, José Moreno-Rodríguez*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 58 **Consenso de expertos en prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el adulto mayor y en casos especiales**  
*María Guadalupe Castro-Martínez, Gabriela Liceaga-Craviotto, Graciela Alexanderson-Rosas, Victoria*

### REVIEW ARTICLES

- 58 **Expert consensus on prevention, diagnosis and treatment of obesity in elderly and in special cases**  
*María Guadalupe Castro-Martínez, Gabriela Liceaga-Craviotto, Graciela Alexanderson-Rosas, Victoria Bolado-García, Carlos d'Hyver-Wiechers, Montse*



*Bolado-García, Carlos d'Hyver-Wiechers, Montserrat Durán-Salgado, Abel Fuentes-Venegas, Susana Guadalupe Galindo-Delfín, Jorge García-Méndez, Estefany Godínez-Corona, Pedro Gómez-Romero, Teresa Gutiérrez-Reza, Carlos Herrera-Madrigal, Rocío Licea-Granados, Laura Angélica Luckie, Mirella Márquez-Marín, Carlos Pliego-Reyes, Raúl Ramos-Rodríguez, Alberto Rubio-Guerra, Saúl Salinas-Orozco, Alfredo Servín-Caamaño, Germán Vargas-Ayala, Eduardo Morales-Andrade*

- 89 Valor predictivo de la dinámica de depuración de procalcitonina en población adulta con sepsis**  
*José Mauricio Cedillo-Fernández, Ricardo Palma-Carbajal, Brenda Gómez-Gómez, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene*
- 93 Cardiomiopatía secundaria al consumo de alcohol**  
*Esmirna Martha Vázquez-Ramírez, José Fidencio Mata-Vicente*
- 103 Actualidades en trombosis**  
*Luis Fernando García-Frade Ruiz, Lorena Cuellar-Gamboa*

### ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 115 Disciplina y autoridad: elementos en la formación de médicos especialistas profesionales**  
*Federico L Rodríguez-Weber*

### CASOS CLÍNICOS

- 118 Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido**  
*José Andrés Jiménez-Sánchez, Anabel Bailón-Becerra, Andrés Domínguez-Borgúa*
- 129 Gammopatía monoclonal de significado incierto asociada con neuropatía periférica**  
*Alba Edna Morales-Hernández, Leonora Valdez-Rojas, Daniel Ramón Hernández-Salcedo*
- 146 Hiperparatiroidismo primario normocalcémico**  
*José Andrés Jiménez-Sánchez, Víctor Francisco Izaguirre-Gutiérrez, M Alejandro Casillas-Becerril, Juan Arturo Aguirre-Domínguez, Miguel Cepeda-Jiménez*
- 152 Mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, Miguel Ángel Mendoza-Torres, Nora Fernández-Tamayo, Hermes de Jesús Martínez-Maya*

### RINCÓN DEL INTERNISTA

- 157 El viento de las horas**  
*Manuel Ramiro H*
- 157 Larga cabalgata desde las montañas del Líbano hasta las playas de Puerto Vallarta**  
*Manuel Ramiro H*
- 158 Temas Selectos de Medicina Interna 2015**  
*Manuel Ramiro H*

*rrat Durán-Salgado, Abel Fuentes-Venegas, Susana Guadalupe Galindo-Delfín, Jorge García-Méndez, Estefany Godínez-Corona, Pedro Gómez-Romero, Teresa Gutiérrez-Reza, Carlos Herrera-Madrigal, Rocío Licea-Granados, Laura Angélica Luckie, Mirella Márquez-Marín, Carlos Pliego-Reyes, Raúl Ramos-Rodríguez, Alberto Rubio-Guerra, Saúl Salinas-Orozco, Alfredo Servín-Caamaño, Germán Vargas-Ayala, Eduardo Morales-Andrade*

- 89 Predictive value of dynamic of procalcitonin depuration in adults with sepsis**  
*José Mauricio Cedillo-Fernández, Ricardo Palma-Carbajal, Brenda Gómez-Gómez, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene*
- 93 Cardiomyopathy secondary to alcohol consumption**  
*Esmirna Martha Vázquez-Ramírez, José Fidencio Mata-Vicente*
- 103 Thrombosis updating**  
*Luis Fernando García-Frade Ruiz, Lorena Cuellar-Gamboa*

### OPINION ARTICLE

- 115 Discipline and authority: elements in the formation of professional specialist physicians**  
*Federico L Rodríguez-Weber*

### CLINICAL CASES

- 118 Still's disease in the adult as cause of unknown origin fever**  
*José Andrés Jiménez-Sánchez, Anabel Bailón-Becerra, Andrés Domínguez-Borgúa*
- 129 Monoclonal gammopathy of undetermined significance related to peripheral neuropathy**  
*Alba Edna Morales-Hernández, Leonora Valdez-Rojas, Daniel Ramón Hernández-Salcedo*
- 146 Normocalcemic primary hyperparathyroidism**  
*José Andrés Jiménez-Sánchez, Víctor Francisco Izaguirre-Gutiérrez, M Alejandro Casillas-Becerril, Juan Arturo Aguirre-Domínguez, Miguel Cepeda-Jiménez*
- 152 23-year-old female patient with ataxia telangiectasia and metastatic clear cell hepatocellular carcinoma**  
*Alejandra Elizabeth Salazar-Marcelino, Miguel Ángel Mendoza-Torres, Nora Fernández-Tamayo, Hermes de Jesús Martínez-Maya*

### THE INTERNIST'S CORNER

- 157 El viento de las horas**  
*Manuel Ramiro H*
- 157 Larga cabalgata desde las montañas del Líbano hasta las playas de Puerto Vallarta**  
*Manuel Ramiro H*
- 158 Temas Selectos de Medicina Interna 2015**  
*Manuel Ramiro H*

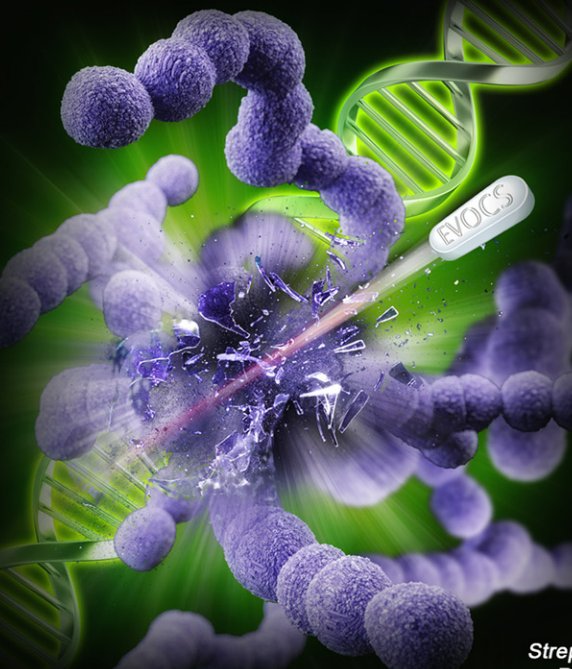
**EVOCS-III** © Levofloxacino Tabletas FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Levofloxacino hemihidrato equivalente a 500 y 750 mg de levofloxacino. Excipiente, c.b.p 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles al levofloxacino: Sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia/bacteriemia relacionada a las indicaciones anteriores, infecciones intraabdominales, infecciones no complicadas de las vías urinarias, prostatitis. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a levofloxacino, otros quinolonas o algún componente de este producto. Pacientes con epilepsia, con antecedentes de trastornos de los tendones relacionados con administración de fluoroquinolonas, en niños o adolescentes en fase de crecimiento. El uso de levofloxacino está contraindicado en el embarazo, la lactancia, en niños y adolescentes debido a que con base en los estudios realizados en animales no puede excluirse por completo el riesgo de daño al cartilago de crecimiento en el organismo en desarrollo. **PRECAUCIONES GENERALES:** Como con otros quinolonas deberá ser usado con extrema precaución en pacientes predispuestos a crisis convulsivas como pacientes con lesiones preexistentes del SNC tratamiento concomitante con fenbuten y antiinflamatorios no esteroideos similares o con fármacos que bajan el umbral de las crisis convulsivas como la teofilina. Diarrea sobre todo si es severa persistente y/o sanguinolenta durante o después del tratamiento con levofloxacino puede ser sintomática de colitis pseudomembranosa debida a Clostridium difficile. Si hay sospecha de colitis pseudomembranosa debe suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deben ser tratados con terapia antibiótica específica sin pérdida de tiempo (por ejemplo vancomicina oral metronidazol o teicoplanina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo. La tendinitis observada rara vez con quinolonas ocasionalmente lleva a la ruptura sobre todo del tendón de Aquiles. Este efecto adverso puede presentarse dentro de las 48 horas posteriores a haber iniciado el tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes que se levantan demasiado pronto o muy tarde de la cama, pueden sufrir de ruptura de un tendón puede verse incrementado por la administración simultánea de corticosteroides. Si hay sospecha de tendinitis el tratamiento con levofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento adecuado para el tendón afectado (por ejemplo inmovilización). En virtud de que levofloxacino se excreta sobre todo por los riñones la dosis deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la fotosensibilidad es muy rara con levofloxacino se recomienda que los pacientes no se expongan en forma innecesaria a la luz solar intensa o a rayos UV artificiales (lámparas solares salarium) con el fin de prevenir fotosensibilización. Como con otros antibióticos el uso de levofloxacino especialmente si es prolongado puede resultar en sobrecrecimiento de microorganismos insensibles. Es indispensable la valoración continua de la condición del paciente. Si se presenta sobreinfección durante el tratamiento deben tomarse las medidas apropiadas. Pacientes con defectos latentes o actuales de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar expuestos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con antibacterianos quinolonas por lo que levofloxacino deberá emplearse con precaución. Algunas reacciones adversas como vértigo somnolencia o trastornos visuales pueden afectar la capacidad de concentración y de reacción del paciente por lo que pueden representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia como al conducir algún vehículo u operar maquinaria. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** EVOCS-III© no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** EVOCS-III© es generalmente bien tolerado. En pruebas que involucraron 3865 pacientes, la incidencia de experiencias adversas relacionadas a levofloxacino fue de 6.2%, de la cual fue 2.3% menor que la experimentada con los agentes de comparación acumulados. Los eventos adversos más comunes (1%) considerados por los investigadores como probables o definitivamente relacionados al fármaco fueron: diarrea, náusea. Otros eventos adversos relacionados al fármaco observados en 0.3 a < 1% de la población en estudio fueron: flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio, mareo y vaginitis. Eventos adversos reportados adicionalmente por la experiencia mundial post-comercialización con levofloxacino incluyen: neumonitis alérgica, choque anafiláctico, reacción anafiláctica, distonía, EEG anormal, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, anemia hemolítica, falla orgánica multisistémica, palpitaciones, parestesias, prolongación del tiempo de protrombina, síndrome de Stevens-Johnson, ruptura de tendón, vasodilatación. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Medicamentos que contengan cationes divo trivalentes como sales de hierro o antiácidos a base de magnesio o aluminio no deben ingerirse dos horas antes o después de la administración de EVOCS-III© Tabletas. No se observó interacción con carbonato de calcio. La biodisponibilidad de EVOCS-III© Tabletas se reduce significativamente cuando se administra junto con succralato. Si el paciente debe recibir ambos fármacos es mejor administrar el succralato dos horas después de la administración de EVOCS-III© Tabletas. Puede presentarse una reducción pronunciada del umbral de crisis convulsivas cuando se administran quinolonas al mismo tiempo que teofilina antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes que disminuyen el umbral de las crisis. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente 13% más altas en presencia de fenbuten que cuando se administra solo. Debe tenerse cuidado cuando se coordina el levofloxacino con fármacos que afectan la secreción tubular renal como el probenecid y la cimetidina sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid y la cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación del levofloxacino. La depuración renal de levofloxacino es reducida por cimetidina (24%) y probenecid (34%) ya que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal del levofloxacino. Sin embargo a las dosis empleadas durante el estudio es muy poco probable que las diferencias estadísticamente significativas en la cinética tengan relevancia clínica. La vida media de ciclosporina aumenta 33% cuando se administró en forma concomitante con levofloxacino. Debido a que este aumento es clínicamente irrelevante no se requiere ajuste de la dosis de ciclosporina. Se ha reportado sangrado y/o aumentos en las pruebas de coagulación (TP/INR) lo cual puede ser grave en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo warfarina). Por lo tanto, deben monitorearse las pruebas de coagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. No hay una interacción clínicamente relevante con alimentos por lo que no hace falta tomar en cuenta este factor en la administración de EVOCS-III© Tabletas. La farmacocinética del levofloxacino no fue afectada en forma clínicamente importante cuando se administró junto con carbonato de calcio, dexajino, glibenclámido, ranitidina o warfarina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Levofloxacino en estudios en animales no mostró efectos sobre la fertilidad ni en la reproducción. No es teratogénico sin embargo se observó retraso en la maduración de los fetos como resultado de la toxicidad materna. Como con otros fluoroquinolonas levofloxacino produce ampollas y cavidades en el cartilago de animales sobre todo en animales jóvenes. Levofloxacino no induce mutación genética en células bacterianas y de mamíferos, sin embargo in vitro se observaron alteraciones cromosómicas en células de pulpa del hámster chio en un ensayo de aberración metabólica. En pruebas in vivo no mostró potencial genotóxico. Estudios en ratones después de la administración oral e intravenosa mostraron que levofloxacino es fatal para el feto a dosis muy elevadas. En un ensayo de fetomaternalidad levofloxacino no mostró potencial genotóxico y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis. Levofloxacino no es carcinogénico. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Via oral. La dosis usual de EVOCS-III© Tabletas en pacientes con función renal normal, es 500 mg cada 24 horas. Véase esquema de dosificación. EVOCS-III© Tabletas puede ser tomado sin alimentos. Los antiácidos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como succralato, cationes divalentes o trivalentes como hierro o multivitaminas conteniendo zinc deben ser tomados dentro de dos horas antes o después de la administración de levofloxacino. **ESQUEMA DE DOSIFICACION:** Pacientes con función renal normal. **ESQUEMA DE DOSIFICACION PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL:** Exacerbación de bronquitis crónica (500 mg c/24 horas durante 5-7 días); Neumonía adquirida en la comunidad (500 mg c/24 horas durante 7-14 días); Sinusitis (500 mg c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones de piel y tejidos blandos (500 mg c/24 horas durante 7-10 días); Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (750 mg c/24 horas durante 7-14 días); Prostatitis crónica bacteriana (500 mg c/24 horas durante 28 días); Pielonefritis aguda e ITU complicada (250 mg c/24 horas durante 10 días); ITU no complicada (250 mg c/24 horas durante 3 días); Osteomielitis (500 mg c/24 horas durante 6-12 semanas); Septicemia /Bacteriemia (500mg c/12 o c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones intraabdominales (500 mg c/24 horas durante 7-14 días). En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (Dep. Cr. = Depuración de creatinina, DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria, ITU = Infecciones del tracto urinario):** Infecciones respiratorias agudas / Infecciones de la Piel y Tejidos Blandos/ Osteomielitis/ Prostatitis crónica bacteriana: (con Dep. Cr. de 50 a 80 ml/min: no requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/24 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); (Hemodilísis: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); (D.P.C.A.: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos: (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: -dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 750 mg c/48 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 500 mg c/48 horas); (Hemodilísis: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 500 mg c/48 horas); (D.P.C.A.: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 500 mg c/48 horas); Pielonefritis aguda/ ITU: (Dep. Cr. > 20 ml/min: No requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 250 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); ITU no complicada: (No requiere ajuste de dosis). \* En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. **Pacientes con insuficiencia renal Dep. Cr. = Depuración de creatinina DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria ITU = Infecciones del tracto urinario MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de una sobredosis aguda y si la ingestión es reciente, el estómago debe ser vaciado. El paciente debe ser observado y se debe mantener una adecuada hidratación. Levofloxacino no es eficientemente removido por hemodiálisis o por diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES:** Caja con 7, 14 y 24 tabletas de 500 mg en envase de burbujas. (PVC/PVDC-Al) Caja con 3, 5 y 7 tabletas de 750 mg en envase de burbujas. (PVC/PVDC-Al) **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Conservarse a temperatura ambiente o no más de 30° C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años ni a mujeres en período de lactancia. Hecho en México, por: LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V. A. López Mateos 68 Cuajimalpa de Morelos C.P. 05000 México, D.F. Marca registrada Reg. No. 318M2008 SSA IV Clave IPP: JEAR-083300C0529/R/2008 BIBLIOGRAFIA: 1.- Madroñero Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela, Junio 2004. 2.- Monteverde A., Feldman Ch. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótica de primera línea en neumonía adquirida a la comunidad, posición en contra. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.º: 28-31. 2008. 3.- Castells, A. Vallano, D. Company, D. Rigau y J.M. Arnaou. Utilización hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona Rev Esp Quimioterap. Junio 2003; Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4.- Giglio M., M. Soldado, L. Partit, T. Lorena, Hervé E., Beatrix et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacino y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2000, vol.17, no.1, p.18-24. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083300203A5173



# En Infecciones respiratorias

# EVOCS III®

## levofloxacino



*Streptococcus Pneumoniae*

## Impida su evolución desde el DNA

- ▶ Una toma al día. <sup>1</sup>
- ▶ Alto índice de cumplimiento de tratamiento. <sup>1,2,3,4</sup>









## Juan Antonio Serafín Anaya. Semblanza póstuma

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):1-2.

### Juan Antonio Serafín Anaya. Posthumous biographical sketch.

Halabe-Cherem J

Evipress®

Ranisen®  
NEXUS®

El doctor Juan Antonio Serafín Anaya nació en Guadalajara, Jalisco. Los estudios de primaria, secundaria y preparatoria los realizó en la ciudad de Puebla. La carrera de Medicina la realizó de 1953 a 1958 en la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Los primeros dos años de la residencia de Medicina Interna los realizó en el Hospital Francisco Marina en Puebla y concluyó la especialidad de Medicina Interna en el Hospital Español en la Ciudad de México.

Posteriormente realizó un segundo posgrado en Gastroenterología en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, de la Secretaría de Salud.

Fue miembro fundador de la Asociación de Medicina Interna de México, hoy Colegio, donde ocupó varios puestos hasta llegar a ser presidente de esta institución en el periodo 1983-1984.

Durante su gestión en esa institución regularizó el acta constitutiva y el nombre de la asociación ante las autoridades de Relaciones Exteriores, trámites muy difíciles, lentos y complicados, además

de muy costosos. Asistió a todas las actividades académicas del Colegio de Medicina Interna (sesiones, cursos y congresos) y permaneció hasta los últimos días de su vida como parte de los miembros del cuerpo consultivo del colegio.

Varios años después apoyó la iniciativa de transformación de asociación en colegio y durante varios años presidió la comisión de honor del Colegio de Medicina Interna.

Ingresó a la *American College of Physicians* como asociado de esta corporación; ascendió a *Member* para culminar como *Fellow*.

Durante 34 años trabajó de forma ininterrumpida en el Instituto Mexicano del Seguro Social ocupando varios puestos administrativos, como jefatura de servicio, jefatura de división y subdirector médico. Siempre estuvo a favor de las necesidades de los pacientes y de los médicos. Recuerdo que durante su gestión como subdirector, cuando nos faltaba algún medicamento o insumo para atender a un paciente acudíamos con él y nosotros podíamos irnos tranquilamente a casa porque sabíamos que él conseguiría lo



## Senosiain®

que faltaba para la atención del paciente, aunque permaneciera varias horas después de su horario laboral en el hospital; incluso, cuando no lo conseguía en el instituto, el doctor Serafín, con su propio peculio, compraba lo faltante para atender al paciente.

Además de su extraordinaria labor administrativa dentro del Instituto, nunca dejó de acudir a las sesiones de Medicina interna o Gastroenterología dentro del hospital y, por supuesto, a las sesiones generales del mismo, a las que acudió incluso varios años después de jubilado y hasta unas semanas antes de su fallecimiento.

Son muchas las cualidades de este insigne hombre que dejaron huella en las diversas generaciones de médicos que fueron directa o indirectamente formados por él.

Tuvimos la oportunidad de conocer a su esposa e hijos y sabemos que fue un ejemplo para su familia. El doctor Juan Antonio Serafín Anaya continuará vivo en cada uno de los que lo conocimos, ya que fue un gran ejemplo de vida.

Descanse en paz nuestro querido amigo.

# Evipress®

Protección cardiovascular continua



En el manejo de la **hipertensión arterial**,  
**Evipress** le brinda la eficacia y tolerancia  
deseadas.

# Ketorolaco SUPRADOL®

## Suprime el dolor

Quando es apremiante  
suprimir el dolor...

**SUPRADOL®** Ketorolaco trometamina Tabletas, Tabletas sublinguales, inyectable, Gel. FORMA FARMACEUTICA Y FARMULA-  
CION: Cada tableta contiene: Ketorolaco trometamina 10 mg Excipiente csp 1 tableta. Cada tableta sublingual contiene:  
Ketorolaco trometamina 20 mg Excipiente csp 1 tableta. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg. Vialcubo csp 1 mL. Cada ampolla con solución inyectable contiene: Ketorolaco trometamina 60 mg. Vialcubo csp 2 mL. Cada jeringa prellenada contiene: Ketorolaco trometamina 30 mg Vialcubo csp 1 mL. Gel y 100 mg/ml gel con-  
tienen: Ketorolaco trometamina 2 g Excipiente csp 100 g. El Ketorolaco trometamina pertenece al grupo de fármacos anti-  
inflamatorios no esteroides. Su nombre químico es: ácido (+)-S-benzil-2, 3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato, 2-ciano-2-[hidroximetil]-3-propanolil. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgesia no narcótica. **SUPRADOL®** tabletas, tabletas sublinguales y solución inyectable está indicado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo. **SUPRADOL®** Gel, anal-  
gesia antiinflamatoria de aplicación tópica para el tratamiento de dolores musculares, articulares y post-traumáticos. Es eficaz en el tratamiento de traumatismos de tejidos blandos, como equimosis, torceduras, bursitis, tendinitis, epicondritis, sín-  
dros y estiramiento de articulaciones superficiales (dedos, rodilla, tobillo). **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensi-  
bilidad a ketorolaco, ácido acetilsalicílico u otros AINES. Antecedentes de úlcera, perforación o sangrado gastrointestinal. No debe ser utilizado en pacientes con síndrome de poliposis nasal, angioedema y broncoespasmo secundarios al uso de ácido acetil-  
salicílico, ni ante úlcera péptica activa. No se debe administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía. No se recomie-  
nda en analgesia obstétrica. No debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **PRECAUCIONES GENERALES:** Ketorolaco puede ser causa de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o perforación. Debido al efecto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas ketorolaco puede causar una reducción del flujo renal que comprometa la función renal, en particular en pacientes con daño renal preexistente. Se deberá tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad alérgica ya que se han reportado reacciones anafilácticas con la administración de ketorolaco. Asimismo se ha reportado la presentación de reacciones anafilácticas y anafilactoides en sujetos sin antecedentes de atopía. Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; aunque el tiempo del ácido acetilsalicílico la función plaquetaria vuelve a ser normal 24 a 48 horas después de suspender el tratamiento. Aunque no se ha demostrado interacción entre ketorolaco y heparina o warfarina, ketorolaco se deberá utilizar con precaución extrema en este caso y se deberá realizar seguimiento estrecho del paciente. El médico deberá tener presente el riesgo de hemorragia o hematoma postquirúrgico durante el uso de ketorolaco, así como de cualquier otro AINE. No se deberá administrar ketorolaco a pacientes que estén recibiendo otro AINE por el riesgo acumulativo de las reacciones colaterales características de estos fármacos. Ketorolaco se deberá administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial u otros padecimientos cardiovasculares, ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema con la administración de ketorolaco. Se deberá realizar ajuste de la dosis en pacientes >65 años, en sujetos con peso menor de 50 kg y en pacientes con elevación de creatinina sérica. En estos casos, la dosis total diaria no deberá exceder 60 mg. La capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede verse afectada en los individuos tratados con ketorolaco, debido a la presentación de somnolencia, mareo, vértigo, depresión e insomnio; por lo que se deberán extremar las precauciones cuando se realicen actividades que exijan atención. Ketorolaco puede potenciar la toxicidad asociada al tratamiento con metotrexato. Probenecid altera la farmacocinética de ketorolaco. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se recomendó su uso durante el embarazo, el trabajo de parto o el parto. Tampoco durante la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas o heridas abiertas. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La incidencia de eventos adversos asociados al uso de AINES disminuye de 50 a 10%, cuando se utilizan durante períodos cortos. Con el uso de ketorolaco, las reacciones secundarias son poco frecuentes: cefalea, náusea, sangrado gastrointestinal, sangrado rectal, fiebre, melena, náusea, dispepsia, dolor gastrointestinal, diarrea, constipación, hematuria, reacción de hipersensibilidad, infección hepática, edematosos, vómito, gastritis, erupción, edema, eritema, erupción, aumento de peso, rubor, púrpura, hemorragias, púrpura, somnolencia, mareo, cefalea, sudoración, boquera seca, náuseas, parosmia, pesadillas, insomnio, depresión, ansiedad, dolor de cabeza, insensibilidad para concentrarse, insomnio, estimulación, vértigo, disnea, asma incrementado en la frecuencia urinaria, angitis, hematuria, prurito, urticario, rash, anomalías del gusto y de la vista, irritación. Aunque raramente, también se han observado como reacciones adversas: insuficiencia renal aguda, dolor en el flexor con o sin hematuria y/o exzema, hiponatremia, hipercalemia, síndrome urémico hemolítico, relación urinaria, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo, hipotensión, rubor, rash, hepatitis, ictericia colestática, insuficiencia hepática, síndrome de Lylel, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, rash maculopapular, sangrado de herida postquirúrgica, trombocitopenia, epistaxis, convulsiones, sueños anormales, alucinaciones, hiperquinesia, pérdida de la audición auditiva, meningitis séptica y síntomas extrapiramidales. **SUPRADOL®** Gel se han reportado reacciones locales en el sitio de aplicación, como irritación, eritema, dermatitis, pero raramente de seriedad suficiente como para discontinuar el tratamiento. En pacientes susceptibles puede desencadenar reacciones de tipo alérgico, en caso de que ocurra erupción o irritación durante el tratamiento con **SUPRADOL®** Gel, éste deberá ser discontinuado. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** **SUPRADOL®** se une en gran medida a proteínas plasmáticas (99.2%) en relación directa con la concentración. No altera la fijación proteica de la digoxina. Los estudios in vitro indicaron que frente a concentraciones terapéuticas de salicilato (30 mg/mL), la fijación de ketorolaco se redujo un 2%. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, paracetamol, fenbutorol y talbutamol, no alteran la fijación proteica de ketorolaco. Como es un fármaco potente y se encuentra presente en bajas concentraciones en el plasma, no se esperaba que desplazara significativamente a otros fármacos fijados a las proteínas. En los estudios realizados en animales o en humanos no hay ninguna evidencia de que ketorolaco induzca o inhiba las enzimas hepáticas capaces de metabolizarlo o de metabolizar otros fármacos. En consecuencia, no se esperaba que **SUPRADOL®** altera la farmacocinética de otros medicamentos. Probenecid reduce la depuración de ketorolaco lo cual aumenta la concentración plasmática (triplica el área bajo la curva), así como la vida media (aproximadamente al doble). Asimismo, reduce la respuesta a furosemida en 20%. Ketorolaco induce una posible inhibición de la depuración renal de litio, lo que resulta en una elevación de la concentración plasmática de este y de su toxicidad potencial. Reduce la depuración de metotrexato, por lo que posiblemente aumente la toxicidad del mismo. La administración concomitante de **SUPRADOL®** e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal, particularmente en pacientes deplegados de volumen. Ketorolaco ha sido administrado concurrentemente con morfina o meperidina en varios estudios clínicos de dolor postquirúrgico, sin evidencia de interacciones adversas. Una dieta alta en grasas disminuye la velocidad pero no el grado de absorción de ketorolaco oral. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARINGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios clínicos realizados hasta el momento, **SUPRADOL®** no ha mostrado potencial teratogénico, carcinogénico o mutagénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral, sublingual, IV o i.M. **Adultos:** 10 mg cada 4 a 6 horas, para un máximo de 40 mg en 24 horas. En caso de transición de la vía IM a la oral, la dosis oral no debe exceder 40 mg en 24 horas (6 120 mg al día dosis total). **Uso I.M.:** 30 a 60 mg iniciales, seguidos de 10 a 30 mg cada 6 horas para un total de 150 mg el primer día y posteriormente 120 mg al día por un máximo de 5 días. **Uso I.V.:** 30 mg administrados en un lapso de 15 segundos, seguidos de la aplicación de 10 a 30 mg cada 6 horas, durante un máximo de 5 días, sin rebasar los dosis máximas de 120 mg al día. **Infiltración:** Iniciar con un bolo de 30 mg I.V. en un mínimo de 15 segundos y posteriormente seguir con una infiltración continua con una velocidad máxima de 5 mg/hora. (Es compatible con las soluciones parenterales convencionales). El tratamiento parenteral no deberá exceder de 5 días, sin sobrepasar la dosis parenteral máxima de 120 mg al día. Sublingual se administra colocando la tableta debajo de la lengua, hasta su disolución completa. No se debe ingerir la tableta completa. En adultos y mayores de 16 años con más de 50 kg: 1 tableta (30 mg) al inicio, pudiéndose repetir la dosis cada 6 horas sin exceder de 4 tabletas (120 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días como máximo. **Adultos > 65 años o con peso corporal menor de 50 kg o con insuficiencia renal:** 1/2 tableta (15 mg) cada 6 horas sin exceder de 2 tabletas (60 mg) en 24 horas, durante 2 a 5 días máximo. **Gel:** Aplicar 3-4 veces al día sobre el área afectada, frotando suavemente hasta que **SUPRADOL®** Gel se absorba completamente. **SUPRADOL®** Gel puede utilizarse concomitantemente con otras presentaciones de **SUPRADOL®**. **Niños:** Las dosis recomendadas y las indicaciones para el uso de **SUPRADOL®** Gel en niños aún no han sido establecidas. **Dosificación por razón necesaria:** **SUPRADOL®** puede administrarse en un esquema de acuerdo a la necesidad del paciente dependiendo de la severidad y tipo del dolor, para esto, se requiere una dosis inicial de 30 a 60 mg y posteriormente se ajustará la dosis y/o el horario; sin sobrepasar la dosis máxima diaria (150 mg por el 1er día y 120 mg los días subsiguientes). Si posterior a la dosis inicial recomendada anteriormente se presenta el dolor antes de las 6 horas podrá incrementarse el 50% de la dosis previamente administrada; si por el contrario, el paciente aún refiere analgesia a las 6 horas podrá disminuirse en un 50% la dosis anteriormente administrada. **Esquema de transición de la vía parenteral a la vía oral:** **Adultos:** El día del cambio a la vía oral la dosis no debe exceder 120 mg/día, incluyendo la dosis máxima oral de ese mismo día (40 mg); las dosis orales de los días posteriores no deberán exceder la dosis máxima diaria (40 mg). **Niños:** para niños mayores de 3 años, se recomienda una dosis I.M. o I.V. de 0.75 mg/kg cada 6 horas hasta una dosis máxima diaria de 60 mg. Debe regularse la dosis de acuerdo a la respuesta. La administración parenteral no debe exceder de dos días. **Infiltración intravenosa en niños:** 0.17 mg/kg/h, sin exceder la dosis máxima recomendada. **SOBREDOSIFICACION INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJOS (Antídotos):** Dosis diarias de 360 mg administradas durante 5 días consecutivos, causan dolor abdominal y úlcera péptica que cura después de discontinuarse el tratamiento. Dosis únicas de 200 mg administrados por vía oral a voluntarios sanos, no produjeron efectos adversos aparentes. Se ha reportado acidosis metabólica después de la sobredosis intencional. La diálisis peritoneal o hemodialisis no depuran significativamente al ketorolaco. **PRESENTACIONES:** Caja con 10 tabletas de 10 mg, Caja con 3 ampollas de 30 mg/1 mL, Caja con 3 ampollas de 60 mg/2 mL, Caja con 1 y 3 jeringas prellenadas de 30 mg/1 mL (P/PK), Caja con 4 tabletas sublinguales de 30 mg de ketorolaco trometamina en envase de burbujas, Caja con tubo de 30g. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. **Literatura exclusiva para médicos.** No se administre en el embarazo, durante el parto y la lactancia. **SUPRADOL®** Gel no debe administrarse en niños menores de 12 años. **Tabletas, tabletas sublinguales e inyectable** no se administran a menores de 16 años. **LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V.** Etica Farmaceutica desde 1930. A. Lopez Mateos Núm. 68 Cuajimalpa 05300 México, D.F. Reg. 026192, 036192, 0962000 y 250199 SSA, IV No. de Entrodo: 033010130105. No de entrodo SSA: H3300202C3615

...Cambie la expresión  
de su paciente



**LIOMONT**  
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



**EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE**



## Prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Herrera-García CJ<sup>2</sup>, Toledo-Estrada J<sup>2</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>3</sup>, Romero-Ogawa T<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el síndrome hepatopulmonar es una de las manifestaciones extrahepáticas menos frecuentes de la insuficiencia hepática. Tiene incidencia de 13 a 47%, con supervivencia de 40% a 2.5 años.

**OBJETIVO:** describir la prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes mexicanos con cirrosis, así como sus características clínicas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio descriptivo, observacional, longitudinal y ambielectivo, que incluyó pacientes de la Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis en vigilancia clínica. Se consideró diagnóstico de síndrome hepatopulmonar en presencia de gradiente alvéolo/arterial de más de 15 mmHg y dilatación vascular evaluada mediante ecocardiografía de contraste y pruebas de función respiratoria por el Departamento de Neumología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla, en el periodo de marzo a agosto de 2014.

**RESULTADOS:** se incluyeron 94 pacientes. Se determinó síndrome hepatopulmonar en 4 de 94 pacientes. La causa asociada más prevalente fue la enfermedad hepática no alcohólica en 35%, asociada con alcohol en 24%, viral en 16% y otras causas en 25%. Los síntomas más frecuentes asociados con síndrome hepatopulmonar fueron: disnea, dolor torácico y tos crónica. Todos los pacientes con síndrome hepatopulmonar tenían hipoxemia en diferentes grados. La severidad de la enfermedad catalogada por Child-Pugh no determinó la aparición de los síntomas.

**CONCLUSIÓN:** el síndrome hepatopulmonar afecta a 4% de los pacientes con cirrosis, quienes tienen hipoxemia y elevación del gradiente alvéolo-arterial. La severidad de la enfermedad hepática no determina la aparición de la enfermedad. Su detección oportuna disminuye la mortalidad de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome hepatopulmonar, cirrosis, diagnóstico.



<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Neumología. Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>3</sup> Clínica de Hígado. UMAE Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla.

<sup>4</sup> Departamento de Posgrado de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Recibido: 11 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar Marcelino  
Departamento de Medicina Interna, ISSSTEP,  
Puebla  
Av. Venustiano Carranza 810  
72550 Puebla, México  
samsara20\_12@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Salazar-Marcelino AE, Herrera-García JC, Toledo-Estrada J, Mendoza-Torres MA, Romero-Ogawa T. Prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):3-8.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):3-8.

**Senosiain®**

## Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients: clinical situation in a third level hospital in Puebla, Mexico.

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Herrera-García CJ<sup>2</sup>, Toledo-Estrada J<sup>2</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>3</sup>, Romero-Ogawa T<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hepatopulmonary syndrome is one of the least frequent extrahepatic manifestations of hepatic failure. Its incidence is of 13% to 47%, with survival of 40% to 2.5 years.

**OBJECTIVE:** To describe the prevalence of hepatopulmonary syndrome in Mexican patients with cirrhosis, as well as its clinical characteristics.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive, observational, longitudinal and ambilective study was done including patients from Liver Clinic, with diagnosis of cirrhosis in clinical surveillance. The diagnosis of hepatopulmonary syndrome was considered in presence of alveolar/arterial gradient > 15 mmHg and vascular dilatation assessed by contrast echocardiography and tests of respiratory function by the Neumology Department of Specialties Hospital 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla, Mexico, from March to August 2014.

**RESULTS:** Ninety-four patients were included. It was determined hepatopulmonary syndrome in 4/94 patients. The most prevalent cause was non-alcoholic hepatic disease in 35%, alcohol-related in 24%, viral in 16% and other causes in 25%. The most frequent symptoms associated with hepatopulmonary syndrome were: dyspnea, thoracic pain and chronic cough. All patients with hepatopulmonary syndrome had hypoxemia in different degrees. Severity of disease catalogued by Child-Pugh did not determine the appearance of symptoms.

**CONCLUSIONS:** Hepatopulmonary syndrome affects 4% of cirrhotic patients, who had hypoxemia and elevation of the alveolar/arterial gradient. Severity of hepatic disease does not determine the appearance of the disease. Its opportune detection reduces mortality of patients.

**KEYWORDS:** hepatopulmonary syndrome; cirrhosis; diagnosis

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Neumología. Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>3</sup> Clínica de Hígado. UMAE Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla.

<sup>4</sup> Departamento de Posgrado de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

### Correspondence

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar Marcelino  
Departamento de Medicina Interna,  
ISSSTEP, Puebla  
Av. Venustiano Carranza 810  
72550 Puebla, México  
samsara20\_12@hotmail.com

### ANTECEDENTES

El síndrome hepatopulmonar se define como la tríada clínica de la enfermedad hepática;

es decir, cirrosis, hipertensión portal o ambas, desoxigenación arterial y dilataciones vasculares intrapulmonares.<sup>1-4</sup> Este síndrome con frecuencia se subdiagnostica, debido a que la mayoría



**Evipress**

**Ranisen**

**NEXUS**

de los pacientes afectados son asintomáticos o tienen síntomas insidiosos hasta padecer disnea y fatiga rápidamente progresiva. La prevalencia actualmente descrita es de 11 a 32% de los pacientes con enfermedad hepática crónica, principalmente los pacientes cirróticos.<sup>5-8</sup> Los datos clínicos relacionados con la disfunción pulmonar son: disnea, platipnea, ortodeoxia, hipocratismo digital y cianosis. La ortodeoxia y la platipnea, aunque no son patognomónicas del síndrome, se manifiestan, incluso, en 90% de los pacientes.<sup>9</sup> La ortodeoxia se define como la desaturación arterial más de 10% basal con el paciente de pie y en decúbito. La platipnea es la disnea que se manifiesta cuando el paciente se incorpora y desaparece cuando el paciente adopta la posición sedente o decúbito supino. Los pacientes manifiestan hipoxemia secundaria asociada con hipocapnia y aumento del gradiente alvéolo-arterial, que es marcador temprano de la enfermedad.<sup>10-14</sup> Además, el síndrome hepatopulmonar también se relaciona con enfermedad grave con puntuación de Child-Pugh (CP) alta y por el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD).<sup>15-18</sup> El curso natural del síndrome hepatopulmonar es progresivo<sup>19-22</sup> y se asocia con menor supervivencia en los pacientes en espera de un trasplante hepático.<sup>23,24</sup> La mortalidad en los pacientes con síndrome hepatopulmonar se debe principalmente a la enfermedad hepática asociada, más que a la escasa función pulmonar.<sup>25</sup>

El síndrome hepatopulmonar es un marcador de mal pronóstico en los pacientes con daño hepático; una vez que el paciente deja de responder al oxígeno suplementario se observa un rápido deterioro de la función pulmonar que puede llevar a un desenlace a corto plazo de dos meses.<sup>26</sup>

El síndrome hepatopulmonar es determinante entre la enfermedad hepática y la vasodilatación pulmonar con trastorno final en la oxigenación

arterial con aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno.<sup>27</sup> Para corroborar el diagnóstico nos ayudamos del estudio de contraste por ecocardiografía, que es el método más sensible en la detección de dilataciones vasculares intrapulmonares. Se realiza mediante una inyección intravenosa de material de contraste, por lo general solución salina agitada, formando una corriente de microburbujas de 60 a 150 mm de diámetro. En condiciones normales el contraste opacifica únicamente a las cavidades derechas porque el contraste se filtra por el lecho vascular pulmonar; sin embargo, cuando esto sucede en el lado izquierdo del corazón se debe a que existe una derivación cardiaca de derecha a izquierda, generalmente aparece en el lado izquierdo a los tres latidos cardiacos tras la inyección de contraste.<sup>28</sup>

El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de síndrome hepatopulmonar en un grupo de pacientes con cirrosis.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y ambilectivo. Se estudiaron todos los pacientes con cirrosis de la Clínica de Hígado en la consulta externa de Neumología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo, Puebla, que cumplieran los criterios para diagnóstico probable de síndrome hepatopulmonar, del 3 de marzo al 29 de agosto de 2014.

*Criterios de inclusión:* pacientes de la Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis, independientemente de la causa y género, de 18 a 85 años de edad, que cumplieran con valoración por lo menos de una consulta en Neumología, tuvieran síntomas relacionados y firmaran el consentimiento informado.

*Criterios de exclusión:* pacientes con enfermedad hepática inestable o descompensada, sin expe-



## Senosiain®

diente clínico, con enfermedad descompensada en la unidad de terapia intensiva, que no firmaran el consentimiento informado y que no asistieran a la consulta externa de Neumología.

### Metodología

Se reunieron los pacientes de la Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis que tenían síntomas sugerentes de síndrome hepatopulmonar, como disnea, ortodeoxia, disminución de la presión parcial de oxígeno por gasometría arterial ( $\text{PaO}_2$ ) y espirometría anormal. Posteriormente se enviaron a estudio de confirmación con un ecocardiograma transtorácico con contraste.

Se determinaron edad, género, causa de la cirrosis y gravedad mediante la clasificación de Child-Pugh, hipoxemia por gasometría arterial, cálculo de gradiente alvéolo-arterial y espirometría simple. El consentimiento informado se obtuvo de los pacientes y el protocolo de estudio lo aprobó el Comité de Ética del Hospital.

### Procedimientos

*Análisis arterial de gases en sangre.* Con el paciente sentado se obtuvo una muestra de sangre por punción percutánea de la arteria radial. El pH arterial,  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  se midieron utilizando electrodos estándar (modelo Cobas B 221, Marca Roche).

El gradiente de oxígeno alveolar-arterial ( $\text{AaO}_2$ ) se determinó de acuerdo con la ecuación del gas alveolar.

La hipoxemia y el  $\text{AaO}_2$  anormales se consideraron en la presencia de  $\text{PO}_2$  de menos de 60 mmHg y  $\text{AaO}_2$  de más de 15 mmHg.

*Pruebas de función pulmonar.* Las pruebas de función pulmonar estándar se realizaron en todos los pacientes por medio de espirómetro (Easy One Spirometer TM Volks frontline GK

2013), con el fin de evaluar la capacidad vital funcional (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo ( $\text{FEV}_1$ ), el flujo espiratorio máximo y el índice  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ .

*Ecocardiografía transtorácica con contraste.* La dilatación vascular pulmonar se determinó indirectamente mediante una evaluación cualitativa de derecha a izquierda de maniobras utilizando 20 mL de solución salina a 0.9% agitada, que se inyectó en una línea intravenosa periférica e identificación de 60 a 90 micras microburbujas en la izquierda; se consideró evidencia de dilataciones vasculares intrapulmonares y gammagrafía tecnecio de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina. En orden para cuantificar el grado de dilataciones vasculares intrapulmonares, todos los pacientes con EC positivo.

El diagnóstico de síndrome hepatopulmonar se consideró en presencia de  $\text{AaO}_2$  anormal y con dilatación vascular evaluada con tecnecio en ecocardiografía CE.

La gravedad del síndrome hepatopulmonar se determinó con base en la oxigenación: leve (mayor de 60 mmHg), moderado (menor de 60 y mayor o igual a 50 mmHg) y grave (menor de 50 mmHg).

### Análisis estadístico

Se compararon las diferencias entre grupos de pacientes utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de  $\chi^2$  o la prueba de Fisher de probabilidad exacta, según fuera apropiado. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. Se realizaron todos los análisis estadísticos con el programa NOPANDEV.

## RESULTADOS

Se estudiaron 94 pacientes en un periodo de seis meses (42 varones y 52 mujeres) con diagnóstico



de cirrosis. La causa fue: alcohólica (24.5%, n=23), viral (16%, n=15), esteatohepatitis no alcohólica (35%, n=33), cirrosis biliar primaria (9.5%, n=9), causa mixta (4.5%, n=4), criptogénica (8.5%, n=8) y asociada con medicamentos (2.1%, n=2). Con base en la clasificación de Child-Pugh, 39.5% (n=37) pertenecían a la A, 26.5% (n=25) a la B y 34% (n=32) a la C (p=0.298, no estadísticamente significativa). Cuadro 1

En relación con las comorbilidades, 22.5% (n=21) tenía diabetes mellitus tipo 2, 6.5% (n=6) hipertensión arterial sistémica, 19% (n=18) ambas y 52% (n=49) no tenía comorbilidades (Cuadro 2)

De todos los pacientes, tras dos revisiones por la Clínica de Neumología se determinó que 18% (17 pacientes) tenía síntomas sugerentes de síndrome hepatopulmonar. De acuerdo con ello, se determinaron las siguientes variables: 29.5%

(n=5) eran del género masculino, con promedio de edad de 64 años, y 70.5% (n=12) eran del género femenino con promedio de edad de 62.5 años, p=0.371.

De los 17 pacientes con síntomas sugerentes de síndrome hepatopulmonar, en 23.5% (n=4) se documentó el síndrome hepatopulmonar por ecocardiografía transtorácica con contraste, mientras que 76.5% (n=13) tuvieron ecocardiograma negativo. El 41% (n=7) tuvo disnea, 12% (n=2) tuvo platipnea y 6% (n=1) manifestó ortodeoxia. Los hallazgos radiológicos fueron: normal en 41% (n=7), patrón reticular en 29.5% (n=5) y aumento de la vasculatura pulmonar en 29.5% (n=5). Los resultados de las pruebas pulmonares fueron: espirometría normal en 59% (n=10), patrón restrictivo en 17% (n=3), patrón obstructivo en 17% (n=3) y patrón mixto en 7% (n=1). La hipoxemia se observó en 23% (n=4), dos pacientes con grado leve, un paciente con grado moderado y un paciente con grado grave; todos los pacientes con hipoxemia tuvieron elevación del gradiente alvéolo-arterial (Cuadro 2). Ningún paciente se sometió a trasplante de hígado durante la hospitalización debido a las políticas de asignación del Instituto.

**Cuadro 1.** Severidad de la cirrosis

	Ecocardiograma contrastado	Sin eco contrastado	Total
Child A	6	31	37
Child B	7	18	25
Child C	4	28	32
	17	77	94
			p=0.298

**Cuadro 2.** Relación de comorbilidades

Comorbilidad	Ecocardiograma contrastado	Sin eco contrastado	Total
Diabetes mellitus 2	3	18	21
Hipertensión arterial	3	3	6
Ambas	5	13	18
Ninguno	6	43	49
	17	77	94
			p=0.046

## DISCUSIÓN

La prevalencia de síndrome hepatopulmonar es de 4% en la población con cirrosis y representa 23.5% entre los pacientes con síntomas sugerentes del síndrome, pero con ecocardiograma de contraste negativo. Los pacientes no mostraron diferencia significativa por clasificación de Child-Pugh, por lo que la gravedad de la enfermedad no determina el síndrome en el paciente. La causa de la cirrosis aún es esteatohepatitis no alcohólica y por consumo de alcohol. La hipoxemia y la elevación del gradiente alvéolo-arterial se documentaron en todos los pacientes con síndrome hepatopulmonar. El patrón radiológico y las pruebas de función pulmonar no determinan el síndrome.

## Senosiain®

### CONCLUSIÓN

Los pacientes con cirrosis e hipoxemia son altamente sospechosos de padecer síndrome hepatopulmonar asociado con síntomas cardinales de la enfermedad, quienes posteriormente muestran deterioro progresivo y desenlace a corto plazo. El diagnóstico de síndrome hepatopulmonar es complejo y requiere revisiones sistemáticas de los pacientes con deterioro de su calidad de vida o descompensaciones. La gravedad según la clasificación de Child-Pugh no es determinante de la aparición del síndrome.

### REFERENCIAS

- Hemprich U, et al. Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:133-138.
- Martínez. Síndrome hepatopulmonar. *An Med (Mex)* 2006;51:124-133.
- Zagolín M, Medel JN, Valera J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* 2008;24:291-303.
- Shijo M, Sasaki H, Sakata H, Kusuhara H, et al. Reversibility of hepatopulmonary syndrome evidenced by serial pulmonary perfusion scan. *Gastroenterol Jpn* 1993;25:126-131.
- Zagolín B. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Respir* 2008;24:291-303.
- World Gastroenterology Organisation, 2012.
- Buey. Cirrosis hepática. *Medicine* 2012;11:625-633.
- Swanson K, Wiesner R, Krowka M. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.
- Zhang Z, Qing Ch. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* August 2010;9:355-360.
- Zhang. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:539-549.
- Carrillo. Síndrome hepatopulmonar. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44.
- Rodríguez A. Liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-2387.
- Monsel A, Mal H, Brisson H, Luo R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to liver transplantation for acute respiratory distress syndrome induced life-threatening hypoxaemia aggravated by hepatopulmonary syndrome. *Critical Care* 2011;15:1-6.
- Muñoz S, Bardi A, Sapunar J, Antolini M. Síndrome hepatopulmonar. *Revista HCUCh* 2006;17:229-237.
- Shijo H, Nakayama K, Sasaki H, Ueki T, et al. Reversibility of pulmonary telangiectasia in liver cirrhosis evidenced by serial dynamic pulmonary perfusion imaging. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 909-911.
- Herve P, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:141-159.
- Schenk P, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-859.
- Rodríguez-Roisin R y col. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
- Varghese J, et al. Hepatopulmonary syndrome-past to present. *Ann Hepatol* 2007;6:135-142.
- Uribe M, et al. Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico. *Gac Méd Méx* 2012;148:153-161.
- Fallon MB, et al. The lung in liver disease: old problem, new concepts. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:250-262.
- Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175.
- Shafiq M, Khan AA, Alam A, Butt AK, et al. Frequency of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:278-281.
- Porres-Aguilar M. Complicaciones pulmonares vasculares en hipertensión portal y enfermedad hepática: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Méx* 2013;78:35-44.
- Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-1052.
- El Makarem EA, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictors in Egyptian cirrhotic patients. *Trop Gastroenterol* 2011;32:25-30.
- Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1070-1080.
- Roberts DN, Arguedas MR, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007;13:206-214.



## Detección de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad

Mendoza-López EY<sup>1</sup>, Zavala-Ibarra V<sup>2</sup>, Sánchez-González MV<sup>2</sup>, López-Correa SM<sup>1</sup>, Carranza-Madrigal J<sup>1</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la diabetes mellitus es un problema de salud pública nacional y cada vez se manifiesta a edades más tempranas. Uno de los factores predisponentes es la obesidad; sin embargo, en nuestro medio existen muy pocos datos acerca de la prevalencia de diabetes en adolescentes con sobrepeso y obesidad.

**OBJETIVO:** determinar la prevalencia de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio prospectivo efectuado en adolescentes entre 12 y 16 años de edad, con sobrepeso u obesidad, de tres escuelas secundarias de Michoacán. Se registraron peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial, perímetro de cintura y hemoglobina glucosilada (HbA1c) capilar mediante un dispositivo DCA Vantage de Siemens; además, glucemia en ayuno y posprandial.

**RESULTADOS:** se incluyeron 93 adolescentes, de los que se encontraron 71 con HbA1c <5.7% (sanos), 18 con HbA1c entre 5.7 y 6.5% (prediabéticos) de los que 14 eran mujeres, y 4 con HbA1c > 6.5% (diabéticos), 3 de ellos mujeres. La única diferencia significativa entre los tres grupos fueron concentraciones mayores de glucosa posprandial en los prediabéticos y los diabéticos respecto a los controles.

**CONCLUSIONES:** aunque es un estudio de escrutinio, la frecuencia de diabetes mellitus entre adolescentes con sobrepeso u obesidad fue de 4% y de prediabetes de 19.5%, lo que representa casi una cuarta parte de adolescentes con alteraciones del metabolismo de la glucosa.

**PALABRAS CLAVE:** adolescente; diabetes mellitus; hemoglobina glucosilada; obesidad; sobrepeso.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):9-13.

## Detection of diabetes mellitus in adolescents with overweight and obesity.

Mendoza-López EY<sup>1</sup>, Zavala-Ibarra V<sup>2</sup>, Sánchez-González MV<sup>2</sup>, López-Correa SM<sup>1</sup>, Carranza-Madrigal J<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Diabetes mellitus (DM) is a national public health problem, and increasingly appears at earlier ages. One of the predispos-



<sup>1</sup> Escuela de Enfermería y Salud Pública.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Recibido: 12 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. Jaime Carranza Madrigal  
Av. Ventura Puente 455-B  
58260 Morelia, Michoacán, México  
jcmavocat@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Mendoza-López EY, Zavala-Ibarra V, Sánchez-González MV, López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. Detección de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):9-13.

ing factors for this is obesity; however, in our environment there are few data on the prevalence of diabetes in overweight and obese adolescents.

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of diabetes in overweight and obese adolescents.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective study was conducted on adolescents between 12 and 16 years of age, overweight or obese in 3 secondary schools of Michoacán, Mexico. There were registered weight, height, body mass index (BMI), blood pressure (BP), waist circumference and capillary glycosylated hemoglobin (HbA1c) by a device DCA Vantage Siemens, also fasting blood glucose and postprandial.

**RESULTS:** There were included 93 subjects, from whom 71 had HbA1c <5.7% (control), 18 with HbA1c between 5.7 and 6.5% (pre-diabetic), of which 14 were women, and 4 with HbA1c >6.5% (diabetes), 3 women and one man. The only significant difference between the three groups was higher postprandial blood glucose levels in diabetics and pre-diabetics compared with controls.

**CONCLUSIONS:** Although this is a screening study, the frequency of diabetes mellitus among overweight and obese adolescents was 4% and 19.5% with prediabetes, which represents that almost a quarter of these adolescents have impaired glucose metabolism.

**KEYWORDS:** adolescent; diabetes mellitus; glyated hemoglobin; obesity; overweight

**Senosiain®**

<sup>1</sup> Escuela de Enfermería y Salud Pública.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas  
Dr. Ignacio Chávez.  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

**Correspondence**

Dr. Jaime Carranza Madrigal  
Av. Ventura Puente 455-B  
58260 Morelia, Michoacán, México  
jcmavocat@yahoo.com.mx

**ANTECEDENTES**

El sobrepeso y la obesidad son los principales factores de riesgo de diabetes mellitus en adolescentes; sin embargo, en Michoacán existen muy pocos datos acerca de la frecuencia de este problema, aun cuando se sabe que el estado es uno de los primeros lugares en frecuencia nacional de obesidad.<sup>1</sup> El objetivo de este artículo es dar a conocer la prevalencia de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso u obesidad.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio prospectivo efectuado en tres escuelas secundarias de la ciudad de Morelia, Michoacán, tomando como referencia adolescentes previa-

mente detectados por el departamento médico de las escuelas participantes por tener sobrepeso y obesidad. Se tomaron las medidas antropométricas de los pacientes para evitar sesgos de selección y comprobar que se cumpliera con las características requeridas. En posición sedente de los sujetos se tomó la presión arterial en tres ocasiones y se obtuvo un resultado promediando las últimas dos tomas; se midió el perímetro abdominal, el peso y la talla para posteriormente obtener el índice de masa corporal (IMC); se tomó una muestra de sangre capilar para determinar la glucosa en ayuno y posprandial, además de obtener la HbA1c, para conocer el resultado de glucosa; el glucómetro utilizado fue un equipo Contour de la casa Bayer; la HbA1c se midió con un dispositivo DCA Vantage de Siemens. Se consideraron sanos los sujetos con

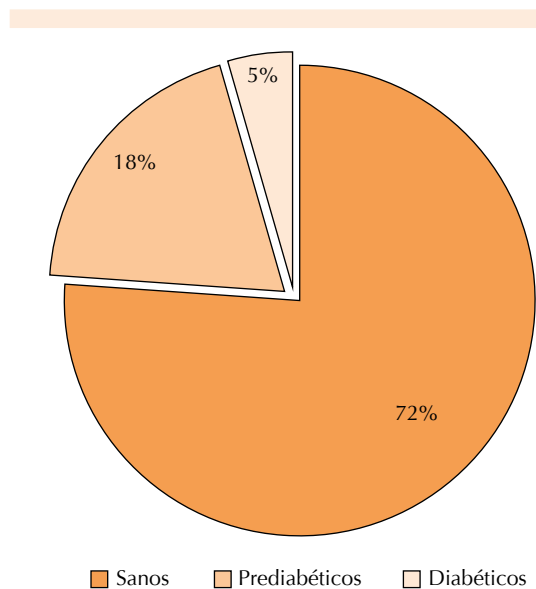
valor de HbA1c menor de 5.7%, prediabéticos aquéllos entre 5.7 y 6.4% y diabéticos los que resultaron con valores iguales o mayores a 6.5% de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).<sup>2</sup>

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestran las características de los sujetos, divididos en: sanos, prediabéticos y diabéticos; no hubo diferencias significativas entre los valores de los tres grupos, excepto la glucosa posprandial y HbA1c de los sujetos sanos y los diabéticos.

En la Figura 1 se muestra la cantidad y el porcentaje de sujetos diabéticos, prediabéticos y sanos; se observa que 71 sujetos (76%) resultaron con valores normales de HbA1c, 18 (20%) con valores de prediabetes y 4 (4%) con valores francos de diabetes.

En el Cuadro 2 se ilustra el coeficiente de correlación entre la HbA1c y las variables medidas; en general, las correlaciones fueron débiles y la única asociación significativa fue con la glucosa posprandial.



**Figura 1.** Proporción de adolescentes sanos, prediabéticos y diabéticos de acuerdo con el porcentaje de HbA1c.

## DISCUSIÓN

La obesidad en niños está implicada como un factor de riesgo de diabetes, la sensibilidad a la insulina en adolescentes se correlaciona in-

**Cuadro 1.** Características de la población estudiada

	Sanos	Prediabéticos	Diabéticos
Hombre/mujer	34/37	4/14	1/3
Edad (años)	13.1±1.08	13.5±1.09	13.5±0.57
Peso (kg)	78.9±14.7	79.6±18.4	74.2±12
Talla (m)	1.62±0.08	1.63±0.09	1.5±0.05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.1±4.3	29.1±4.7	29.3±3.1
Cintura (cm)	96.4±9.9	97±12.7	95.7±10.2
Antecedentes de diabetes mellitus Sí/No	52/19	12/6*	3/1
Presión arterial sistólica (mmHg)	120.5±9.5	120.5±9.5	121.87±14.48
Presión arterial diastólica (mmHg)	70±8.3	70±8.3	68.8±8.7
Frecuencia cardiaca	83.9±1.5	83.9±12.5	90.7±12.5
Glucosa en ayuno	83.8±10.6	83.6±7.5	83
Glucosa posprandial	100.8±18.2	80±9.4	207.5±43.5**
HbA1c	5.3±0.23	5.8±0.1*	8±2.3**

\* p menor de 0.05 vs sanos.

\*\* p menor de 0.05 vs prediabéticos.

## Senosiain®

**Cuadro 2.** Coeficientes de correlación entre la HbA1c y las variables medidas en niños y adolescentes

Variable	r
Edad	0.17
Peso	0.06
Talla	-0.004
Índice de masa corporal	0.07
Cintura	0.15
Presión arterial sistólica	0.14
Presión arterial diastólica	0.085
Frecuencia cardiaca	0.16
Glucosa en ayuno	-0.05
Glucosa posprandial	0.85*

\* p menor de 0.05.

versamente con el índice de masa corporal; los factores de riesgo más importantes reportados en los adolescentes prediabéticos y diabéticos son la genética, el sedentarismo, malos hábitos alimentarios, la resistencia a la insulina y la obesidad, que constituye el elemento que con más frecuencia se asocia con el incremento de la frecuencia de diabetes en los jóvenes.<sup>3</sup>

Llama la atención que los resultados de la glucosa posprandial y, en menor grado, los de la circunferencia de cintura, la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca se correlacionan de manera más intensa con la HbA1c entre los adolescentes, lo que sugiere que en este grupo de edad también la primera alteración detectable en el metabolismo de la glucosa es la elevación de la glucemia posprandial, como se observa en la historia natural de la diabetes en adultos.

La bibliografía muestra una serie de estudios en los que se explora la existencia del síndrome metabólico en este grupo de edad; en una población de adolescentes de Querétaro y del Estado de México la prevalencia fue de 21%.<sup>4</sup> En la población infantil europea, la prevalencia reportada es de 9%,<sup>5</sup> mientras que en otro estudio efectuado en 4,811 niños de 6 a 18 años,

se comunicó 14%, con una asociación entre la actividad física y el síndrome metabólico, donde los varones fueron más activos.<sup>6</sup> En Turquía la prevalencia es muy baja, 2%.<sup>7</sup> Las prevalencias son diferentes a las de este estudio, lo que puede explicarse por el hecho de que nuestra muestra es una preselección de adolescentes con sobrepeso u obesidad, en los que una cuarta parte tiene algún grado de alteración del metabolismo de la glucosa.

Aunque este estudio es de escrutinio, sugiere que se requieren campañas de prevención intensiva de la obesidad en niños y adolescentes, así como otras de detección oportuna de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en los niños y adolescentes afectados por el sobrepeso o la obesidad.

### CONCLUSIONES

El 4% de los adolescentes con sobrepeso u obesidad tiene criterios de diabetes por HbA1c. El 18% de estos adolescentes cumple con criterios de prediabetes por HbA1c.

La concentración de glucosa posprandial es el factor que mejor se correlaciona con los valores de HbA1c en los adolescentes.

Se comprueba que el sobrepeso y la obesidad son condiciones de alto riesgo para padecer alteraciones en el metabolismo de la glucosa entre los adolescentes.

### REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa. Michoacán. Primera edición electrónica, 2013.
2. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. The International Expert Committee. *Diabetes Care* 2009;32:1-8.
3. Copeland KC, Becker D, Gottschalk M, Hale D. Type 2 diabetes in children and adolescents: risk factors, diagnosis, and treatment. *Clinical Diabetes* 2005;23:181-185.



4. Frenk-Baron P, Márquez E. Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. *Med Int Mex* 2010;26:36-47.
5. Aguilera A. Síndrome metabólico en adolescentes en el estado de Querétaro-México. Simposio 2006. *Revista Salud Pública y Nutrición* 2006;17.
6. Csabi G, Torok K, Jeges S, Melnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatric* 2000;159:91.
7. Agisbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 2006;55:1002-1006.

#### 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](http://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.





## La disfunción endotelial en pacientes mexicanos

Menchaca-González SA<sup>1</sup>, López-Correa SM<sup>2</sup>, Carranza Madrigal J<sup>2</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** determinar los factores de riesgo asociados con disfunción endotelial en pacientes mexicanos de una clínica cardiometabólica.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico. Se incluyeron pacientes de la Clínica Cardiometabólica de la Escuela de Enfermería y Salud Pública de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. A todos se les realizó historia médica, química clínica, perfil lipídico, insulinemia, examen de orina y se les midió la íntima-media carotídea y la función endotelial mediante el método ultrasonográfico de la vasodilatación dependiente de flujo.

**RESULTADOS:** se estudiaron 579 pacientes, de los que 174 (30%) tenían disfunción endotelial, 73 hombres (42%) y 101 mujeres (58%). La edad promedio en la que se concentró la población con disfunción endotelial fue de  $54.9 \pm 13.3$  años. Las diferencias que se encontraron entre los pacientes con y sin disfunción endotelial fueron: porcentaje de hombres, peso, índice de masa corporal y C-HDL, mayores los tres primeros e inferior el último; además de mayores porcentajes de diabéticos e hipertensos en los casos con disfunción endotelial.

**CONCLUSIÓN:** este estudio sugiere que ser del sexo masculino, la hipoalfalipoproteinemia, la obesidad, la diabetes y la hipertensión se asocian con disfunción endotelial.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes, endotelio, hipertensión, hipoalfalipoproteinemia, obesidad.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):14-19.

## Endothelial dysfunction in Mexican patients.

Menchaca-González SA<sup>1</sup>, López-Correa SM<sup>2</sup>, Carranza Madrigal J<sup>2</sup>

### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the risk factors associated to endothelial dysfunction in Mexican patients in a Cardiometabolic Clinic.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, longitudinal, prospective and analytical study, that included patients from the Cardio-metabolic Clinic of the School of Nursing and Public Health of the Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, Michoacán,



<sup>1</sup> Pasante en Servicio Social.

<sup>2</sup> Clínica Cardiometabólica.

Escuela de Enfermería y Salud Pública, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 12 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. Jaime Carranza Madrigal  
Av. Ventura Puente 455-B  
58260 Morelia, Michoacán, México  
jcmavocat@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Menchaca-González SA, López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. La disfunción endotelial en pacientes mexicanos. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):14-19.



Mexico. All of them underwent medical history, clinical chemistry, lipid profile, insulin, urine test, and were measured carotid intima-media and endothelial function by ultrasound method of flow-dependent vasodilation (FDV).

**RESULTS:** 579 patients were included, of whom 174 (30%) had endothelial dysfunction; of these 73 were men (42%) and 101 women (58%); their mean age was  $54.9 \pm 13.30$  years. The differences found between patients with and without endothelial dysfunction were: percentage of men, weight, body mass index and C-HDL, increased in the first three and lower the latter, as well as higher rates of diabetes and hypertension in patients with endothelial dysfunction.

**CONCLUSION:** The study conducted suggests that male sex, hypoalphalipoproteinemia, obesity, diabetes and hypertension are associated with endothelial dysfunction.

**KEYWORDS:** diabetes; endothelium; hypoalphalipoproteinemia; hypertension; obesity



<sup>1</sup> Pasante en Servicio Social.

<sup>2</sup> Clínica Cardiometabólica.

Escuela de Enfermería y Salud Pública, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

#### Correspondence

Dr. Jaime Carranza Madrigal

Av. Ventura Puente 455-B

58260 Morelia, Michoacán, México

jcmavocat@yahoo.com.mx

## ANTECEDENTES

En la actualidad, en México existe una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares secundarias a aterosclerosis;<sup>1</sup> el endotelio es el punto de partida de las enfermedades cardiovasculares;<sup>2,3</sup> su función es la primera que se altera en respuesta a los factores de riesgo, que incluyen principalmente las dislipidemias, el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes. Sin embargo, en México no conocemos cuáles son los factores de riesgo cardiovascular que se asocian con mayor fuerza con la disfunción endotelial.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes con edad de 17 a 86 años, que acudieron a la Clínica Cardiometabólica de la Escuela de Enfermería y Salud Pública de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. A todos los pacientes se les realizó una detallada historia médica,

exámenes de laboratorio y ultrasonido vascular. De cada paciente se registró: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, cintura, presión arterial, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedades crónicas, como diabetes mellitus e hipertensión arterial. Se realizó química clínica, perfil de lípidos, medición ultrasonográfica del espesor de la íntima-media carotídea a 1 cm de su bifurcación, se determinó la insulina sérica para calcular resistencia a la insulina por el método del HOMA-R y la función endotelial se midió mediante vasodilatación dependiente de flujo en la arteria humeral de acuerdo con las guías del Colegio Americano de Cardiología;<sup>4</sup> la vasodilatación menor a 10% se consideró disfunción endotelial.

## Análisis estadístico

Para comparar los promedios de las variantes numéricas se utilizó la prueba t de Student no pareada, para comparar variables categóricas se usó la prueba de  $\chi^2$ . Se consideraron significativos los valores de p menores a 0.05.



## RESULTADOS

Se estudiaron 579 pacientes cuyas características se muestran en el Cuadro 1, de los que 174 (30%) tuvieron disfunción endotelial; de éstos, 73 (42%) eran del sexo masculino (p menor de 0.01 vs endotelio normal); sus valores promedio de vasodilatación dependiente de flujo se ilustran en la Figura 1. La edad promedio de

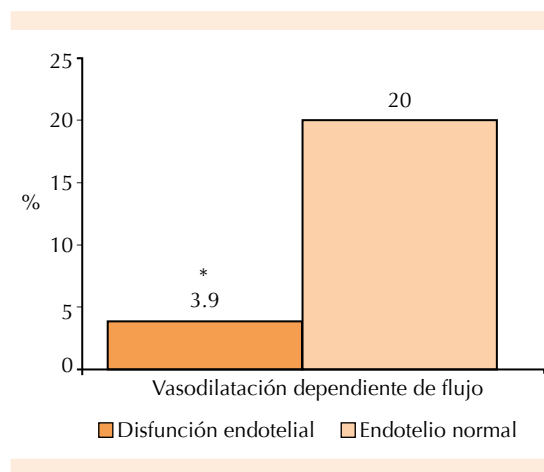
la población con disfunción endotelial fue de 54.9±13.30, dos años más que los pacientes sin disfunción endotelial. El promedio del peso y del índice de masa corporal de los pacientes con disfunción endotelial fueron mayores que en los que tuvieron función endotelial normal. En el Cuadro 2 se muestran los valores de la química clínica, el perfil de lípidos y las medidas de la arteria humeral antes y después del estímulo endotelial; sólo se encontró diferencia en el colesterol de HDL (C-HDL), que fue menor en los pacientes con disfunción endotelial, y en el calibre de la arteria humeral previo al estímulo, que fue mayor en los sujetos con disfunción endotelial.

En el Cuadro 3 se observa que los pacientes con disfunción endotelial tenían más antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular y de diabetes mellitus, así como también mayor consumo de alcohol y de café, mayor proporción de antecedente personal de diabetes e hipertensión arterial; mientras que en el caso de las

**Cuadro 1.** Características antropométricas y hemodinámicas de la población estudiada

Característica	Disfunción endotelial	Endotelio normal
Sexo (H/M)	73*/101	150/253
Edad (años)	54.9±13.30	52.3±13.63
Peso (kg)	78±15.95*	72.74±13.41
Talla (m)	1.59±0.09	1.58±0.09
IMC (kgm <sup>2</sup> )	30.85±5.31*	29.09±4.47
Perímetro abdominal	99.81±11.96	94.9±11
Presión arterial sistólica (mmHg)	130.67±17.9	129.5±18.9
Presión arterial diastólica (mmHg)	74.81±9.1	75.2
Frecuencia cardiaca	75.19±10.8	73.3±9.73
Índice tobillo brazo derecho	1.11 ± 0.12	1.09±0.15
Índice tobillo brazo izquierdo	1.15 ± 0.12	1.3±0.13

\*p menor de 0.05 vs endotelio normal.



**Figura 1.** Distribución por QT.

**Cuadro 2.** Características de laboratorio y ultrasonográficas de la arteria humeral de la población estudiada

Característica	Disfunción endotelial	Endotelio normal
Colesterol total	203.75±42.8	201.1±43.7
C-HDL	44.3±12.5*	47.8±12.38
C-LDL	124±35.72	117.1±34.76
Triglicéridos	173.93±98.88	184.7±129.2
Insulina	14.50±9.2	11.9±7.88
Glucosa en ayunas	113.79±53.74	113.3±49.2
Glucosa posprandial	137.4±90.03	137.7±85.6
HOMA	4.0±12.7	3.3±2.75
Microalbuminuria	22.63±17.35	25.0±23.93
Ácido úrico	5.23±1.60	5.0±1.45
Creatinina	1.96±0.63	1±0.75
Urea	27.13±12.4	24.7±13.49*
Arteria humeral antes del estímulo endotelial	4.04±0.88*	3.5±0.70
Arteria humeral después del estímulo endotelial	4.20±0.92	4.2±0.7

\*p menor de 0.05.



**Cuadro 3.** Historia médica y antecedentes de la población estudiada

Características	Disfunción endotelial (%)	Endotelio normal (%)
Antecedentes familiares de hipertensión	57.5*	63.4
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	29.47*	33.5
Antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular	21.9*	21.4
Antecedentes familiares de diabetes mellitus	68.3*	66.9
Tabaquismo	36.8*	40
Consumo de alcohol	48.5*	47.6
Consumo de café	72.3*	65.9
Diabetes mellitus	24.2*	21.3
Hipertensión	24.7*	14.9
Terapia hormonal de reemplazo	5.4*	6.6
Con útero	57.7*	64.2

\*p menor de 0.05.

mujeres hubo menor porcentaje de pacientes con útero y con antecedente de haber recibido terapia hormonal de reemplazo en aquéllas con disfunción endotelial. Lo contrario ocurrió con los antecedentes familiares de hipertensión y cardiopatía isquémica, así como con el antecedente personal de tabaquismo, cuyos porcentajes fueron mayores en los sujetos con respuesta endotelial normal.

## DISCUSIÓN

La disfunción endotelial se define como las alteraciones en las funciones normales del endotelio vascular de manera general. En nuestro estudio se observa un porcentaje mayor de hombres con disfunción endotelial, lo que coincide con diversos estudios previos que señalan que los hombres son más susceptibles a sufrir enfermedades cardiovasculares que las mujeres de la misma edad; sin embargo, durante la menopausia las mujeres son más vulnerables a sufrir enfermedades cardiovasculares. La protección en las mujeres está estrechamente relacionada

con las concentraciones de los estrógenos en la sangre, por lo que cuando la producción de estas hormonas cesa, aumenta el riesgo de padecer este tipo de enfermedades. Durante la menopausia se observan incrementos significativos en las concentraciones de triglicéridos, colesterol libre, colesterol unido a lípidos de baja densidad (C-LDL), mientras que el colesterol unido a lípidos de alta densidad (C-HDL) está disminuido.<sup>5</sup> La administración de estradiol (E2) y otros agentes análogos sintéticos incrementa la producción de C-HDL, particularmente HDL2. Esto se debe a la reducción de la lipasa endotelial hepática. De manera simultánea aumenta la síntesis hepática de apolipoproteína A1 (Apo-A1), cuya función principal es activar la lipasa de lipoproteínas que favorece el transporte de colesterol y otros lípidos a diversos tejidos.<sup>6</sup> Los estrógenos ejercen efectos benéficos en los vasos sanguíneos al provocar una vasodilatación que depende de la integridad del endotelio, a través del aumento en la producción del ON. Las mujeres con ovariectomía pueden beneficiarse por la administración de estrógenos como terapia de reemplazo hormonal al restaurar la reactividad vascular de manera semejante a la etapa premenopáusica.<sup>7</sup>

Asimismo, en distintas investigaciones se menciona la relación entre las dislipidemias y la disfunción endotelial como resultado de la disminución en la liberación de óxido nítrico. Las concentraciones de C-LDL superiores a 100 mg/dL constituyen un factor de riesgo de disfunción endotelial; sin embargo, en este estudio se observó que la única diferencia en el perfil de lípidos entre los pacientes con y sin disfunción endotelial se encontró en el C-HDL, lo que en este trabajo sugiere la falta de la función “protectora” que clásicamente se le señala.<sup>8</sup>

En el caso de las enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus y la obesidad, se observó mayor frecuencia de éstas en los pacientes con disfunción endotelial; en el caso de la obesidad, esto sugiere mecanismos ligados a que a mayor



cantidad de tejido adiposo se incrementa la producción de mediadores y marcadores de la inflamación, como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la proteína C reactiva con efecto negativo en el endotelio y son factores desencadenantes de disfunción endotelial.<sup>9</sup> La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con disfunción endotelial fue superior a la de los pacientes sin ella; esto se relaciona con que la hiperglucemia crónica se asocia con aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación y una hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína cinasa C, lo que incrementa, por mecanismos complejos, el estrés oxidativo, fenómeno que está estrechamente ligado con la aparición de disfunción endotelial en los individuos que padecen diabetes mellitus.

Asimismo, los hábitos de riesgo, como consumo de café, alcoholismo y tabaquismo, con excepción de este último, fueron más frecuentes en los sujetos con disfunción endotelial. Se ha descrito históricamente que el tabaquismo es un factor generador de disfunción debido a que los oxidantes del humo de los cigarrillos oxidan el LDL del plasma y lo hacen más susceptible a la oxidación por los macrófagos y las células musculares lisas vasculares; sin embargo, en este estudio, la relación entre el tabaquismo y la disfunción endotelial parece inversa, porque el porcentaje de pacientes fumadores sin disfunción endotelial fue superior; si bien existe amplia documentación acerca del daño del tabaco al endotelio, también está descrito que en etapas iniciales el endotelio responde y compensa con mayor vasodilatación, además de que la administración de antioxidantes como el ácido ascórbico no sólo mejora su estado, sino que regenera los daños ocasionados por los radicales derivados del tabaco.<sup>10</sup> En el caso del alcoholismo la mayor frecuencia de disfunción endotelial puede obedecer a que el consumo de alcohol en exceso durante largos periodos se asocia con

aumento del estrés oxidativo, responsable de algunos efectos cardiovasculares adversos. El endotelio vascular podría intervenir en muchos efectos del etanol, debido a que cumple un papel esencial como sensor, transductor e integrador de los procesos de señalización que regulan la homeostasia vascular.

En el caso del consumo de café se reportó diferencia estadísticamente significativa: los pacientes con disfunción endotelial tenían mayor consumo de café con 72% vs 66% de consumo de café de los pacientes sin disfunción endotelial. La relación entre el consumo de café y los efectos patógenos que puede ejercer en el endotelio son muy variados; aparecen cuando existe adicción (cinco a seis tazas al día) con efectos cardiovasculares, porque la cafeína eleva la presión arterial e induce taquicardias por liberación de catecolaminas, además de que frecuentemente se asocia con otros factores de riesgo, como tabaquismo y sedentarismo.<sup>11</sup>

Aunque este estudio es de carácter descriptivo y es necesario realizar un estudio analítico en el que además de buscar relaciones formales entre factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial, se analice la respuesta del endotelio a la modificación de esos factores, la cantidad de sujetos estudiados razonablemente apoya la sospecha de que los elementos señalados, especialmente obesidad, diabetes, hipertensión e hipoalfalipoproteinemia, sean los asociados con más frecuencia con disfunción endotelial en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

La disfunción endotelial en nuestros pacientes es más frecuente en sujetos del sexo masculino, con antecedentes familiares de enfermedad vascular cerebral y diabetes, obesos, diabéticos, hipertensos y con disminución del C-HDL, por lo que estos factores deben alertar al clínico acerca



de la existencia de disfunción endotelial como primera etapa de la aterosclerosis.

## REFERENCIAS

1. Barquera S, Campos I, Hernández M, Rosas M, Aguilar-Salinas CA y col. Análisis de conglomerados de factores de riesgo para enfermedades crónicas en adultos mexicanos. Draft 2007.
2. Verdejo París J. Función endotelial. Arch Cardiol Mex 2006;76:164-169.
3. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997;30:325-333.
4. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39:257-265.
5. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. Physiol 1994;266:975-980.
6. Tikkanen MJ, Kikkila EA, Kussi T, Sipinen S. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:1113-1117.
7. Franco Y, Mendoza-Fernández V, Lemini C. Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. Rev Fac Med UNAM 2003;46:101-108.
8. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. J Nucl Cardiol 2001;8:197-206.
9. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. Am J Cardiol 2003;91(12A):19H-24H.
10. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, et al. The relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease. The Edinburgh Artery Study. Eur Heart J 1995;16:1542-1548.
11. Bonita JS, Mandarano M, ShutaD, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: *In vitro*, cellular, animal, and human studies. Pharmacol Res 2007;55:187-198.

### 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](http://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.



## Eficacia de la terapia nutricional especializada en pacientes sometidos a estrés metabólico moderado

Vargas-Rodríguez JR<sup>1</sup>, Franco-Trejo CS<sup>2</sup>, Casas-Robles ML<sup>3</sup>, Pérez-García JR<sup>3</sup>, Mimiaga-Hernández C<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la terapia nutricional especializada es una herramienta terapéutica útil como tratamiento de primera línea en pacientes metabólicamente estresados.

**OBJETIVO:** determinar la eficacia de la terapia nutricional especializada en pacientes con estrés metabólico moderado internados en el área de Medicina Interna de un hospital público en México.

**MATERIAL AND MÉTODO:** estudio experimental no aleatorio, realizado con una muestra de 10 pacientes divididos en: soporte nutricional y terapia nutricional especializada, asignados de manera no aleatoria según consideraciones médicas y bioéticas. Los pacientes se evaluaron nutricionalmente mediante valoración global subjetiva, determinación de albúmina sérica, proteínas totales, electrolitos séricos y recuento linfocitario total con seguimiento cada siete días durante su estancia intrahospitalaria; se determinó albúmina, proteínas totales, linfocitos, diagnóstico nutricional y evolución clínica. El grupo 1 (soporte nutricional) recibió sólo fórmula polimérica y dieta estándar del hospital; el grupo 2 (terapia nutricional especializada) recibió tratamiento con fórmulas enterales, parenterales (o ambas) individualizadas, suplementadas con farmaconutrientes, inmunonutrientes o ambos; los datos se procesaron en el programa SPSS 17 para obtener medidas de tendencia central y el análisis se hizo con prueba t de Student (datos independientes).

**RESULTADOS:** se observaron cambios positivos en los parámetros bioquímicos y antropométricos del grupo que recibió terapia nutricional especializada; menor mortalidad en relación con la terapia nutricional especializada con soporte nutricional de 30% y eficacia de 80% para el grupo de terapia nutricional especializada contra 20% para el grupo de soporte nutricional.

**CONCLUSIONES:** aunque estadísticamente no hay significación debido al reducido grupo de estudio, la terapia nutricional especializada puede ser una opción terapéutica de primera línea para el paciente metabólicamente estresado, por su bajo costo de operatividad y por su nivel de eficacia clínica general.

**PALABRAS CLAVE:** estrés metabólico, terapia nutricional especializada, soporte nutricional.



<sup>1</sup> Licenciado en Nutrición.

<sup>2</sup> Docente Investigador.

Universidad Autónoma de Zacatecas.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Instituto de Servicios y Seguridad Social para los Trabajadores del Estado, Zacatecas, Zac.

<sup>4</sup> Responsable de Servicio de Soporte Nutricional, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México.

Recibido: 12 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. José Roberto Vargas Rodríguez  
jrvr1590@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Vargas-Rodríguez JR, Franco-Trejo CS, Casas-Robles ML, Pérez-García JR, Mimiaga-Hernández C. Eficacia de la terapia nutricional especializada en pacientes sometidos a estrés metabólico moderado. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):20-26.



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):20-26.

**Senosiain®**

## Efficacy of specialized nutritional therapy in patients submitted to moderate metabolic stress.

Vargas-Rodríguez JR<sup>1</sup>, Franco-Trejo CS<sup>2</sup>, Casas-Robles ML<sup>3</sup>, Pérez-García JR<sup>3</sup>, Mimiaga-Hernández C<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** The specialized nutrition therapy is a useful therapeutic tool as first line treatment in metabolically stressed patients.

**OBJECTIVE:** To determine the efficacy of nutritional therapy in patients with moderate specialized metabolic stress admitted in the area of internal medicine at a public hospital in Mexico.

**MATERIAL AND METHOD:** A nonrandomized pilot study was conducted with a sample of 10 patients divided in: Nutritional Support (NS) and Specialized Nutrition Therapy (SNT), non-randomly allocated according to medical and bioethical considerations. Patients were nutritionally assessed by Subjective Global Assessment (SGA), determination of serum albumin, total protein, serum electrolytes and total lymphocyte recount in monitoring every seven days during their hospital stay, evaluating albumin, total protein, lymphocytes, nutritional diagnosis and clinical progress. Group 1 (NS) was handled only with polymer formula and standard hospital diet; group 2 (SNT) treated with enteral formulas and/or individualized parenteral supplemented with pharmaconutrients and/or immunonutrients; data were processed with SPSS 17 package for obtain measures of central tendency and analysis with Student t (independent data).

**RESULTS:** Positive changes were observed in biochemical and anthropometric parameters of SNT group; lower mortality in SNT with NS ratio of 30%, 80% in SNT efficacy against 20% for the NS.

**CONCLUSIONS:** Although is not statistically significant due to the small study group, specialized nutritional therapy can be used as first-line treatment option for the metabolically stressed patient, for its low cost of operation and its overall clinical efficacy.

**KEYWORDS:** metabolic stress; specialized nutrition therapy; nutritional support

<sup>1</sup> Licenciado en Nutrición.

<sup>2</sup> Docente Investigador.

Universidad Autónoma de Zacatecas.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Instituto de Servicios y Seguridad Social para los Trabajadores del Estado.

<sup>4</sup> Responsable de Servicio de Soporte Nutricional, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, DF.

### Correspondence

Dr. José Roberto Vargas Rodríguez  
jvr1590@gmail.com

### ANTECEDENTES

Por lo general, el término de terapia nutricional especializada (TNE) se utiliza como sinónimo de

soporte nutricional, pero cabe hacer la diferencia entre estos términos para tener una visión más amplia del tema y mejor comprensión de los conceptos.





El soporte nutricional es todo manejo nutricio con medidas generales; tiene como objetivo único mantener o restablecer el estado nutricional del paciente con estrés metabólico leve;<sup>1</sup> en tanto, la terapia nutricional especializada comprende un amplio campo de aplicación porque se utiliza como tratamiento y no sólo es una medida de soporte, se aplica de manera individualizada adicionando nutrimento, inmunonutriente, farmaconutrimento específicos (o los tres) según cada padecimiento.<sup>2</sup>

Por tanto, es importante difundir las posibilidades infinitas de estas aplicaciones, sobre todo en el paciente hospitalizado, más aún si está sometido a situaciones de estrés metabólico (incremento del gasto energético, generalmente acompañado de catabolismo proteico) como la sepsis, el cáncer y la desnutrición severa, así como los adultos mayores con estancia intrahospitalaria prolongada.

Durante el decenio de 1970 comenzó el desarrollo de la terapia nutricional (TN) para pacientes en terapia intensiva, donde se administraban dietas artesanales a través de sondas nasogástricas, pero con frecuencia se provocaba lo que actualmente se conoce como síndrome de realimentación. En 1990 la ciencia se interesó en el manejo adecuado del nitrógeno e iniciaron las pruebas para inmunonutrición; en el año 2000 la ciencia se concentró en el control de la glucemia y el manejo de nutrientes específicos del paciente hospitalizado para comenzar así la terapia nutricional especializada (TNE) basada en evidencias;<sup>3</sup> Bastian y Weimann fueron los precursores de la investigación en inmunonutrición enfocada a los pacientes en estado postrauma al hacer referencia al abordaje enteral temprano con fórmulas inmunomoduladoras en pacientes con sepsis severa con resultados favorables en su evolución clínica.<sup>4</sup>

Ortiz y su grupo consideran que el soporte metabólico especial en pacientes sépticos se dé como

primera línea de acción en estos pacientes, aunque aún no existe evidencia suficiente de que esto mejore la supervivencia exclusivamente con nutrición parenteral total y sus diversos complementos.<sup>5</sup>

Sha-Lou y su grupo, con una muestra de 35 pacientes separados al azar en dos grupos, uno sometido a soporte enteral básico y otro con inmunonutrición durante al menos 14 días, demostraron una estadística de  $p$  menor de 0.05 a partir del séptimo día con esta última, mientras que en el grupo con soporte enteral básico no hubo cambios significativos en marcadores bioquímicos.<sup>6</sup>

En la actualidad, la aplicación de la terapia nutricional está en una transición del empirismo a la nutrición basada en evidencia; esto debido a la poca investigación realizada en la materia, pero las guías de práctica clínica en pacientes sépticos, las recomendaciones emitidas en los últimos años para el paciente con cáncer, así como las investigaciones en las complejas manifestaciones clínicas y alteraciones metabólicas e inmunológicas en el paciente con desnutrición contribuyeron con la creación de nuevos productos con cualidades de inmunonutriente, farmaconutriente o ambos, para aplicar la terapia nutricional con relativa seguridad, al reducir aún más los riesgos para el paciente si ésta es proporcionada por un equipo multidisciplinario capacitado.<sup>2</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico experimental no aleatorio, realizado en pacientes sometidos a estrés metabólico moderado de julio de 2012 a julio de 2013 en un hospital público de Zacatecas, México. Los sujetos de estudio se agruparon según la severidad de la enfermedad de base, teniendo en cuenta consideraciones médicas y bioéticas.

A todos los pacientes se les realizó valoración global subjetiva (VGS),<sup>7</sup> valoración médica y nutricional completa, así como la determinación de proteínas séricas totales, albúmina sérica, perfil de



## Senosiain®

lípidos, perfil hepático completo, biometría hemática completa y de electrolitos séricos; el estado nutricional se determinó mediante la evaluación y análisis de datos subjetivos y objetivos contenidos en el formato validado en la misma institución para tal fin, tomando en cuenta las recomendaciones dadas por las guías internacionales de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) y la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) para catalogar el estrés metabólico; el plan de manejo nutricional se inició en los primeros siete días del ingreso de los pacientes.

Se incluyeron en el estudio los pacientes de la institución mayores de 12 años de edad que fueron ingresados al servicio de Medicina Interna y que después de la valoración inicial fueron aptos para recibir terapia nutricional, con enfermedad de base catalogada en estrés metabólico moderado, con información acerca de la valoración clínica, nutricional completa y perfil hepático completo.

La recolección de datos de evolución se realizó mediante una cédula de registro de cada paciente, en la que se recabaron datos como peso, índice de masa corporal (IMC), proteínas totales, albúmina sérica, recuento total de linfocitos, grado de estrés metabólico, estado nutricional general por valoración global subjetiva y terapia prescrita; estos datos se recabaron con periodicidad de siete días durante la estancia intrahospitalaria de los pacientes.

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0 utilizando frecuencias con medidas de tendencia central y dispersión, así como prueba t de Student para datos independientes para comparación de grupos.

### RESULTADOS

Se valoraron 40 pacientes, de los que sólo 12, de ambos grupos, cumplieron con los criterios de

inclusión. Al final de la investigación, 2 de los 12 participantes se eliminaron por no terminar el tratamiento nutricional.

A su ingreso, uno de los cinco pacientes de terapia especializada tenía sepsis, sepsis severa o choque séptico, tres algún tipo de cáncer y uno ingresó por desnutrición severa; del grupo de soporte nutricional dos ingresaron con diagnóstico de sepsis, sepsis severa o choque séptico y tres con algún tipo de cáncer, de los que sólo dos pacientes de soporte nutricional tuvieron un diagnóstico nutricional de buen estado nutricional, tres de desnutrición moderada y uno con desnutrición severa, del grupo de terapia especializada uno ingresó con diagnóstico de desnutrición moderada y cuatro con desnutrición severa con cambio significativo en el diagnóstico nutricional a su egreso en el grupo de terapia nutricional especializada, mientras en el grupo de soporte nutricional se observó un retroceso en dos pacientes catalogados en desnutrición moderada y dos en desnutrición severa (Cuadro 1).

Se consideró eficacia del tratamiento en cada grupo si se modificaban positivamente tres de las cinco variables planteadas para esta investigación: diagnóstico nutricional por índice de masa corporal, diagnóstico nutricional integral, albúmina sérica, proteínas totales y recuento linfocitario total; al finalizar el estudio encontramos una eficacia de 4:1 en el grupo de terapia nutricional especializada, que fue inversa (1:4)

**Cuadro 1.** Diagnóstico nutricional

Diagnóstico nutricional	Tratamiento		Total
	Soporte nutricional	Terapia nutricional especializada	
Bien nutrido	2	0	2
Desnutrición moderada	2	1	3
Desnutrición severa	1	4	5
Total	5	5	10

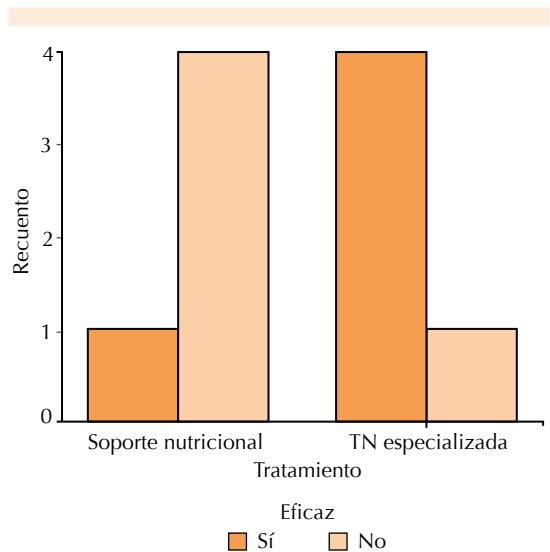


en el grupo de soporte nutricional (Figura 1); se observó un comportamiento similar en la mortalidad con supervivencia 3:2 en el grupo de terapia nutricional especializada y de 2:3 en el de soporte nutricional (Figura 2).

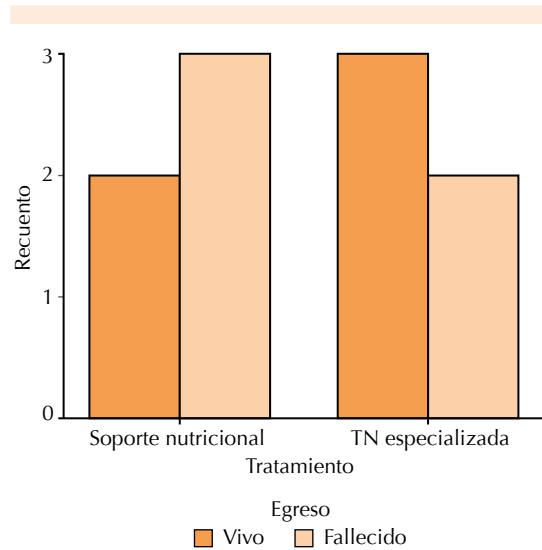
En el análisis mediante la prueba t de Student no encontramos significación estadística por egreso y tratamiento.

### DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En este estudio se incluyeron todos los pacientes en el concepto de estrés metabólico moderado, se consideraron los diagnósticos de ingreso de sepsis, cáncer y desnutrición severa; se les trató con terapia nutricional especial adaptada y personalizada según la situación clínica, metabólica y nutricional. Esto es un poco contrario a los estudios realizados por Serón, Elke, Mayer, Bastian y Weimann, entre otros, en los que se examinó a



**Figura 1.** Relación de eficacia del manejo nutricional por grupo. La terapia nutricional especializada muestra una eficacia de 4:1 en comparación con la terapia estándar, en la que se invierte, con proporción 1:4.



**Figura 2.** Relación de mortalidad por tratamiento. La mortalidad por tratamiento muestra una relación de fallecimientos de 3:2 en relación con la terapia estándar o soporte nutricional y la terapia especializada.

una población específica y compararon un solo abordaje nutricional.<sup>3,8-10</sup>

Debido a que sólo se incluyeron los pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna, la muestra final fue muy pequeña; se incluyeron sólo 10 de los 40 pacientes valorados después de su ingreso, lo que puede no representar una muestra estadística suficiente en comparación con otros estudios relacionados y de corte experimental, como el de Xiao-Hua, Bertolini y Bastian,<sup>3,11,12</sup> en los que la muestra de estudio fue superior a 30 pacientes.

De la muestra total, cuatro pacientes recibieron alimentación enteral suplementada con inmunonutrientes, farmaconutrientes o ambos, tres con manejo nutricional mixto y tres con alimentación parenteral, sin encontrar relación entre la terapia elegida y la mortalidad porque no fue el objetivo de estudio, como sí lo fue en el estudio de Bertolini o Elke, que pone a la NPT como fuerte predictor de mortalidad en el paciente con



## Senosiain®

sepsis severa o choque séptico, sin mencionar si el inicio de la terapia fue temprano o tardío.<sup>9,12</sup>

Durante la investigación se observó mejoría clínica considerable en los pacientes sometidos a terapia nutricional especializada en comparación con el soporte nutricional básico, sobre todo al reducir el riesgo de complicación séptica; similar a lo observado por Bastian<sup>3</sup> con la administración de glutamina, ácido linolénico y nucleótidos a pacientes en estado postrauma.

Además de la evolución clínica, se analizó la modificación positiva del recuento linfocitario total, utilizado como indicador indirecto de la función inmunológica; se obtuvieron cambios positivos en el grupo de terapia especializada, mientras que en el grupo de soporte nutricional se observaron cambios, que aunque discretos, fueron negativos. Sha-lou evaluó también los beneficios de la inmunonutrición en la función inmunológica del paciente con trauma múltiple y observó cambios positivos significativos en las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ),<sup>6</sup> al utilizar estudios especializados para este análisis y con los que cuentan instituciones de alta especialidad.

Otras variables analizadas en este estudio que las investigaciones principales en el tema no consideraron y son de gran importancia fueron las proteínas séricas o proteínas totales y concentraciones de albúmina sérica como parámetros bioquímicos de evaluación y el diagnóstico por índice de masa corporal como variable antropométrica; en ésta se observó cierta variabilidad en relación con el diagnóstico nutricional integral, lo que hace de esta herramienta un parámetro de valoración y no uno de diagnóstico en el paciente sometido a estrés metabólico.

La mortalidad es una variable común en estudios como el de Serón, Elke y Mayer, en los que la mortalidad disminuyó con la administración

de inmunonutrientes en pacientes gravemente enfermos.<sup>8-10</sup> En este estudio se obtuvieron resultados similares: se obtuvo una relación de la mortalidad por tratamiento de 3:2 analizado en soporte nutricional/terapia especializada.

### CONCLUSIONES

En análisis global la terapia nutricional especializada muestra una gran ventaja clínica en pacientes hospitalizados sometidos a estrés metabólico moderado, en comparación con el soporte nutricional que regularmente se da a éstos, y esta ventaja se hace aún más notoria cuando la aplica un equipo multidisciplinario altamente capacitado en el tema, para así ofrecer un mejor diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente hospitalizado.

En hospitales de segundo nivel de atención la terapia nutricional especializada puede implementarse fácilmente sin elevar los costos institucionales y ofrecer una mejor evolución para los pacientes en términos de disminución de la mortalidad, mejoría en los marcadores bioquímicos nutricionales (proteínas totales, linfocitos y albúmina), así como en la mejoría clínica (mejoría en el estado nutricional).

Por tanto, la terapia nutricional especializada es una herramienta terapéutica eficaz fácilmente aplicable como parte del tratamiento de primera línea en pacientes sometidos a estrés metabólico moderado en hospitales de segundo nivel de atención; esto gracias a su bajo costo de operatividad y potencial ahorro económico.

### REFERENCIAS

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica, Seguridad en Terapia Nutricional Especializada. Catálogo maestro de guías clínicas IMSS 2014;713-714.
2. Casas-Robles ML, Vargas-Rodríguez JR. Nutrición especializada: el enfoque multidisciplinario de la terapéutica nutricional actual. *Med Int Mex* 2013;29:48-52.



3. Bastian L, Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. *Br J Nutrition* 2002;82:133-134.
4. Castillo Talvera ME. Manual de Nutrición Enteral y Medicación para Farmacéuticos. Barcelona: Novartis Consumer Health, 2003;6-8.
5. Ortíz-Leyva JC y col. Nutrición artificial en la sepsis. *Rev Nutrición Hospitalaria* 2005;20:51-53.
6. Sha-Lou L, et al. Effects of enteral immunonutrition on immune function in patients with multiple trauma. *World J Emerg Med* 2011;2:2006-2009.
7. Detsky AS, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J General Intern Med* 1986;4:209-211.
8. Serón-Arbeola MZ. Resultados del soporte nutricional en una UCI polivalente. *Nutrición Hospitalaria* 2011;1469-1477.
9. Elke G, et al. Current practice in nutrition support and its association with mortality in septic patients-results from a national, prospective, multicenter study. *Critical Care Medicine* 2008;29:1762-1767.
10. Mayer SM. Nutrition and immunonutrition in septic patients. *Internist* 2006;47:374-376.
11. Xiao-Hua J, et al. Effects of postoperative immune-enhancing enteral nutrition on the immune system, inflammatory responses and critical outcome. *Chinese Med J* 2007;117: 835-839.
12. Bertolini G, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an intern analysis of a randomized multicenter clinical trail. *Intensive Care Medicine* 2008;29:834-840.

### 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](http://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.



## Efecto de la hipoalbuminemia en la supervivencia de ancianos frágiles mayores de 75 años

Torres-Gutiérrez JL, Rodríguez-Rangel EI, Torres-Luna S

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la fragilidad es un problema de alta prevalencia, particularmente en ancianos de 75 años; se considera que la hipoalbuminemia aumenta los riesgos de vulnerabilidad y mortalidad.

**OBJETIVO:** conocer el efecto de la hipoalbuminemia en la supervivencia de pacientes frágiles mayores de 75 años.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de fragilidad y al menos una determinación de albúmina sérica de los últimos seis años. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: los frágiles con hipoalbuminemia (albúmina sérica igual o menor de 3.5 g/dL, grupo 1) y pacientes con concentraciones de albúmina sérica normal (albúmina mayor de 3.5 g/dL, grupo 2).

**RESULTADOS:** se evaluaron 872 pacientes. Se identificaron 136 (15.5%) frágiles, se excluyeron 13 por no contar con determinaciones de albúmina. Los límites de edad fueron 75 y 98 años, con promedio de 82.62; 80 (65%) pacientes eran del sexo femenino y 43 (35%) del masculino. De los 123 pacientes, se identificaron 97 (79%) con hipoalbuminemia. Ocurrieron 79 (64%) defunciones durante el seguimiento de 72 meses, 67 (85%) en el grupo 1 (riesgo asociado [RA] de 2.60,  $p=0.02$ ) y 12 (15%) en el grupo 2 (RA de 2.09,  $p=0.02$ ).

**CONCLUSIONES:** la hipoalbuminemia se asocia con mayor riesgo de muerte en ancianos frágiles mayores de 75 años.

**PALABRAS CLAVE:** anciano, anciano frágil, hipoalbuminemia, supervivencia.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):27-32.

## Impact of hypoalbuminemia on survival of frail elderly over 75 years.

Torres-Gutiérrez JL, Rodríguez-Rangel EI, Torres-Luna S

### Abstract

**BACKGROUND:** Frailty is a problem particularly prevalent in patients older than 75 years, and hypoalbuminemia is thought to increase the risk of vulnerability and mortality.

Neuroflax  
Stadium  
Vontrol®

Servicio de Geriatria, Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), León, Guanajuato, México.

Recibido: 13 de agosto 2015

Aceptado: diciembre 2015

### Correspondencia

Dr. Jorge Luis Torres Gutiérrez  
Av. Pradera 1101  
37520 León, Guanajuato, México  
drjorgeluitorresgutierrez@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Torres-Gutiérrez JL, Rodríguez-Rangel EI, Torres-Luna S. Efecto de la hipoalbuminemia en la supervivencia de ancianos frágiles mayores de 75 años. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):27-32.

**OBJECTIVE:** To determine the impact of hypoalbuminemia in survival of frail patients older than 75 years.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study was performed. We analyzed records of patients with diagnosis of frailty, and at least one determination of serum albumin for the last 6 years. Patients were divided into 2 groups: frail patients with hypoalbuminemia (albumin equal to or less than 3.5 g/dL, group 1) and patients with normal serum albumin levels (albumin greater than 3.5 g/dL, group 2).

**RESULTS:** We evaluated 872 patients. 136 patients were identified with frailty (15.5%); 13 did not have albumin determinations, and therefore were excluded. The average age was 82.62 years (range 75 to 98 years). 80 patients were female (65%) and 43 were male (35%). From the final study group of 123 patients, we identified 97 patients (79%) with hypoalbuminemia. Occurred 79 deaths (64%) during the follow-up period of 72 months, 67 (85%) in group 1 (odds ratio [OR] 2.60,  $p=0.02$ ) and 12 (15%) in group 2 (OR 2.09,  $p=0.02$ ).

**CONCLUSIONS:** hypoalbuminemia is associated with higher risk of death in frail elderly patients over 75 years of age.

**KEYWORDS:** elderly; frail elderly; hypoalbuminemia; survival

**sanfer**<sup>®</sup>

Servicio de Geriátría, Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), León, Guanajuato, México.

**Correspondence**

Dr. Jorge Luis Torres Gutiérrez  
Av. Pradera 1101  
37520 León, Guanajuato, México  
drjorgeluitarresgutierrez@hotmail.com

**ANTECEDENTES**

El número de personas ancianas se incrementó en todo el mundo en las últimas décadas; se estima que para el año 2025 habrá alrededor de 1,200 millones de ancianos. Los mayores de 80 años constituirán 30% de los adultos mayores en países industrializados y 12% en los países en vías de desarrollo en los próximos 30 años.<sup>1</sup> En México, 9% de la población lo constituyen las personas mayores de 60 años, según el censo de población 2010 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).<sup>2</sup>

Este cambio demográfico implica mayor prevalencia de síndromes geriátricos, el de fragilidad es de los más relevantes. En el intento de encontrar términos para identificar la disminución de la capacidad funcional inherente al adulto mayor y, por tanto, el aumento de su dependencia del

medio, surgen los conceptos de “fragilidad” y “anciano frágil”.<sup>1,2</sup>

Según Fried y colaboradores, el término fragilidad describe un síndrome biológico, producto de la disminución de la reserva homeostática del organismo y de la resistencia contra el estrés, lo que incrementa la vulnerabilidad para muchos efectos nocivos, incluido el mayor uso de los servicios de salud, riesgo de inmovilidad, de discapacidad y muerte; en otras palabras, un estado del individuo en el que el adulto mayor no logra restablecerse ni regresar al estado de salud anterior.<sup>3,4</sup>

Para Brown y colaboradores, la fragilidad se atribuye a varios factores físicos que incluyen el enlentecimiento y la falta o pérdida de la amplitud del movimiento, el desequilibrio, la disminución de la fuerza y la resistencia física.<sup>5</sup>



Neuroflax

Stadlum

Vontrol

La prevalencia de fragilidad es alta, con límites que se estiman de 10 a 25% en ancianos de la séptima década de la vida y hasta 30-45% en la novena década.<sup>6</sup> En México, se describen prevalencias de fragilidad que varían entre 21 y 40%; la edad mayor es un factor determinante de este aumento en la prevalencia, principalmente en los mayores de 75 años.<sup>7-9</sup>

La fragilidad incrementa la vulnerabilidad del individuo a otras entidades perniciosas, como caídas, inmovilidad, fractura de cadera, infecciones, discapacidad, dependencia y muerte.<sup>10</sup>

En estos pacientes el estado inflamatorio está permanentemente activado y se registran aumentos de citocinas, principalmente IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral,<sup>11,12</sup> mismos que se correlacionan con la anorexia del envejecimiento y, a su vez, con el estado nutricional y la masa muscular. A pesar de que el mecanismo no es del todo claro, la elevación de citocinas resulta en disminución progresiva del número de fibras musculares, pérdida de peso, pérdida de masa y fuerza muscular, que se correlacionan con el "nivel" de fragilidad en población anciana.<sup>13</sup>

El estado nutricional y las concentraciones elevadas de citocinas, principalmente IL-6, secundarias a enfermedades como sepsis, cáncer, insuficiencia cardiaca, trauma y cirugía, provocan el catabolismo acelerado de proteínas e influyen de manera negativa en la síntesis de albúmina.<sup>14,15</sup> En diversos estudios está demostrada la asociación de hipoalbuminemia como predictor de mortalidad.<sup>16-21</sup>

Las concentraciones bajas de albúmina también se relacionan con el estado funcional; incluso, está descrito que podría ser un predictor de enfermedades subclínicas en ancianos sanos.<sup>22-25</sup>

Conocer el efecto de las concentraciones de albúmina sérica en la supervivencia de los ancianos frágiles permitirá la implementación de programas de prevención y tratamiento enfocados a esta población. Debido a la mayor frecuencia de fragilidad a partir de la octava década de la vida, es de nuestro particular interés estudiar este grupo etario.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional, efectuado previa aprobación por el Comité de Investigación y Ética en investigación institucional en pacientes atendidos los últimos seis años en el servicio de Geriátría del Hospital Regional de Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de León, Guanajuato, México, de marzo de 2011 al 31 de enero de 2013, con el objetivo de conocer el efecto de la hipoalbuminemia sérica en la supervivencia de ancianos frágiles con edad igual o mayor a 75 años. Se analizaron los expedientes de los pacientes que tenían el diagnóstico de fragilidad y al menos una determinación de albúmina sérica.

Se determinó edad, sexo, estado civil, años de escolaridad, diagnóstico de fragilidad, comorbilidad, funcionalidad, calificación del Examen Mínimo del Estado Mental (EMEM), concentración de albúmina sérica y fecha de la primera consulta geriátrica; asimismo, se solicitó en el servicio de estadística una búsqueda de las defunciones ocurridas desde hacía seis años, por medio del programa Sistema de información médico financiero (SIMEF) que maneja ese servicio y se cotejaron las defunciones. Se otorgó el consentimiento informado, mismo que formaron los participantes o, en su defecto, su representante legal.

Se excluyeron los pacientes con expediente incompleto y los que no tuvieran determinaciones de albúmina sérica.



# sanfer®

Se definió fragilidad como un síndrome biológico que resulta de la disminución de la homeostasia y de la resistencia contra el estrés que, además, incrementa la vulnerabilidad, la discapacidad y favorece la muerte prematura. Se considera fragilidad cuando existen tres o más de los siguientes criterios: pérdida de peso involuntaria de al menos 5 kg durante el año precedente, autoinforme de agotamiento, disminución de la fuerza muscular, actividad física reducida y velocidad lenta para la marcha.<sup>4</sup>

Se consideró hipoalbuminemia cuando la concentración de albúmina sérica fue menor a 3.5 g/dL.<sup>18,24</sup>

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: los frágiles con hipoalbuminemia (albúmina sérica igual o menor de 3.5 g/dL, grupo 1) y pacientes con albúmina sérica normal (albúmina mayor a 3.5 g/dL, grupo 2).

## Análisis estadístico

Se capturó la información en SPSS 20 para Windows y se procedió a realizar análisis descriptivo con determinación de medias y frecuencias para todas las variables, así como la determinación de  $\chi^2$  de Pearson para variables ordinales y nominales con riesgo asociado; un valor de p menor a 0.05 se consideró significativo; se realizaron curvas de Kaplan-Meier para supervivencia entre los pacientes con hipoalbuminemia y albúmina sérica normal.

## RESULTADOS

Se evaluaron 872 pacientes mayores de 75 años de edad, de los que se identificaron 136 (15.5%) pacientes con diagnóstico de fragilidad, de los que se excluyeron 13 por no contar con las determinaciones de albúmina. El intervalo de edad fue de 75 a 98 años, con media de 82.62; 80 (65%) eran del sexo femenino y 43 (35%) del

masculino. De los 123 pacientes, se identificaron 97 (79%) con hipoalbuminemia. Las características demográficas de los pacientes se resumen en el Cuadro 1.

De los 123 pacientes, se identificaron 79 defunciones durante el tiempo de seguimiento de hasta 72 meses, que corresponden a 64% de la población total; 67 (85%) fallecimientos ocurrieron en el grupo 1 y 12 (15%) en el grupo 2.

Se encontró significación estadística de hipoalbuminemia menor de 3.5 g/dL (grupo 1) y muerte en pacientes frágiles, con riesgo asociado (RA) de 2.60 y p significativa de 0.02; en los pacientes con concentraciones normales de albúmina (grupo 2) se observó un riesgo asociado de 2.09 y p=0.02. La diferencia se observa en la curva de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier (Figura 1).

## DISCUSIÓN

La fragilidad es un síndrome geriátrico común en ancianos, conlleva un riesgo incrementado de efectos adversos en la salud que implica mayor número de caídas, discapacidad, hospitalización

**Cuadro 1.** Datos demográficos de los pacientes incluidos

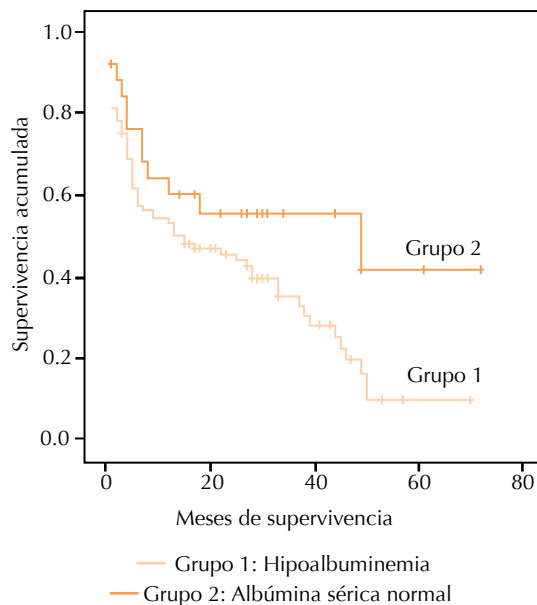
	Grupo 1 n=97	Grupo 2 n=26
Edad (años)	82.97 (75-98)	81.31 (75-88)
Sexo femenino	62	18
Sexo masculino	35	8
Casado	28	10
Escolaridad mayor a seis años	22	8
Diabetes mellitus	30	12
Hipertensión arterial sistémica	52	12
Enfermedad cardíaca	28	8
Trastorno depresivo	35	10
Folstein	14.22 (3-23)	14.73 (7-23)
Katz	5.5 (3-7)	5.73 (3-7)
Fallecimiento	67	12



Neuroflax

Stadlum

Vontrol



**Figura 1.** Curva de supervivencia (Kaplan-Meier). Concentraciones de albúmina sérica y mortalidad en pacientes frágiles.

y mortalidad.<sup>9</sup> Los resultados de este estudio muestran una frecuencia de fragilidad en nuestra población de 15.5% en comparación con el estudio de Martínez-Gallardo, que reporta 40%, aunque en este último estudio se trató de un grupo de pacientes asilados y únicamente mujeres, lo que podría explicar las diferencias entre los resultados.<sup>8</sup> Asimismo, nuestros resultados difieren de lo reportado por García-Zenón, quienes encontraron una prevalencia de fragilidad de 34%, aunque las diferencias podrían explicarse porque esta población se trataba de pacientes hospitalizados y porque, además, en ambos estudios se trató de pacientes mayores de 80 años confinados a residencias médicas; además, no existe un criterio unificado hasta la fecha de fragilidad<sup>3</sup> y la prevalencia varía con base en los criterios utilizados según la población en estudio. En el reporte de Xue se describen diferentes prevalencias que varían de acuerdo con la

localización geográfica, los criterios usados para definir fragilidad, el sexo e incluso la raza; estas diferencias pueden explicarse por la variabilidad sociocultural, económica, acceso a los servicios de salud o, incluso, variaciones genéticas entre individuos de la misma raza, que aún no hemos dilucidado del todo.<sup>9</sup>

Fried y colaboradores<sup>4</sup> mencionaron diversos marcadores como predictores de muerte y como reflejo del proceso inflamatorio en los pacientes con el fenotipo de fragilidad, entre los que se mencionan las concentraciones bajas de albúmina sérica. En nuestro estudio se encontró una frecuencia de hipoalbuminemia de 79% de los pacientes frágiles incluidos en el análisis, frecuencia similar (79.4%) a la reportada por García-Salcedo y colaboradores en ancianos mexicanos hospitalizados.<sup>24</sup>

En este estudio se observó una asociación entre hipoalbuminemia y mortalidad en pacientes frágiles mayores de 75 años durante los cinco años de seguimiento, independientemente de la causa de muerte, sexo, edad y funcionalidad, porque de las 79 defunciones, 85% ocurrió en el grupo con hipoalbuminemia, con riesgo asociado de 2.60, similar a lo encontrado en el estudio de Carriere y colaboradores,<sup>23</sup> en el que se describe una razón de riesgo de 2.72 para muerte temprana en los pacientes con concentraciones bajas de albúmina.<sup>22</sup>

Adamis y su grupo<sup>21</sup> describen mayor mortalidad a los seis meses asociada con hipoalbuminemia y mayor edad. En estudios realizados en población mexicana se observó una conducta similar.<sup>24</sup>

Este estudio conlleva las limitaciones y sesgos propios de los estudios retrospectivos; además, los pacientes frágiles tenían otras comorbilidades y variables que pudiesen influir en el resultado final que no es factible controlar por implicaciones éticas.



Los resultados de este estudio muestran asociación entre mortalidad e hipoalbuminemia en ancianos frágiles mayores de 75 años, con riesgo asociado de muerte de 2.6 veces, lo que sugiere que las concentraciones de albúmina sérica pueden usarse como un marcador simple de mortalidad en ancianos frágiles.

Se necesitan más estudios a fin de establecer la relación entre otros marcadores de inflamación y mortalidad en ancianos frágiles.

## REFERENCIAS

- Alonso-Galbán P y col. Envejecimiento poblacional y fragilidad en el adulto mayor. *Rev Cubana Salud Pública* [online] 2007;33 [citado 2015-08-14], pp. 0-0. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662007000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000100010&lng=es)>
- Población. En: Perfil sociodemográfico de adultos mayores. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México: INEGI; 2014;3. (Consultado en 2015, Agosto 14). Disponible en: [http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010/perfil\\_socio\\_adultos/702825056643.pdf](http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010/perfil_socio_adultos/702825056643.pdf)
- Ávila-Funes JA, Aguilar Navarro S, Melano Carranza F. La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. *La visión biológica*. *Gac Méd Méx* 2008;144.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *J Gerontol* 2001;56:146-156.
- Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2000;55:350-355.
- Fried LP, Walston JD, Ferruci L. Frailty. En: Hazzard W. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. Washington. McGraw-Hill, 2009;631.
- García Zenón T, López Guzmán J, Villalobos Silva J, D'Hyver de las Deses C. Prevalencia de síndromes geriátricos en ancianos hospitalizados. *Med Int Mex* 2006;22:369-374.
- Martínez Gallardo L, D'Hyverde las Deses C. Prevalencia de síndromes geriátricos en una residencia de mujeres de edad avanzada. *Med Int Méx* 2011;27:23-28.
- Qian-Li X. The frailty syndrome: Definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27:1-15.
- Ávila Funes JA, Aguilar Navarro S. El síndrome de fragilidad en el adulto mayor. *Antología Salud del Anciano. Parte 2*. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina. UNAM, 2007;7.
- Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333-2341.
- XuYao, Huifen Li, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clin Geriatr Med* 2011;27:79-87.
- Hubbard RE. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* 2009;13:3103-3109.
- Lluis Ramos GE, Llibre Rodríguez JJ. Fragilidad en el adulto mayor: Un primer acercamiento. *Rev Cubana Med Gen Integr* [online] 2004;20. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252004000400009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252004000400009&lng=es&nrm=iso)>.
- Ranieri P, Rizzini R, Franzoni S. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in the hospitalized elderly patients. *Exper Aging Res* 1998;24:169-179.
- Crozier JE, Leitch F, McKee RF, Anderson JH, et al. Relationship between emergency presentation, systemic inflammatory response, and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative surgery for colon cancer. *Am J Surg* 2009;197:544-549.
- Mehrotra R, Duong U, Jiwakanon S, Kovesdy CP, et al. Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: Comparisons with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:418-428.
- Horwic TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883-889.
- Zisman DA, Kawut SM, Lederer DJ, Belperio JA, et al. Serum albumin concentration and waiting list mortality in idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2009;135:929-935.
- Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J ClinEpidemiol* 1997;50:693-703.
- Adamis D, Treloar A, Darwiche FZ, Gregson N, et al. Associations of delirium with in-hospital and in 6-months mortality in elderly medical inpatients. *Age Ageing* 2007;36:644-649.
- Reuben DB, Cheh AI, Harris TB, Ferrucci L, et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:4.
- Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP, et al. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:840-846.
- García Salcedo J, Batarse Bandak J, Serrano Gallardo L, Rivera Guillén M. Albúmina sérica y mortalidad en ancianos hospitalizados. *Bioquímica* 2003;28:8-12.
- Melton PE, Zlojutro M, Kimminau K, Crawford MH. Biological aging and cox hazard analysis of mortality trends in a Mennonite community from South-Central Kansas. *Am J Human Biology* 2006;18:387-401.



## Síndrome de desgaste en médicos residentes de un hospital privado

Secín-Diep R<sup>1</sup>, Rodríguez-Weber FL<sup>2</sup>



### Resumen

**ANTECEDENTES:** las residencias médicas que forman parte de los cursos de especialización en Medicina constituyen un periodo esencial en la formación del médico y en todo el mundo están asociadas con niveles altos de esfuerzo físico y emocional. Diversos reportes encontraron en los alumnos un nivel elevado de desgaste emocional y físico (síndrome de desgaste), como producto del ritmo del adiestramiento.

**OBJETIVO:** conocer la prevalencia del síndrome de desgaste y sus síntomas afectivos asociados en médicos residentes de un grupo de hospitales generales privados de la Ciudad de México.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio prospectivo en el que se evaluaron médicos residentes e internos de pregrado. Se les aplicó la escala de Maslach en tres ocasiones a lo largo de un año escolar.

**RESULTADOS:** se incluyeron 57 médicos residentes e internos de pregrado; del total de la muestra, 48% reportó agotamiento emocional, 20% deshumanización y 15% falta de realización personal. En el análisis por grupo, el cansancio emocional predominó en los médicos internos de pregrado, con 37%, seguidos por los pediatras con 11%. Al comparar el porcentaje de cansancio emocional en las tres fechas de recolección de información (febrero y octubre de 2009 y abril de 2010), el porcentaje de reporte de cansancio emocional se incrementó en 17, 48 y 73%, respectivamente.

**CONCLUSIONES:** el síndrome de desgaste y el estrés pueden tener una repercusión negativa en el bienestar físico y mental, en la satisfacción de la vida del alumno y en el cuidado de sus pacientes. Los resultados de nuestro estudio, basados en la escala que aplicamos, sugieren que un número significativo de residentes e internos de pregrado sufre agotamiento emocional, muestra deshumanización y falta de realización personal. En primer lugar están los médicos internos de pregrado. Los residentes de Medicina Interna, a pesar de ser el segundo grupo más numeroso de cuestionarios devueltos, mostraron menos síndrome de desgaste que los residentes de Pediatría y Cirugía.

**PALABRAS CLAVE:** residentes, desgaste emocional, deshumanización, síndrome de desgaste, *Burnout*.

<sup>1</sup> Profesor titular del curso de alta especialidad en Psiquiatría, Hospital General de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Jefe del Departamento de Psiquiatría, Hospital Ángeles del Pedregal.

<sup>2</sup> Profesor titular del curso de Propedéutica Clínica, profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle y miembro de la Academia Nacional de Educación Médica y de la Academia Mexicana de Bioética.

Recibido: 24 de agosto 2015

Aceptado: diciembre 2015

### Correspondencia

Dr. Ricardo Secín Diep  
ricsecin@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Secín-Diep R, Rodríguez-Weber FL. Síndrome de desgaste en médicos residentes de un hospital privado. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):33-40.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):33-40.



## Burnout in resident physicians from a private hospital.

Secín-Diep R<sup>1</sup>, Rodríguez-Weber FL<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Medical residencies in the medical training are very important to the medical education. Several reports have found out high level of burnout during this period.

**OBJECTIVE:** To know the prevalence of burnout and its affective symptoms in resident physicians from a group of private general hospitals of Mexico City.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective study was done applying the Maslach Inventory to resident physicians who answered it three times during a year.

**RESULTS:** Fifty-seven subjects were included; from them 48% had vital exhaustion, 20% depersonalization and 15% lack of personal accomplishment. At the group analysis, emotional fatigue predominated in pre-degree physicians, with 37%, followed by pediatricians with 11%. Comparing the percentage of emotional in the three dates of information collection (February and October 2009 and April 2010), reported percentage of emotional increased in 17, 48 and 73%, respectively.

**CONCLUSIONS:** A significant number of residents suffers from emotional fatigue, has depersonalization and lack of personal accomplishment. Pre-degree physicians predominated. Residents of Internal Medicine, despite of being the second most numerous group of questionnaires answered, showed less burnout syndrome than residents of Pediatrics and Surgery.

**KEY WORDS:** residents; emotional fatigue; depersonalization; burnout

<sup>1</sup> Profesor titular del curso de alta especialidad en Psiquiatría, Hospital General de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Jefe del Departamento de Psiquiatría, Hospital Ángeles del Pedregal.

<sup>2</sup> Profesor titular del curso de Propedéutica Clínica, profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle y miembro de la Academia Nacional de Educación Médica y de la Academia Mexicana de Bioética.

### Correspondence

Dr. Ricardo Secín Diep  
ricsecin@hotmail.com

### ANTECEDENTES

El término *burnout* se usó por primera vez hace más de 40 años, por el psicólogo Hebert Freudenberg<sup>1</sup> para describir el desgaste extremo de un empleado. El término lo adoptaron rápidamente sindicatos y abogados. El síndrome de desgaste es causa de incapacidad laboral importante, independientemente del gremio al que se

haga referencia; se describió en particular para los trabajadores de la salud y específicamente en médicos.

En 1974, Freudenberg, cuando laboraba en una clínica para toxicómanos en Nueva York, observó que al año de trabajar, la mayoría de los voluntarios sufría pérdida de energía progresiva, llegando al agotamiento; manifestaban



**Italdermol® G**

**UROCLASION®**

síntomas de ansiedad y depresión, así como desmotivación en el trabajo y agresividad hacia los pacientes. Por esas mismas fechas, la psicóloga social Cristina Maslach<sup>2</sup> estudió las respuestas emocionales de los profesionales de ayuda; calificó a los afectados con “sobrecarga emocional” o “síndrome de desgaste” y lo describió como “un síndrome de agotamiento emocional, despersonalización (deshumanización) y baja realización personal que ocurre entre individuos que trabajan con seres humanos”.

Las causas que pueden contribuir a la aparición del síndrome de desgaste son muy variadas. No sólo afecta a personas que tienen sobrecarga de tareas o responsabilidades, sino también cuando existen problemas internos entre la empresa y el individuo; la desorganización en el ámbito laboral puede poner en riesgo la capacidad de rendimiento del empleado. Un ejemplo de esto lo vemos cuando los roles y las tareas no están claras, cuando existe competencia desmedida o lugares físicos de trabajo insalubres. La capacidad de cada individuo para la adaptación también influye para padecer este síndrome.<sup>3</sup>

Las residencias médicas que forman parte de los cursos de especialización en Medicina constituyen un periodo esencial en la formación del médico y en todo el mundo están asociadas con niveles altos de esfuerzo físico y emocional.<sup>3,4</sup> Los residentes deben afrontar niveles crecientes de responsabilidad y de cargas de trabajo, privación del sueño, desgaste físico y salarios bajos.<sup>5</sup> Durante este periodo deben aprender a usar su tiempo de manera eficiente, adquirir conocimientos y habilidades técnicas suficientes como para tener un desempeño alto, así como desarrollar empatía y compasión por los pacientes. A menudo se les solicita tomar decisiones rápidas, en las que sus juicios son evaluados a detalle. Los programas de capacitación de las residencias médicas con frecuencia exponen a los alumnos a la muerte de pacientes y a

pacientes moribundos, lo que les provoca gran ansiedad e inseguridad.<sup>4,5</sup> Como resultado, el adiestramiento médico durante las residencias puede ser una época de niveles altos de estrés y puede contribuir a padecer síndrome de desgaste, angustia y depresión.<sup>6</sup> A pesar de que se procura mayor atención en el bienestar de los médicos residentes, la bibliografía acerca de los perfiles psicológicos y el agotamiento de los residentes es muy limitada.<sup>4,6</sup> La prevalencia del síndrome de desgaste es muy variable, entre 18 y 82%;<sup>4,7-9</sup> y la prevalencia de los síntomas depresivos en los residentes se estima entre 7 y 56%.<sup>10-14</sup> Esta variabilidad se atribuye a estudios con muestras pequeñas, diferentes instrumentos de medición y fallas metodológicas en la mayor parte de ellos. Más aún: las encuestas se realizaron en centros médicos estadounidenses y se le da poca importancia a evaluar la adaptación psicológica de médicos residentes en otros programas de residencias médicas. En 2013, un estudio de Velázquez-Pérez y colaboradores, efectuado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México, reportó un incremento de los síntomas depresivos y del agotamiento emocional a los 6 y 12 meses de la primera evaluación.<sup>15</sup>

Este trabajo pretende ser uno de los primeros de una serie de estudios dirigidos a conocer la prevalencia del síndrome de desgaste y síntomas afectivos asociados en médicos residentes de un grupo de hospitales generales privados de la Ciudad de México.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio prospectivo realizado de marzo de 2009 a febrero de 2010 en médicos internos de pregrado y residentes de diversas especialidades del Hospital Ángeles Pedregal que aceptaron participar. Se les aplicó el Inventario de Burnout de Maslach<sup>2</sup> traducido al español.<sup>16</sup> El inventario consta de 22 apartados que consideran las tres



dimensiones del síndrome de desgaste: agotamiento emocional, deshumanización y falta de realización personal. Estos tres componentes del Inventario de Burnout evalúan la frecuencia de estos sentimientos asociados con el trabajo diario. El inventario usa una escala tipo Likert con calificaciones que van de 0 a 6 (0 nunca, 1 pocas veces al año, 2 una vez por mes o menos, 3 varias veces por mes, 4 una vez por semana, 5 varias veces por semana y 6 a diario).

Los puntos de corte utilizados fueron para agotamiento emocional: 27 o más, para deshumanización 10 o más y falta de realización personal 33 o menos. Se considera que existe síndrome de desgaste cuando se reportan niveles elevados de agotamiento emocional o deshumanización.<sup>2,17</sup> La información sociodemográfica que reportamos se obtuvo sólo de los médicos que de manera voluntaria anotaron su nombre en los registros académicos del Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México.

## RESULTADOS

Los resultados de las variables se comunican como promedios y porcentajes. De un total de 120 médicos residentes e internos del Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México, sólo participaron 57 y contamos con información biográfica sólo de 52 participantes. Se devolvieron 80 cuestionarios (66%) de las diversas aplicaciones. Los datos biográficos generales del grupo de residentes (Cuadro 1) se enuncian a continuación: el ingreso anual de los médicos residentes fue de 117,000 pesos mexicanos (equivalente a 9,750 dólares anuales); el de los médicos internos de pregrado fue de 19,500 pesos anuales (equivalente a 1,625 dólares anuales). Del total de participantes, 52% eran hombres; 87% eran solteros y 13%, casados; el promedio de edad del grupo completo fue de 31.6 años y si sólo consideramos a los médicos residentes de las diversas especialidades, el promedio de edad

fue de 33.2 años. Del total de participantes, 58% eran originarios de la capital del país, 31% de algún estado del país y 11% provenían del extranjero (Figura 1). La jornada laboral era de 80 horas semanales (incluyendo guardias ABC); la jornada matutina era de 40 horas, de lunes a viernes. De los cuestionarios devueltos, 66 de 80 participantes (82%) no lo hicieron anónimo.

En el análisis de los 66 participantes (identificados individualmente), los internos de pregrado, los residentes de Medicina Interna y Cirugía representaron los grupos más numerosos (Figura 2).

El 48% de la muestra total manifestó agotamiento emocional, 20% deshumanización y 15% falta de realización personal (Cuadro 2). En el análisis por grupo, el cansancio emocional predominó en los médicos internos de pregrado, con 37%, seguidos por los pediatras con 11%. El 37% de los cuestionarios de la muestra global que reportaron cansancio emocional de participantes anónimos (Cuadro 3).

Al comparar el porcentaje de cansancio emocional en las tres fechas de recolección de información (febrero y octubre de 2009 y abril de 2010), el porcentaje de reporte de cansancio emocional se incrementó de manera considerable: 17, 48 y 73%, respectivamente (Figura 3).

## DISCUSIÓN

Las residencias médicas en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México existen hace más de 25 años y buscan que los médicos residentes e internos del hospital tengan un papel competente y comprometido como médicos en capacitación, centrados en sus estudios y que inviertan su tiempo, conocimiento y pasión en este episodio de su preparación profesional.

La idea original de proteger la educación de los futuros médicos se transformó en una realidad



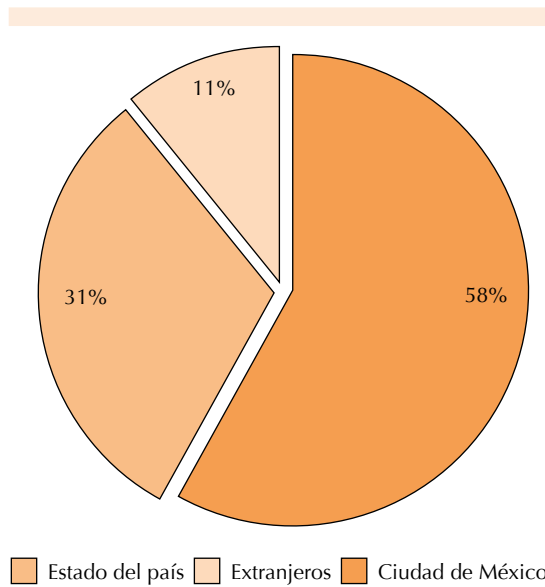
**Italdermol® G**

**UROCLASION® NF**

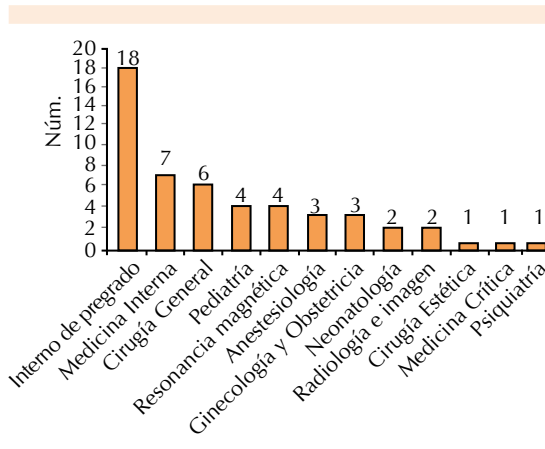
**Cuadro 1.** Datos biográficos

<b>Especialidad</b>	<b>Edad</b>	<b>Estado civil</b>	<b>Lugar de origen</b>
Anestesiología	33	Soltero	Tarija, Bolivia
Anestesiología	32	Soltero	Cochabamba, Bolivia
Anestesiología	34	Soltero	México, DF
Cirugía estética	38	Soltero	México, DF
Cirugía general	35	Soltero	Puebla, Puebla
Cirugía general	32	Soltero	México, DF
Cirugía general	32	Soltero	México, DF
Cirugía general	32	Casada	Toluca, Estado de México
Cirugía general	31	Casado	Oaxaca, México
Cirugía general	33	Soltero	Quintana Roo
Ginecología y obstetricia	31	Soltero	México, DF
Ginecología y obstetricia	36	Casada	Acapulco, Guerrero
Ginecología y obstetricia	32	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	29	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	Guadalajara, Jalisco
Interno de pregrado	28	Soltero	Tlalnepantla, Estado de México
Interno de pregrado	29	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	30	Casado	Guanajuato
Interno de pregrado	27	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	29	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	29	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	27	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	30	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	29	Casada	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	27	Soltero	México, DF
Interno de pregrado	28	Soltero	Tlalnepantla, Estado de México
Interno de pregrado	28	Soltero	Zacatepec, Morelos
Medicina Crítica	36	Casado	Chiapas
Medicina Interna	31	Soltero	Coatzacoalcos, Veracruz
Medicina Interna	31	Soltero	México, DF
Medicina Interna	33	Soltero	México, DF
Medicina Interna	30	Soltero	México, DF
Medicina Interna	32	Soltero	México, DF
Medicina Interna	31	Soltero	México, DF
Medicina Interna	38	Soltero	Portoviejo, Ecuador
Neonatología	35	Soltero	Puebla, Puebla
Neonatología	35	Soltero	Cochabamba, Bolivia
Pediatría	35	Soltero	México, DF
Pediatría	36	Soltero	Monterrey, Nuevo León
Pediatría	32	Soltero	Coatzacoalcos, Veracruz
Pediatría	30	Soltero	México
Psiquiatría	36	Soltero	Honduras
Radiología e imagen	33	Soltero	México
Radiología e imagen	33	Soltero	México
Resonancia magnética	38	Soltero	México, DF
Resonancia magnética	33	Casado	La Paz, Bolivia
Resonancia magnética	31	Soltero	San Luis Potosí
Resonancia magnética	34	Soltero	México, DF





**Figura 1.** Lugar de origen de los médicos residentes.



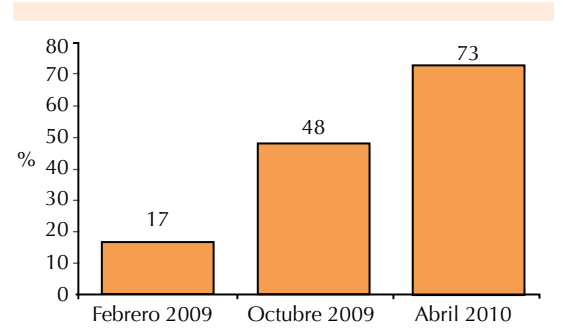
**Figura 2.** Distribución por especialidades.

**Cuadro 2.** Resultados de la escala de Maslach

	Número (%)
Número total	80 (100)
Agotamiento emocional	38 (48)
Deshumanización	16 (20)
Falta de realización personal	12 (15)

**Cuadro 3.** Resultados de cansancio emocional y especialidad (n=38)

Especialidad	Total (%)
Internos de pregrado	14 (37)
Pediatría	4 (11)
Cirugía general	2 (5)
Rayos X	2 (5)
Medicina Interna	1 (3)
Anestesiología	1 (3)
Información incompleta	14 (37)



**Figura 3.** Cansancio emocional y época del año académico.

diferente porque el síndrome de desgaste y el estrés llegaron a considerarse el rito de paso entre ser estudiante y ser médico. Los residentes trabajan numerosas horas y sacrifican muchos acontecimientos importantes en su vida personal; a menudo tienen que completar sus ingresos económicos trabajando por las noches, lo que les resta tiempo muy valioso de su adiestramiento y esto puede asociarse con deshumanización de su práctica médica.

El síndrome de desgaste y el estrés pueden tener una repercusión negativa en el bienestar físico y mental, en la satisfacción de la vida del alumno, así como en el cuidado de sus pacientes. Un estudio de Fahrenkopf y su grupo<sup>13</sup> mostró que los residentes deprimidos tenían seis veces más errores que lo no deprimidos, lo que sugiere que



**Italdermol® G**

**UROCLASION®**

la seguridad del paciente está estrechamente relacionada con la salud mental del individuo.

Los resultados de nuestro estudio, basados en la escala que aplicamos, sugieren que un número significativo de residentes e internos de pregrado sufre agotamiento emocional, muestra deshumanización y falta de realización personal.

Al subdividirlos por grupos están en primer lugar los médicos internos de pregrado. Los residentes de Medicina Interna, a pesar de ser el segundo grupo más numeroso de cuestionarios devueltos, mostraron menos síndrome de desgaste que los residentes de Pediatría y Cirugía.

Existen diversos reportes que mencionan a la depresión, estados de ansiedad o ambos, como los factores emocionales que pueden pesar más en el desempeño de los alumnos durante su adiestramiento.<sup>10-13,18,19</sup>

En Estados Unidos, desde 2003 el Consejo de Acreditación para la Educación Médica (ACGME) implementó una regulación en cuanto a las horas de trabajo (limitadas a 80 semanales); sin embargo, los estudios realizados después de la implementación no pudieron demostrar reducción del síndrome de desgaste,<sup>20,21</sup> lo que sugiere que la privación de sueño y la sobrecarga de trabajo no son los únicos responsables de la aparición de estos síntomas. Es posible que la depresión asociada con estados de ansiedad significativos (no identificados) sean los responsables del síndrome de desgaste del residente, por lo que deben evaluarse en estudios acerca de este tema. Tampoco podemos descartar que otros factores asociados, como la motivación, problemas de personalidad o psicosociales (por ejemplo, no contar con una red social adecuada) tengan un peso específico en la aparición del síndrome de desgaste.

Conocer este tipo de información ofrece a las autoridades de educación médica más ele-

mentos de peso para mejorar las condiciones generales de la capacitación de los alumnos para detectar de manera oportuna a quienes, o se sospeche, tengan problemas afectivos, para que puedan recibir y beneficiarse de la atención temprana y especializada, lo que propicie el mayor aprovechamiento posible del alumno y, por ende, una mejor calidad en la atención a los pacientes.

Los beneficios a corto plazo de este tipo de estudios serían detectar y atender de manera individual a los estudiantes que manifiesten problemas de este tipo.

Otra aplicación potencial de estudios en esta área sería que después de tener la información del estado emocional de los estudiantes como grupo se implementen medidas en los programas educativos que permitan la prevención, detección y atención tempranas del síndrome de desgaste o de trastornos emocionales significativos, lo que permitiría hacer estos programas más eficientes.

Pensamos que en estudios posteriores se debe ampliar la muestra, incluir a los estudiantes de todos los cursos de especialización, hacer tres mediciones a lo largo del año y buscar la existencia de estados de ansiedad o de depresión que puedan interferir en el desempeño del estudiante.

Consideramos que la muestra no debería ser anónima, con la finalidad de que si se detecta a algún alumno con problemas se realice una evaluación más profunda que permita establecer un diagnóstico situacional e individual preciso y, en su caso, ofrecerle la ayuda correspondiente. No obstante, el hecho de que las muestras no sean anónimas puede implicar un sesgo, debido a que habrá participantes que teman revelar su verdadero estado emocional y, por tanto, pueden falsear sus respuestas. En todo caso habrá que



planear un diseño o una estrategia adecuada que lo prevenga.

Los médicos internos de pregrado y los residentes de cualquier especialidad deben desarrollarse en sus diferentes áreas. Conocer el estado previo psicosocial y realizar un seguimiento del desarrollo académico y laboral de estos profesionales son estrategias potencialmente útiles para disminuir este problema en las residencias e internados médicos.

## REFERENCIAS

- Freudenberg HJ. Staff burnout. *J Social Issues* 197;30:159-165.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Survey*. 3<sup>rd</sup> ed. Palo Alto, Calif: Consulting Psychologist Press Inc., 1996.
- 2001 por Plataforma 10 Minutos. Webmaster: Carlos Almendro.
- Prins JT, Gazendam-Donofrio SM, Tubben BJ, et al. Burnout in medical residents: a review. *Med Educ* 2007;41:788-800.
- Thomas NK. Resident burnout. *JAMA* 2004;292:2880-2889.
- Finkelstein C, Brownstein A, Scott C, Lan YL. Anxiety and stress reduction in medical education: an intervention. *Med Educ* 2007;41:258-264.
- Stecker T. Well-being in an academic environment. *Med Educ* 2004;38:465-478.
- Martini S, Arfken CL, Churchill A, Balon R. Burnout comparison among residents in different medical specialties. *Acad Psychiatry* 2004;28:240-242.
- Shanafelt TD, Bradley KA, Wipf JE, Back AL. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002;136:358-367.
- Peterlini M, Tibério IF, Saadeh A, et al: Anxiety and depression in the first year of medical residency training. *Med Educ* 2002;36:66-72.
- Center C, Davis M, Detre T, et al. Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. *JAMA* 2003;289:3161-3166.
- Katz ED, Sharp L, Ferguson. Depression among emergency medicine residents over an academic year. *Acad Emerg Med* 2006;14:476-478.
- Fahrenkopf AM, Sectish TC, Barger LK, et al. Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:488-491.
- Clark DC, Salazar-Gruoso E, Gabler P, Fawcett J. Predictors of depression during the first 6 months of internship. *Am J Psychiatry* 1984;141:1095-1098.
- Velásquez-Péres L, Colin-Piana R, González-González M. Afrontando la residencia médica: depresión y burnout. *Gac Méd Méx* 2013;149:183-195.
- Gil-Monte PR. Validez factorial de la adaptación al español del Maslach Burnout Inventory-general survey. *Salud Pública México* 2002;44:33-40.
- Rosales JJ, Gallardo CR, Conde MJ. Prevalencia de episodio depresivo en médicos residentes del Hospital Juárez de México. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2005;001:25-36.
- Ahmed I, Banu H, Al-Fageer R, Al Suwaidi R. Cognitive emotions: depression and anxiety in medical student and Staff. *J Cri Care* 2009;24:1-7.
- Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, Harvard Work Hours, Health and Safety Group, et al. Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *N Engl J Med* 2004;351:1829-1837.
- Moffat K, McConnachie A, Ross S, Morrison J. First-year medical student stress and coping in a problem-based learning medical curriculum. *Med Educ* 2004;38:482-491.
- Schenarts PJ, Anderson Schenarts KD, Rotondo MF. Myths and realities of the 80-hour work week. *Curr Surg* 2006;63:269-274.



# Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal

Reyes-Gálvez JA<sup>1</sup>, Gracida-Mancilla NI<sup>2</sup>, Enríquez-Santos D<sup>3</sup>, Carrillo-Esper R<sup>4</sup>



## Resumen

**ANTECEDENTES:** la sepsis de origen abdominal es una entidad clínica que va en aumento y su mortalidad tiene relación directa con el diagnóstico y tratamiento tempranos y oportunos. En la actualidad existen diversos métodos para evaluar la gravedad y mortalidad de los pacientes con sepsis, en especial basados en escalas y biomarcadores. No todos los biomarcadores son accesibles a las instituciones de salud, en especial por su costo, por lo que es necesario estudiar y evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo para evaluar la gravedad y pronóstico de esta enfermedad.

**OBJETIVO:** evaluar si el índice neutrófilos-linfocitos es un adecuado marcador pronóstico y de gravedad en sepsis.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de datos de los pacientes ingresados y operados en la Clínica de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de julio de 2013 a julio de 2014, que ingresaron con diagnóstico de sepsis de origen abdominal y se sometieron a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal. Se aplicó la escala APACHE II y el índice neutrófilos-linfocitos (división del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos) al ingreso al servicio de Urgencias y se registró el estado al egreso de hospitalización como vivo o fallecido. Se consideró el puntaje APACHE II para dividir los casos en leves (menor de 14) y graves (mayor de 15).

**RESULTADOS:** al realizar el análisis ajustado se encontró que el índice neutrófilos-linfocitos es una prueba diagnóstica con baja correlación con la gravedad de la sepsis de origen abdominal, con un área bajo la curva de 0.660, sensibilidad de 44% y especificidad de 79%; para la mortalidad tiene un área bajo la curva de 0.702, sensibilidad de 45% y especificidad de 77%; ambas tienen un punto de corte de 18 (p menor de 0.05). La escala APACHE II tuvo mejor correlación con la mortalidad y gravedad de la sepsis.

**CONCLUSIÓN:** el índice neutrófilos-linfocitos es una prueba de poder estadístico global bajo, con sensibilidad y especificidad bajas para evaluar la gravedad y mortalidad de los pacientes con sepsis abdominal.

**PALABRAS CLAVE:** sepsis, índice neutrófilos-linfocitos, APACHE II.

<sup>1</sup> Médico residente de Anestesiología.

<sup>2</sup> Cirujano general adscrito.

<sup>3</sup> Anestesióloga adscrita.

Hospital General de México.

<sup>4</sup> Miembro de la Academia Nacional de Medicina, jefe de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Recibido: 30 de septiembre 2015

Aceptado: diciembre 2015

## Correspondencia

Dr. Jhon Alejandro Reyes Gálvez  
Servicio de Anestesiología  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148  
06726 Ciudad de México  
jonycar378@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez-Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):41-47.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):41-47.



## Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis.

Reyes-Gálvez JA<sup>1</sup>, Gracida-Mancilla NI<sup>2</sup>, Enríquez-Santos D<sup>3</sup>, Carrillo-Esper R<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Abdominal sepsis is a clinical entity that is on the increase and its mortality depends mainly on clinical evaluation, timely diagnosis and an early treatment. Currently, there are different ways of measuring the severity and mortality of sepsis, especially with biomarkers and scales; however, the scales, laboratories and biomarkers are not available in many health centers in our country because especially of the high cost. Therefore, it is necessary to search for easy, quick and low-cost methods to measure severity and mortality of this entity.

**OBJECTIVE:** To assess if neutrophil-lymphocyte ratio is an adequate marker of prognosis and severity in sepsis.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, observational, correlational, analytical study was conducted with patients of the Integral Attention of the Abdominal Sepsis Clinic (IAASC) of the Hospital General de Mexico, from July 2013 to July 2014, with diagnosis of abdominal sepsis and submitted to surgery for correction of the abdominal infectious focus. APACHE II scale and the neutrophil-lymphocyte ratio were applied at entering to the Emergency Room, as well as the discharge state as alive or dead. APACHE II scale was considered to divide the cases in slight (less than 14) and severe (higher than 15).

**RESULTS:** There were included 193 cases. The finding of the adjusted analysis was that the neutrophil-lymphocyte ratio is a diagnostic test with low correlation to the severity of abdominal sepsis having an area under the curve of 0.660, with sensitivity of 44% and specificity of 79% and for mortality has an area under the curve of 0.702, and sensitivity of 45% and specificity of 77% having both a breakpoint of 18 ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The neutrophil-lymphocyte ratio is a low global statistical power test with low sensitivity and specificity to evaluate the severity and mortality of patients with abdominal sepsis.

**KEYWORDS:** sepsis; neutrophil-lymphocyte ratio; APACHE II

<sup>1</sup> Médico residente de Anestesiología.

<sup>2</sup> Cirujano general adscrito.

<sup>3</sup> Anestesióloga adscrita.

Hospital General de México.

<sup>4</sup> Miembro de la Academia Nacional de Medicina, jefe de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

### Correspondence

Dr. Jhon Alejandro Reyes Gálvez  
Servicio de Anestesiología  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148  
06726 Ciudad de México  
jonycar378@hotmail.com

### ANTECEDENTES

La sepsis se define como manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

más la existencia de un foco infeccioso.<sup>1</sup> Se caracteriza por un desequilibrio de la respuesta inflamatoria humoral por aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias, en



**Italdermol® G**

**UROCLASIO<sup>®</sup>NF**

comparación con las antiinflamatorias; ésta es excesiva contra una infección, lo que lleva a un estado de inmunosupresión, lesión endotelial y trastorno de la coagulación.<sup>2,3</sup> Esta entidad tiene prevalencia e incidencia elevadas en nuestro país, que se calcula en 27% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos; su mortalidad es de 30% aproximadamente.<sup>4</sup> En cuanto a sus causas, los reportes en todo el mundo señalan el origen pulmonar como el más común, con 30%, seguido de las urológicas, con 23%, por catéter intravascular con 21%, gastrointestinales 15% y en tejidos blandos, 9%.<sup>5</sup> Sin embargo, datos de nuestro país reportan la sepsis de origen abdominal como la más común.<sup>4</sup> Es una enfermedad costosa para el Sistema Nacional de Salud y es la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos.<sup>6</sup> Se diseñaron diversos métodos para evaluar la severidad y mortalidad de la sepsis, con escalas como APACHE II, SOFA, MPM, SAPS<sup>7,8</sup> y biomarcadores como reacción en cadena de la polimerasa, lactato sérico, procalcitonina, SvO<sub>2</sub> o TREM-1, entre otros,<sup>9</sup> mismos que, desafortunadamente, no están disponibles en la mayor parte de los hospitales, por lo que es importante buscar nuevas alternativas y de bajo costo para evaluar de manera rápida esta afección, con el objetivo de hacer un diagnóstico y evaluación tempranos y oportunos y, de esta manera, instituir la mejor estrategia terapéutica y el seguimiento. Entre estas nuevas alternativas destaca el índice neutrófilos-linfocitos, también conocido como índice de Zahorec.<sup>10</sup> El objetivo de este trabajo es evaluar si el índice neutrófilos-linfocitos es un adecuado marcador pronóstico y de gravedad en sepsis.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de datos de los pacientes ingresados y operados en la Clínica de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de

julio de 2013 a julio de 2014, que ingresaron con diagnóstico de sepsis de origen abdominal y se sometieron a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal. Este estudio se realizó con la autorización del Comité de Ética e Investigación de la institución.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedades crónicas susceptibles de modificar la respuesta inflamatoria-inmunitaria, neoplasias, inmunosupresión, insuficiencias orgánicas crónicas, toxicomanías, pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia o radioterapia, los egresados de manera voluntaria del servicio de hospitalización, sujetos con internamiento posoperatorio menor a 24 horas y pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico por cualquier otra causa en un periodo menor a 90 días. Los criterios de eliminación fueron: muerte por causa no diagnosticada, pérdida del expediente clínico y ausencia de células incluidas en el índice neutrófilos-linfocitos que impidieran su cálculo.

Se aplicó la escala APACHE II y el índice neutrófilos-linfocitos (división del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos) al ingreso al servicio de Urgencias y se registró el estado al egreso de hospitalización como vivo o fallecido. El puntaje APACHE II se consideró para dividir los casos en leves (menor de 14) y graves (mayor de 15).

Respecto al índice neutrófilos-linfocitos, se tomaron en cuenta cuatro grupos: *a)* riesgo bajo, pacientes con puntajes menores de 8.4; *b)* riesgo moderado, con puntajes mayores de 8.5 y hasta 17.9; *c)* riesgo severo, con puntaje mayor de 18.1 y hasta 36, y *d)* riesgo crítico, con puntaje mayor de 36.

Los datos obtenidos se concentraron en una base de datos del programa Excel para su posterior importación a un programa de manejo estadístico SPSS. La evaluación de la distribución de



las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de variancia de Levene. El procedimiento de prueba de la hipótesis se hizo con la prueba T para la comparación de medias y el manejo estadístico de la variable dependiente índice neutrófilos-linfocitos se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis.

## RESULTADOS

En el periodo de julio de 2013 a julio de 2014 se capturaron 194 casos de pacientes atendidos por sepsis abdominal en la Clínica de Atención Integral de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México Eduardo Liceaga, considerados la población inicial del estudio. De éstos, 193 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Se excluyeron 40 casos por considerarlos con enfermedades que pudieran modificar el estado inmunológico o la respuesta inflamatoria del enfermo. Se eliminaron cinco casos durante el estudio por tener resultados extremos en la cuenta celular. La muestra quedó constituida por 149 casos, de los que 72 correspondieron a individuos del sexo masculino (48%); el promedio de edad de la muestra fue de 42.4 años. En cuanto al origen de la sepsis abdominal, la apendicitis aguda fue la primera causa con 50% de los casos, seguida de la vía biliar, con 23.5%, el colon con 11.5% y el intestino delgado con 9%, el origen ginecológico con 4% y el gástrico con 2%. La mortalidad total fue de 7%.

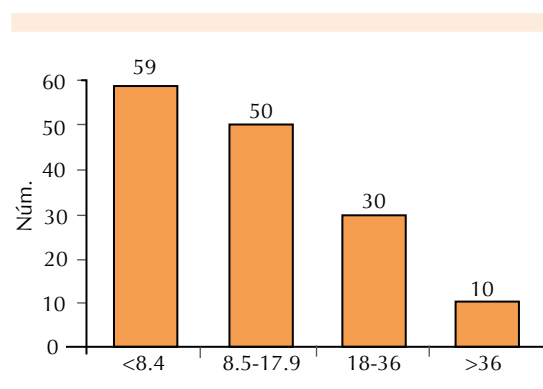
El valor promedio de APACHE II fue de 11.07. El grupo catalogado como sepsis leve (con puntaje menor a 14) incluyó 82% de la muestra y el grave (con puntaje mayor a 15) a 18%. El valor promedio de neutrófilos absolutos fue de 12,382, de linfocitos fue de 1,340 y el valor promedio del índice neutrófilos-linfocitos fue de 13.36.

Al categorizar los casos en grupos de riesgo de acuerdo con el índice neutrófilos-linfocitos

se obtuvieron los siguientes resultados: riesgo leve (menor a 8.4) en 59 casos (40%), riesgo moderado (8.5 a 17.9) en 50 casos (33%), riesgo severo (18 a 36) en 30 casos (20%) y riesgo crítico (mayor a 36) en 10 casos (7%). Figura 1

Con base en la gravedad de la sepsis evaluada por APACHE II, se demostró que de 122 casos con riesgo leve, fallecieron cinco pacientes (4%) y de 27 casos graves, fallecieron seis pacientes (22%,  $p$  menor a 0.05). También hubo diferencia en el puntaje APACHE II, del que se obtuvo una mediana de 16 para los casos fallecidos y una mediana de 10 para los casos vivos ( $p$  menor a 0.05).

Luego se compararon los resultados obtenidos entre grupos de gravedad de APACHE II contra el riesgo predicho por el índice neutrófilos-linfocitos (de Zahorec). Se encontró que de 59 casos con riesgo leve por el índice neutrófilos-linfocitos, 52 (88%) casos se reportaron como leves por APACHE II y 7 casos (12%) como severos. De 50 casos con riesgo moderado por el índice neutrófilos-linfocitos, 43 (86%) fueron leves por APACHE II y 7 (14%) fueron severos. Mientras que de 30 casos catalogados con riesgo grave por el índice neutrófilos-linfocitos, 22



**Figura 1.** Puntuación del índice neutrófilos-linfocitos de acuerdo con la gravedad.



**Italdermol® G**

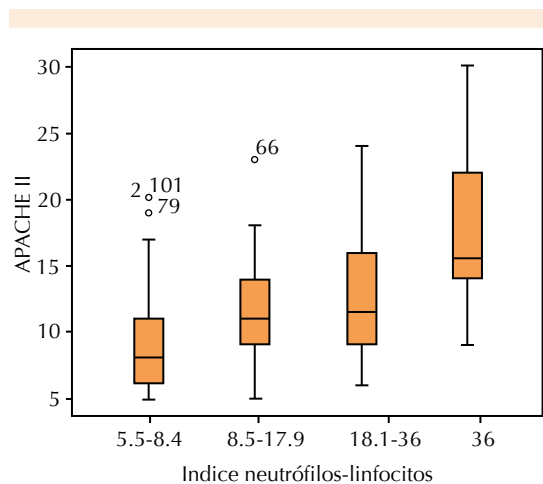
**UROCLASIO<sup>®</sup>NF**

(73%) fueron leves por APACHE II y 8 (27%) fueron severos. Por último, de 10 casos catalogados por el índice neutrófilos-linfocitos como críticos, 5 (50%) fueron leves por APACHE II y 5 (50%) fueron severos (Figura 2).

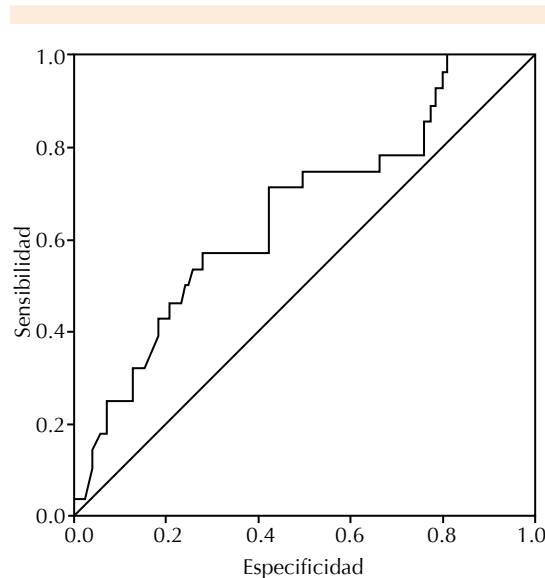
En el puntaje APACHE II obtenido para cada categoría de riesgo por el índice neutrófilos-linfocitos, se obtuvo una mediana de 8 para los casos con índice neutrófilos-linfocitos leve, mediana de 11 para los casos con riesgo moderado, mediana de 11.5 para los casos con riesgo grave y para los casos críticos, mediana de 15.5 (p menor de 0.05).

En cuanto a la mortalidad relacionada con el puntaje del índice neutrófilos-linfocitos, se obtuvo una mediana de 15.5 para los casos fallecidos y una mediana de 8.5 para los pacientes vivos.

En la curva ROC que se muestra en la Figura 3 se observa un valor del área bajo la curva de 0.660. Al evaluar el nivel de corte en 9 puntos se obtuvo sensibilidad de 70%, con especificidad de 55%; mientras que al considerar el punto de corte en



**Figura 2.** Puntaje de APACHE II en relación con el índice neutrófilos-linfocitos.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates

**Figura 3.** Curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos para gravedad.

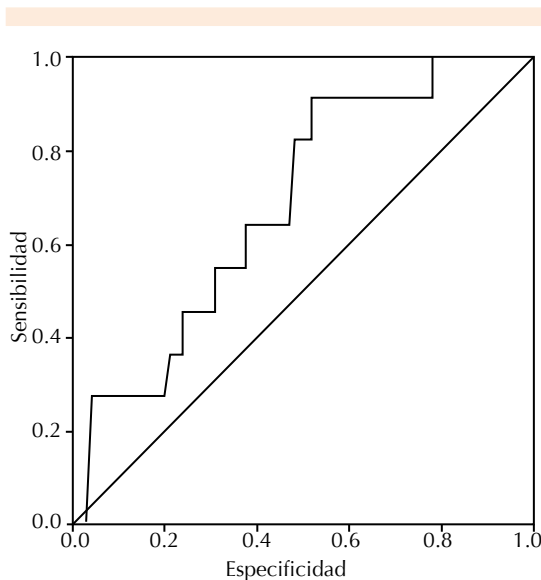
18 puntos, se obtuvo sensibilidad de 44%, con especificidad de 79% (p=0.009).

Se obtuvo un valor del área bajo la curva para mortalidad de 0.702 (Figura 4). Al evaluar el nivel de corte en 9 puntos se obtuvo sensibilidad de 81%, con especificidad de 53%; mientras que al considerar el nivel de corte en 18 puntos, se obtuvo sensibilidad de 45%, con especificidad de 77% (p=0.026).

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, en cuanto a datos demográficos se evidenció que la sepsis abdominal afecta en igual proporción a uno y otro sexo (48% hombres y 52% mujeres); el promedio de edad fue de 42.4 años, lo que mostró que es una enfermedad de adultos jóvenes en nuestro país, y el principal órgano causante del cuadro séptico fue el apéndice cecal, seguido por la vía biliar; datos





Los segmentos de diagonal se generan mediante empates

**Figura 4.** Curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos para mortalidad.

que se correlacionan con lo publicado en la bibliografía.<sup>11-13</sup>

La mortalidad fue de 7% del total de la muestra, que incluyó casos leves y graves. Al considerar solamente los casos severos se encontró mortalidad de 22%, que es inferior a lo registrado en la bibliografía, en la que la mortalidad es de alrededor de 30%<sup>3,14,15</sup> y en algunos casos se menciona que puede ser mayor de 40%.<sup>3</sup> El valor promedio de APACHE II en la población estudiada fue de 11.07, con el punto de corte de 15 para definir la gravedad. Al analizar los datos se confirmó que existe correlación estadística entre el grado de gravedad de APACHE II y la mortalidad, por lo que se sustenta usar la escala APACHE II como patrón de referencia para evaluar la gravedad en los pacientes con sepsis abdominal, lo que evidencia que un valor mayor de 15 puntos se correlaciona con mayor probabilidad de muerte ( $p$  menor a 0.005); este dato concuerda con lo publicado en la bibliografía.<sup>16</sup>

El valor promedio del índice neutrófilos-linfocitos obtenido fue de 13.3, que está por encima del valor fisiológico que recomienda inicialmente el índice de Zahorec.

Al comparar los resultados obtenidos entre grupos de gravedad por la escala APACHE II contra el riesgo predicho por el índice neutrófilos-linfocitos, se observó una tendencia de correlación positiva y se encontró que el porcentaje de casos graves por APACHE se incrementa de acuerdo con el aumento del riesgo predicho por el índice neutrófilos-linfocitos: con riesgo leve de 12%, riesgo moderado de 14% y riesgo grave de 27%; de los casos catalogados críticos, 50% fueron severos por APACHE ( $p$  menor de 0.05). En la discriminación como prueba de gravedad y mortalidad, los valores del área bajo la curva fueron de poder medio, con una variación importante con puntos de corte de 9 y 18.

En cuanto a las limitantes del estudio, se reconocen dos muy importantes: es un estudio retrospectivo y el tamaño de la muestra. Con el fin de mejorar y profundizar en el índice neutrófilos-linfocitos como herramienta para predecir la gravedad de los pacientes con sepsis abdominal, y como alcance de nuestro estudio, es pertinente realizar un estudio longitudinal prospectivo, diseñado con el propósito de validar la prueba, así como, en lo posible, tratar de aumentar el tamaño de la muestra, con el fin de que los datos estadísticos que se obtengan sean de mayor poder para su consecuente aplicación en la práctica médica.

## CONCLUSIÓN

Uno de los objetivos del estudio fue proponer un punto de corte del índice neutrófilos-linfocitos para el estudio de pacientes con sepsis de origen abdominal, por lo que después de evaluar el ejercicio estadístico con la curva ROC, se sugiere que el mejor punto de corte es de 18 puntos del



**Italdermol® G**

**UROCLASIO<sup>®</sup>NF**

índice neutrófilos-linfocitos para evaluar a los pacientes con sepsis abdominal. Con base en los resultados de nuestro estudio, concluimos que el índice neutrófilos-linfocitos es un mal predictor de gravedad y mortalidad en sepsis. Asimismo, se requieren más estudios en los que se incluya una muestra mayor para confirmar o descartar estos resultados.

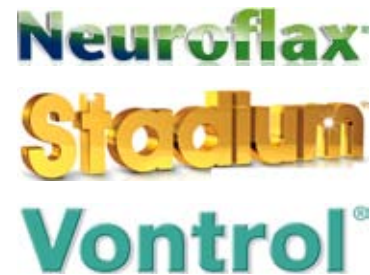
## REFERENCIAS

1. Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
2. Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J. Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis. *Med Intensiva* 2005;29:135-141.
3. Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol* 2013;93:329-342.
4. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de Terapia Intensiva mexicanas. *Cir Cir* 2009;77:301-308.
5. Mikkelsen ME, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677.
6. Rangel FS. Epidemiología de la sepsis bacteriana. *Enf Infecc Microbiol* 1999;19:173-180.
7. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical Care* 2010;14:207.
8. Mata Vicente JF. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2012;26:234-241.
9. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013;40:358-365.
10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
11. Chávez Pérez JP. Sepsis abdominal. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2002;16:124-135.
12. Rodea RH. Guía clínica para la atención del paciente con sepsis abdominal en el servicio de Cirugía General, Hospital General de México. Documento interno, 2002.
13. Pulido CA. Tratamiento médico en sepsis abdominal. *Cir Gen* 2011;33:23-24.
14. Sartelli, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2014;9:22.
15. Hecker A, Uhle F, Schwandner T, Padberg W, Weigand MA. Diagnostics, therapy and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:11-22.
16. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012;16:149.



## Resultados del tratamiento de las úlceras venosas con un polímero polisacárido con óxido de cinc

Cueto-García J<sup>1</sup>, Moreno-Eutimio MA<sup>2</sup>, Ibáñez-González de la Vega T<sup>2</sup>, Rodríguez-Ayala E<sup>3</sup>, Moreno-Rodríguez J<sup>2</sup>



### Resumen

**ANTECEDENTES:** las úlceras venosas varicosas crónicas constituyen un reto para los sistemas de salud de todo el mundo, principalmente debido a la dificultad para tratarlas y a que en la actualidad no hay ningún producto o método realmente eficaz que mejore la cicatrización y la calidad de vida y evite las complicaciones.

**OBJETIVO:** evaluar los resultados clínicos y moleculares de la aplicación del polímero polisacárido con óxido de cinc en el tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio clínico abierto, experimental, longitudinal, con una evaluación comparativa en dos brazos, en pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas, con distribución al azar, prospectivo fase III, que duró siete meses. A un grupo se le aplicó polímero polisacárido con óxido de cinc y el grupo control recibió tratamiento convencional (compresión venosa externa y apósitos simples).

**RESULTADOS:** el proceso de cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas en los dos grupos mostró diferencias importantes: en el grupo tratado con polímero polisacárido con óxido de cinc, las úlceras venosas varicosas crónicas mostraron una reducción significativamente mayor del área de la úlcera a la observada en el grupo control. En el grupo control, cinco pacientes insatisfechos con el tratamiento abandonaron el estudio durante la semana 5 a la 8, lo que no se observó en el grupo tratado con el polímero polisacárido con óxido de cinc. Estos hallazgos clínicos mostraron un curso paralelo a las concentraciones séricas observadas de las citocinas IL-8 e IL-6, menores de las células CD 45+ y aumento de las células CD 31+ en el grupo tratado con polímero polisacárido con óxido de cinc, en comparación con el grupo control.

**CONCLUSIONES:** el polímero polisacárido con óxido de cinc demostró tener un efecto muy favorable en la cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas que se acompaña de una notable mejoría de la calidad de vida. También produce cambios en las concentraciones séricas de las citocinas IL-8 e IL-6, menores de las células CD 45+ y aumento de las células CD 31+.

**PALABRAS CLAVE:** úlceras venosas varicosas crónicas, pie diabético, enfermedad venosa crónica, calidad de vida, polímero polisacárido con óxido de cinc.

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía, Hospital ABC, México, DF y Departamento de Investigación de la Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México.

<sup>2</sup>Laboratorio de Inmunobiología y Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

<sup>3</sup>Departamento de Investigación de la Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: 15 de noviembre 2015

Aceptado: diciembre 2015

### Correspondencia

Dr. Jorge Cueto García  
Bosque de Magnolias 87  
11700 Ciudad de México  
cuetoj1@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Cueto-García J, Moreno-Eutimio MA, Ibáñez-González de la Vega T, Rodríguez-Ayala E, Moreno-Rodríguez J. Resultados del tratamiento de las úlceras venosas con un polímero polisacárido con óxido de cinc. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):48-57.



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):48-57.

## Results of the treatment of chronic venous ulcers with a polymer polysaccharide with zinc oxide.

Cueto-García J<sup>1</sup>, Moreno-Eutimio MA<sup>2</sup>, Ibáñez-González de la Vega T<sup>2</sup>, Rodríguez-Ayala E<sup>3</sup>, Moreno-Rodríguez J<sup>2</sup>

sanfer®

### Abstract

**BACKGROUND:** Chronic varicose vein ulcers continue to represent a challenge to the health systems worldwide mainly due to the fact that they are very difficult to treat and that at the present time there is no product or method really effective that improves healing, avoids complications and improves the quality of life patients.

**OBJECTIVE:** To evaluate the clinical and molecular results of the application of a polymer polysaccharide with zinc oxide in the treatment of chronic ulcers.

**MATERIAL AND METHOD:** A clinical, open, experimental, longitudinal, prospective, random study was done making a comparative evaluation in two arms, in patients with chronic varicose vein ulcers, phase III, during seven months. One group received polymer polysaccharide with zinc oxide and control group was given conventional treatment (external venous compression and simple bandage).

**RESULTS:** Healing process of chronic varicose vein ulcers in the two groups showed important differences: in group treated with polymer polysaccharide with zinc oxide, chronic varicose vein ulcers showed a significantly higher reduction of the area of the ulcer than that observed in control group. In control group five unsatisfied patients with the treatment abandoned the study during weeks 5 to 8, which was not observed in group treated with polymer polysaccharide with zinc oxide. These clinical findings showed a parallel course to the serum levels of cytokines IL-8 and IL-6, lower of CD 45+ cells and increased CD 31+ cells in group treated with polymer polysaccharide with zinc oxide compared to control group.

**CONCLUSIONS:** Polymer polysaccharide with zinc oxide showed having a very favorable effect on healing of chronic varicose vein ulcers, accompanied by an evident improvement of life quality. It also produces changes on serum levels of cytokines IL-8 and IL-6, lower of CD 45+ cells and increased CD 31 + cells.

**KEYWORDS:** chronic varicose vein ulcers; diabetic foot; chronic venous disease; life quality; polymer polysaccharide with zinc oxide

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía, Hospital ABC, México, DF y Departamento de Investigación de la Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México.

<sup>2</sup> Laboratorio de Inmunobiología y Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Departamento de Investigación de la Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México.

### Correspondence

Dr. Jorge Cueto García  
Bosque de Magnolias 87  
11700 Ciudad de México  
cuetoj1@gmail.com

Neuroflax

Stadlum

Vontrol

## ANTECEDENTES

Las úlceras venosas varicosas crónicas representan complicaciones recurrentes e incapacitantes de la enfermedad venosa crónica y afectan a 1-2% de la población general, de acuerdo con un informe reciente Cochrane y de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculár.<sup>1,2</sup> Su importancia radica en el hecho de que las úlceras venosas varicosas crónicas difícilmente cicatrizan, recidivan, producen muy mala calidad de vida a los pacientes, requieren una enorme utilización de recursos humanos y materiales, producen síntomas incapacitantes y graves que, a su vez, son responsables directos de ausentismo y costos laborales elevados.<sup>1,2</sup>

El objetivo general de este estudio fue evaluar en pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas la respuesta clínica y molecular con un polímero polisacárido con óxido de cinc e investigar las propiedades curativas y antiinflamatorias de este dispositivo médico.

*Objetivos específicos:* 1. Evaluar la tasa de curación (cicatrización) y las dimensiones de la úlceras venosas varicosas crónicas con el polímero polisacárido con óxido de cinc en comparación con el grupo control tratado con el patrón de referencia aceptado; es decir, la compresión venosa externa y apósitos simples. 2. Cuantificar el infiltrado de células inflamatorias (células CD45+) al comienzo y al final del tratamiento, así como en las biopsias la proporción de células T auxiliares (células T CD4+), la proporción de linfocitos T citotóxicos (células T CD8+), la proporción de monocitos/macrófagos, la proporción de células endoteliales (células CD31 +) y determinar en suero las siguientes moléculas relacionadas con los procesos locales y sistémicos de inflamación: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-10 y TNF en ambos grupos. 3. Determinar la eficacia clínica del polímero polisacárido con óxido de cinc como coadyuvante en la cicatri-

zación de las úlceras venosas varicosas crónicas de las extremidades inferiores en comparación con la respuesta en el grupo control.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico abierto, experimental, longitudinal, con una evaluación comparativa en dos brazos, en pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas, con distribución al azar, prospectivo fase III, que duró siete meses y fue el documento central básico para obtener el Registro Oficial del Dispositivo Médico III (material de curación) por la Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) el 5 de septiembre de 2014, con el núm. 1853C2014 SSA.

El estudio clínico se realizó de conformidad con la Declaración de la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki, octubre 2013.<sup>3</sup> El protocolo fue revisado y evaluado por los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad del Hospital Juárez de México, y aprobado a través del Dictamen núm. HJM2210/12-A, que requiere notificación del progreso del estudio con periodicidad trimestral.

El polímero polisacárido con óxido de cinc se basa en un polímero carbohidrato complejo de origen vegetal que entre otras aplicaciones se utiliza ampliamente en nutrición y medicina humanas desde hace varias décadas, combinado con óxido de cinc que juega un papel importante en los procesos de cicatrización y aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) como aditivo farmacéuticamente aceptable, ampliamente utilizado en Ortodoncia y Dermatología. Es biodegradable, no tóxico, no requiere condiciones especiales de conservación y ambos ingredientes se consideran GRAS (generalmente considerados seguros) por la FDA.



## sanfer®

### Criterios de inclusión y exclusión

El grupo de estudio consistió en 40 pacientes reclutados y tratados en el Hospital Juárez de México que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años de edad, diagnosticados con una úlcera venosa activa en cualquier extremidad pélvica de hasta 50 cm de extensión máxima, sin tratamiento previo con factores estimulantes de crecimiento, que desearon participar en el estudio y firmaron su carta de consentimiento.

No se incluyeron pacientes con obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad autoinmunitaria, diagnóstico de VIH, hepatitis, cáncer, con incapacidad para dejar de fumar y población vulnerable (de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud).<sup>1</sup>

### Obtención de la suspensión celular a partir de la biopsia

Después de aplicar anestesia local con lidocaína en aerosol a 10% en la úlcera venosa varicosa crónica, se obtuvo la biopsia a partir de la periferia del borde de cada lesión utilizando un sacabocado desechable estéril de 4 mm (Biopsy Punches, HealthLink). El total de la biopsia (4 mm<sup>2</sup>) se dividió en cuatro fragmentos de aproximadamente 1 mm<sup>2</sup> cada uno. Las cuatro porciones del tejido se colocaron en 1 mL de solución amortiguadora de fosfatos (PBS) con pH=7.4, en un sistema de navajas (Medicons, 35 µm, BD Biosciences, San José, CA, Estados Unidos<sup>2</sup>) y se procesaron durante un minuto en el sistema Medimachine (Becton Dickinson, CA, Estados Unidos), que permite la disgregación del tejido para obtener una

suspensión celular. La suspensión celular fue filtrada (Filcons de 30 µm, BD Biosciences, San Jose, CA, Estados Unidos) y posteriormente centrifugada en dos ocasiones a 1,500 rpm durante cinco minutos.

### Determinación del porcentaje de células inflamatorias (CD45+) y endoteliales (CD31+) a partir de las biopsias

La suspensión celular se centrifugó a 1,500 rpm por diez minutos para proceder a la tinción de citometría de flujo, utilizando un anticuerpo anti-CD45 y un anticuerpo anti-CD31, para la determinación de células inflamatorias y endoteliales, respectivamente, las muestras se adquirieron en el citómetro de flujo (BD Accuri™ C6 Flow Cytometer) y se analizaron con el programa de FlowJo v10.

### Análisis estadístico

Al tener en cuenta los datos previos ponderados, dirigidos a evaluar la eficacia del polímero polisacárido con óxido de cinc al asumir un error de 0.05  $\alpha$  un error  $\beta$  0.20, con un poder respectivo de 80% y al establecer el cálculo del tamaño de la muestra mínimo a través del paquete estadístico STATA 11.2 y tomando un potencial de 20% como máximo de la pérdida durante el seguimiento, se consideró necesario incluir en el estudio 20 pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas de miembros inferiores por grupo.

Los datos de porcentajes de células CD45+ y células CD31+ se analizaron mediante el programa informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, Estados Unidos) y se compararon con la prueba no paramétrica de Wilcoxon pareada; se consideraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p$  menor de 0.05.

<sup>1</sup> Sectores o grupos de la población que por su condición de edad, sexo, estado civil y origen étnico se encuentran en condición de riesgo que les impide incorporarse al desarrollo y acceder a mejores condiciones de bienestar.

Neuroflax

Stadium

Vontrol

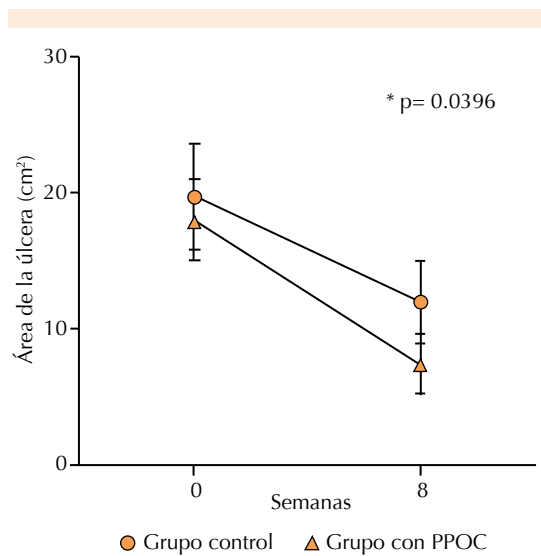
**RESULTADOS**

El proceso de cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas en los dos grupos mostró diferencias importantes: en el grupo tratado con polímero polisacárido con óxido de cinc, las úlceras venosas varicosas crónicas mostraron una reducción significativamente mayor del área de la úlcera a la observada en el grupo control (Figura 1). En el grupo control, cinco pacientes insatisfechos con el tratamiento abandonaron el estudio durante la semana 5 a la 8, lo que no se observó en el grupo tratado con el polímero polisacárido con óxido de cinc.

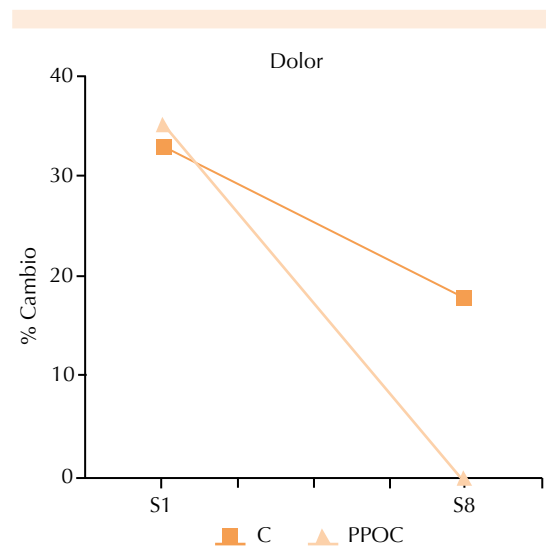
En cuanto a la aplicación tópica del polímero polisacárido con óxido de cinc, los pacientes y sus familiares reportaron que el gel era muy sencillo de preparar y aplicar. Después de la aplicación inicial, en la siguiente visita se

encontró –con la ayuda del cuestionario SF-36<sup>4</sup>– que en la mayoría de los pacientes tratados con polímero polisacárido con óxido de cinc, el dolor, el ardor, el insomnio y la cantidad de secreciones desaparecieron o se redujeron significativamente, y la calidad de vida mejoró notablemente (Figura 2). En el grupo control no se observó mejoría en la calidad de vida y sólo 45% refirió alguna mejoría en la cuarta semana de tratamiento.

Estos hallazgos clínicos mostraron un curso paralelo a las concentraciones séricas observadas de las citocinas IL-8 e IL-6, menores de las células CD 45+ y aumento de las células CD 31+ en el grupo tratado con polímero polisacárido con óxido de cinc en comparación con el grupo control. No hubo efectos indeseables de la aplicación de polímero polisacárido con óxido de cinc en ningún paciente (Figuras 3 y 4).

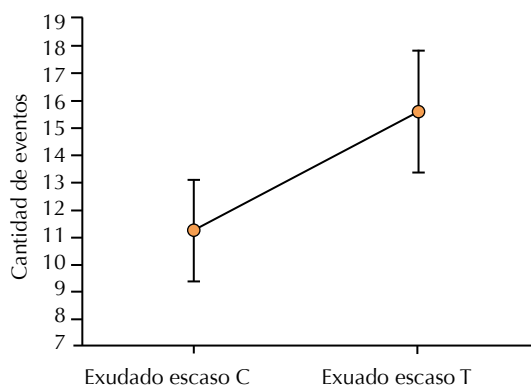


**Figura 1.** Reducción del área de la úlcera en ambos grupos. Pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas tratados con polímero polisacárido con óxido de cinc (PPOC) diariamente durante ocho semanas y el tratamiento convencional (grupo control).



**Figura 2.** El polímero polisacárido con óxido de cinc (PPOC) produjo una importante disminución o desaparición completa del dolor en comparación con el grupo control (C).

# sanfer®

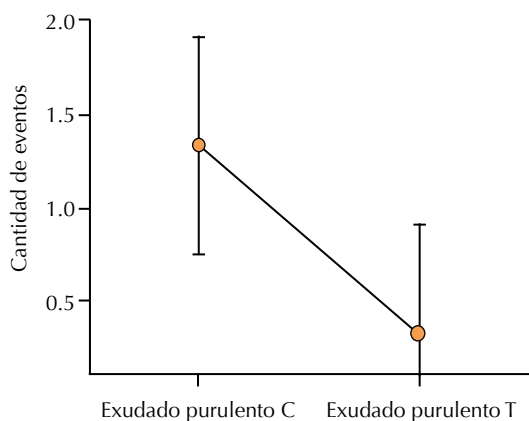


**Figura 3.** Más individuos muestran exudado escaso en el grupo tratado con polímero polisacárido con óxido de cinc que en el grupo control.

### Frecuencia de células inflamatorias (CD45+) y células endoteliales (CD31+) en biopsias de pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas al inicio y después de ocho semanas de tratamiento con polímero polisacárido con óxido de cinc y control

El tratamiento con polímero polisacárido con óxido de cinc disminuyó el porcentaje de infiltrado inflamatorio (células CD45+) de manera significativa ( $p=0.003$ ) en los pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas que no cicatrizaron en su totalidad al finalizar el tratamiento (ocho semanas) y no se encontró diferencia en el porcentaje de células CD45+ en el grupo control (tratamiento sin polímero polisacárido con óxido de cinc). Figura 5A

El tratamiento con polímero polisacárido con óxido de cinc aumentó de manera significativa ( $p=0.045$ ) las células endoteliales (CD31+) en los pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas que no cicatrizaron en su totalidad al finalizar el tratamiento (ocho semanas) y no se encontró diferencia en el porcentaje de células CD31+ en el grupo control (Figura 5B).



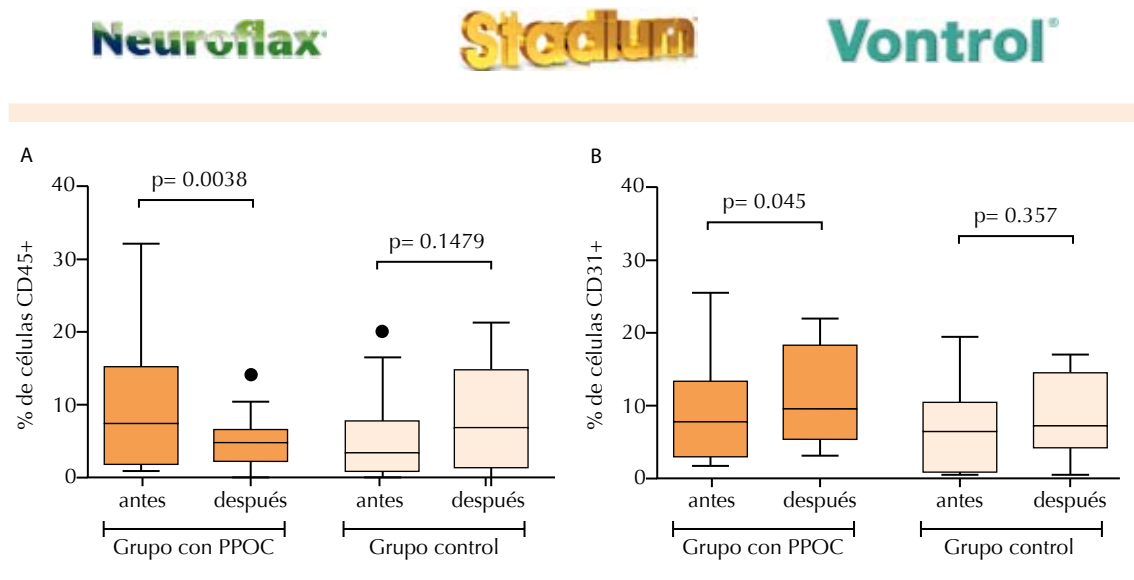
**Figura 4.** Menor cantidad de exudado purulento en pacientes tratados con polímero polisacárido con óxido de cinc en comparación con los pacientes del grupo control.

## DISCUSIÓN

Los médicos sabemos por experiencia lo complicado que es el tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas con los medios a nuestra disposición.<sup>1,2,5-9</sup> Para complicar las cosas, su prevalencia está incrementándose debido al aumento de la obesidad y la diabetes mellitus en todo el mundo.<sup>5</sup>

Asimismo, los costos del tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas son elevados y más aún en los pacientes mayores. Un informe reciente de Estados Unidos reportó una prevalencia de úlceras venosas varicosas crónicas de 1.7% en pacientes mayores de 65 años de edad con un costo anual de 9,600 dólares per cápita,<sup>6</sup> mientras que otros reportes indican un costo alto de 14.9 mil millones de dólares al año.<sup>7</sup> Los costos tan elevados debidos al tratamiento se deben también a la muy mala calidad de vida porque la mayoría de los pacientes sufren dolor (81%), ardor (69%) e insomnio (67%) y con frecuencia requieren diferentes tipos de medicamentos para tratar estos síntomas molestos e incapacitantes.<sup>6-8</sup>





**Figura 5.** Porcentaje de leucocitos totales y células endoteliales en biopsias de pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas tratados con y sin polímero polisacárido con óxido de cinc (PPOC). En los pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas tratados con polímero polisacárido con óxido de cinc disminuyó el porcentaje de infiltrado inflamatorio (A) que no se modificó en el grupo control. En la determinación de células endoteliales se obtuvieron iguales resultados (B). Las determinaciones se realizaron al inicio y después de ocho semanas de tratamiento mediante citometría de flujo multiparamétrica. Los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Wilcoxon pareada.

Ruckley considera que el tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas representa 1 a 2% del presupuesto anual en salud en Inglaterra.<sup>9</sup>

El problema más importante que enfrentan los servicios de salud y los pacientes en el tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas es que en la actualidad no existe ningún método ni producto local ni sistémico que mejore los resultados que se obtuvieron durante décadas con el patrón de referencia; es decir, el uso de la compresión venosa externa y los apósitos simples. En 2011, el Foro Venoso Americano informó que el único método de tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas con un nivel tipo I de evidencia era el método tradicional descrito.<sup>10</sup> En 2013, la Agencia Americana para la Calidad en la Investigación (AHRQ) de la Dirección de Alimentos y Fármacos publicó sus recomendaciones para el tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas y después de revisar más de 10,000 artículos concluyó que

los apósitos denominados “avanzados”, con diferentes propiedades adicionales, no mejoraron la cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas en comparación con los apósitos simples y la compresión venosa y no mejoraron la calidad de vida de los pacientes, en particular el control del dolor.<sup>11</sup>

Además, la Sociedad Europea de Cirugía Vascul ar publicó recientemente las recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad venosa crónica en los estadios C5 y C6 que son las etapas avanzadas, es decir, las úlceras venosas varicosas crónicas, y sus recomendaciones son similares a las mencionadas anteriormente a las del Foro Venoso Americano de la AHRQ.<sup>2,11</sup>

Las publicaciones recientes y consensos demostraron que los apósitos de plata, alginatos, etcétera producen resultados cuestionables en el tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas;<sup>12</sup> asimismo, varias publicaciones aún



sanfer®

apoyan a la compresión venosa externa como el pilar del tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas.<sup>11-15</sup>

En el Informe de Margolis y colaboradores citado frecuentemente<sup>16</sup> las úlceras venosas varicosas crónicas que cicatrizaron en los primeros seis meses de tratamiento fueron las de menos de 5 cm de diámetro y menos de seis meses de evolución. Otros autores demostraron que las úlceras venosas varicosas crónicas, las úlceras por presión y las ulceraciones del pie diabético están entre las tres lesiones más lentas en cicatrizar porque a cinco meses de tratamiento la cicatrización promedio es de 30 a 50% del tamaño inicial.<sup>6</sup>

Los resultados clínicos obtenidos en este estudio confirman que el uso del polímero polisacárido con óxido de cinc produce una clara mejoría en el proceso de cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas en comparación con el tratamiento patrón de referencia, lo que es más notable en las lesiones más grandes. Este hallazgo también lo describió un informe preliminar de nuestro grupo de la aplicación del polímero polisacárido con óxido de cinc en pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas resistentes a múltiples tratamientos, con tasas de curación de 80 a 100% a ocho semanas de tratamiento.<sup>17</sup> Moreno y su grupo, al evaluar las propiedades antiinflamatorias del polímero polisacárido con óxido de cinc y su correlación con las moléculas pro y antiinflamatorias informaron que las úlceras venosas varicosas crónicas no sólo cicatrizan más rápido, sino que además había hallazgos moleculares para fundamentar las propiedades antiinflamatorias.<sup>18</sup> Recientemente, el mismo grupo informó hallazgos clínicos y moleculares similares en las biopsias obtenidas en las úlceras venosas varicosas crónicas comparando estos resultados con el tratamiento patrón de referencia al principio y al final del tratamiento con polímero polisacárido con óxido de cinc y las

conclusiones fueron las mismas que informaron de antemano; es decir, que el polímero polisacárido con óxido de cinc mejora la cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas y que tiene propiedades antiinflamatorias potentes.<sup>19</sup>

Sin embargo, el hallazgo más sorprendente en los estudios clínicos iniciales con polímero polisacárido con óxido de cinc –una vez que la úlcera se desbrida o limpia correctamente<sup>20</sup>–, es la mejoría rápida, a veces impresionante, en la calidad de vida de estos pacientes que comienza entre los días 3 y 5 después del inicio del tratamiento con este dispositivo médico. Los pacientes ya no requieren otros medicamentos para controlar el dolor y el ardor, pudieron dormir normalmente y regresaron a sus actividades normales en cuestión de unos pocos días.<sup>17-19</sup> El polímero polisacárido con óxido de cinc debe aplicarse con la compresión venosa externa adecuada.

Debido a sus costos y relevancia, la determinación de la calidad de vida en el tratamiento de pacientes con úlceras venosas varicosas crónicas es objeto de un intenso escrutinio en estas lesiones crónicas complicadas.<sup>21,22</sup>

En la actualidad, nuestro grupo realiza extensas pruebas bacteriológicas para determinar si el polímero polisacárido con óxido de cinc tiene propiedades antibacterianas porque se sabe que algunas maltodextrinas tienen estas propiedades que se utilizan ampliamente en la medicina veterinaria,<sup>23</sup> el transporte de alimentos,<sup>24</sup> etcétera y el ion cinc también tiene propiedades antibacterianas leves,<sup>24-26</sup> los resultados iniciales en el Laboratorio de Bacteriología parecen demostrar esta hipótesis.

Por las razones expuestas, constantemente se proponen nuevas formas de tratamiento de las úlceras venosas varicosas crónicas, como el uso de plasma rico en plaquetas,<sup>27</sup> el complejo

Neuroflax

Stadlum

Vontrol

de submucosa y matriz extracelular intacta,<sup>6</sup> la aplicación de fibroblastos y queratinocitos alogénicos humanos,<sup>28</sup> epidermis autóloga cultivada,<sup>29</sup> etc., pero a la fecha no hay pruebas definitivas de su eficacia<sup>30</sup> ni en la evaluación de sus beneficios o los efectos secundarios potenciales. Una consideración importante debe ser la de los costos de tratamiento, porque muchas de las nuevas tecnologías complejas pueden estar fuera de las posibilidades de los pacientes en muchos países.

### CONCLUSIONES

En el tratamiento actual de las úlceras venosas varicosas crónicas no existe un producto o método realmente efectivo; las denominadas terapias modernas avanzadas no demostraron ninguna superioridad sobre el tratamiento clásico patrón de referencia. En la evaluación clínica inicial el polímero polisacárido con óxido de cinc demostró tener un efecto muy favorable en la cicatrización de las úlceras venosas varicosas crónicas que se acompaña de una notable mejoría de la calidad de vida. Tiene otras ventajas adicionales, por lo que se sugiere realizar más evaluaciones clínicas con mayor número de pacientes y multicéntricas para confirmar estos hallazgos clínicos.

### REFERENCIAS

- Samuel N, Carradice D, Wallace T, Smith GE, Chetter IC. Endovenous thermal ablation for healing venous ulcers and preventing recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 4; 10:CD009494. Disponible en:10.1002/1461858.CD009494.pub2.
- Wittens AH, Davies N, Bækgaard, et al. Editor's Choice - Management of chronic venous disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678-737.
- World Medical Association, Declaration of Helsinki: Principios Éticos en la Investigación Utilizando Seres Humanos. *JAMA* 2013;310:2191-2194. Disponible en:10.1001/jama.2013.281053. PMID 24141714.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo, P, et al. Health Questionnaire SF-36: Experience in a decade and new developments. *Gac Sanit* 2005;19:135-150.
- Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner R. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:271-276.
- Hodde JP, Allam R. Extracellular wound matrices: small intestinal submucosa wound matrix for chronic wound healing. *Wounds* 2007;19:157-162.
- Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, et al. Burden of venous leg ulcers in the United States. *J Med Economics* 2014;17:347-356.
- Fife CE, Carter MJ. Wound care outcomes and associated cost among patients treated in US outpatient wound centers: data from the US wound registry. *Wounds* 2012;24:10-17.
- Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997;48:67-69.
- Beebe HG, Bergan JJ, Berqvist D, Eklof B, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs consensus statement. Organizado por la Fundación Straub con la Cooperación del Foro Venoso Americano. 6º Congreso anual. 1995;24:313-318. February 22-25, 1994, Maui, Hawaii.
- Zenilman J, Valle MF, Malas MB, Maruthur N, et al. Chronic venous ulcers: A comparative effectiveness review of treatment modalities. *Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality* 2013;13:1-77.127.
- Beam JW. Topical silver for infected wounds. *J Athl Train* 2009;44:531-533. Disponible en: 10.4085/1062-6050-44.5.531.
- O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD000265. Disponible en: 10.1002/14651858.CD000265.pub.3.
- Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294:1389-1391. PMID: 3109669.
- Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1854-1859.
- Margolis D, Berlin J, Strom B. Which venous leg ulcers will heal with limb compression bandages? *Am J Med* 2000;109:15-19.
- Cueto J, Moreno M, Bahena Z, Rodríguez E, et al. Tratamiento de las úlceras venosas varicosas, complicadas y refarctarias con un polímero polisacárido con óxido de zinc. Reporte preliminar. *Revista Mexicana de Angiología* 2015;43:102-108.
- Moreno M, Nieto N, Espinosa L, Torres Y, et al. Potent anti-inflammatory activity of carbohydrate polymer with oxide of zinc. *Bio Med Research International* 2014. Article ID712312;1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/712312>.
- Moreno M, Espinosa L, Orozco T, Orozco T, et al. Enhanced healing and anti-inflammatory effects of a carbohydrate polymer with zinc oxide in patients with chronic venous



sanfer®

- leg ulcers: preliminary results. Archives of Medical Science (aceptado para publicación. Agosto 2015).
20. Lars K, Thomas W. Wound bed preparation: The impact of debridement and wound cleansing. *Wound Medicine, Medicine* 2013;1:44-50.
  21. Kahn SR, M'lan CE, Lamping DL, Kurz X, et al; VEINES Study Group. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg* 2004;4:823-828.
  22. Smith JJ, Guest MG, Greenhalgh RM, Davies AH. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *J Vasc Surg* 2000;31:642-649.
  23. Krahwinkel DJ, Boothe HW. Topical and systemic medications for wounds. *Vet Clin Small Anim Pract* 2006;36:739-757.
  24. Hajipour M, Fromm K, Ashkarran A, de Aberasturi DJ, et al. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in biotechnology* 2012;30:499-511.
  25. Xie Y, He Y, Irwin P, Jin T, Shi X. Antibacterial activity and mechanism of action of zinc oxide nanoparticles against *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol* 2011;77:2325-2331.
  26. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Lett* 2015;7:219-242.
  27. Martinez M, Martí A, Solà I, Expósito JA, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006899. Disponible en: 10.1002/14651858.CD006899.pub2.
  28. Kirsner R, Marston W, Snyder R, Lee T, et al. Spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 2013;21:682-687. Disponible en: 10.1111/wrr.12076. Epub 2013 Aug 8.
  29. Wille JJ, Burdge JJ, Pittelkow MR. Rapid healing of chronic venous stasis leg ulcers treated by the application of a novel serum-free cultured autologous epidermis. *Wound Repair Regen* 2011;19:464-474. Disponible en: 10.1111/j.1524-475X.2011.00702.x. Epub 2011 Jun 7.
  30. Snyder DL, Sullivan N, Schoelles KM. Skin substitutes for treating chronic wounds. *Technology Assessment Report* Project ID: HCPR0610 December 18, 2012.

#### 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](http://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.



## Consenso de expertos en prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el adulto mayor y en casos especiales

Castro-Martínez MG<sup>1</sup>, Liceaga-Craviotto G<sup>2</sup>, Alexanderson-Rosas G<sup>3</sup>, Bolado-García V<sup>4</sup>, d'Hyver-Wiechers C<sup>5</sup>, Durán-Salgado M<sup>6</sup>, Fuentes-Venegas A<sup>7</sup>, Galindo-Delfín SG<sup>8</sup>, García-Méndez J<sup>9</sup>, Godínez-Corona E<sup>10</sup>, Gómez-Romero P<sup>11</sup>, Gutiérrez-Reza T<sup>12</sup>, Herrera-Madriral C<sup>13</sup>, Licea-Granados R<sup>14</sup>, Luckie LA<sup>15</sup>, Márquez-Marín M<sup>16</sup>, Pliego-Reyes C<sup>17</sup>, Ramos-Rodríguez R<sup>18</sup>, Rubio-Guerra A<sup>19</sup>, Salinas-Orozco S<sup>20</sup>, Servín-Caamaño A<sup>21</sup>, Vargas-Ayala G<sup>22</sup>, Morales-Andrade E<sup>23</sup>

### Resumen

La prevalencia de obesidad va en aumento en todos los grupos de edad, incluido el grupo de personas mayores de 65 años. Sin embargo, el enfoque clínico apropiado de la obesidad en el adulto mayor es controvertido debido a la reducción del riesgo relativo de salud asociado con el aumento en el índice de masa corporal, la variable eficacia del tratamiento farmacológico y los efectos de la pérdida de peso en la masa muscular y el tejido óseo. El objetivo de este consenso, en el que participaron 20 especialistas en las áreas de Geriátrica, Medicina Interna, Endocrinología, Cardiología, Psiquiatría y Nutrición, fue revisar los aspectos clínicos relacionados con la obesidad en el adulto mayor para proporcionar a los profesionales de salud las pautas de control de peso adecuadas para esta población. Cada participante estableció la evidencia y las recomendaciones de los diferentes temas tratados según su campo de mayor experiencia clínica, que se enriquecieron por la opinión de los demás expertos. Al final, toda la evidencia sin GPC de referencia se graduó de acuerdo con la clasificación propuesta por *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y las decisiones tomadas se unificaron en el documento que aquí se comunica. Las consecuencias que tiene la obesidad en la salud del adulto mayor están relacionadas con la disminución en la masa magra periférica, incremento de la grasa visceral y el depósito de grasa en músculo, hígado y páncreas. La obesidad se asocia con morbilidades como diabetes, hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, cáncer, artrosis, asma y mala salud física, entre otras. El riesgo relativo de mortalidad y decremento en la supervivencia se alteran después de la edad de 60 años y el riesgo absoluto de mortalidad se incrementa con el índice de masa corporal después de la edad de 65 años.

**PALABRAS CLAVE:** adulto mayor, obesidad, sarcopenia, cáncer, alteraciones musculoesqueléticas, cardiopatía, apnea obstructiva del sueño, alteraciones endocrinológicas.

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna. Directora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Profesor de la Facultad de Medicina, UNAM. Miembro del American College of Physicians. Miembro de la SMNE.

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna, Jefe de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 1, IMSS. Profesor titular de la especialidad de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>3</sup> Internista, certificada y recertificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Secretaria del Consejo Mexicano de Medicina Interna. Jefa de la Unidad de Medicina Interna, pabellón 108, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Profesora de pregrado de la Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>4</sup> Lic. en Nutrición, Doctorado en Biología y Patología Perinatales, Universidad San Pablo, CEU de Madrid. Secretaria Académica de la Facultad de Nutrición en la Universidad Veracruzana, Jalapa, Veracruz.

<sup>5</sup> Geriatra, Coordinador de Geriátrica, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>6</sup> Internista adscrita al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 24 del IMSS. Certificada por el Colegio Mexicano de Medicina Interna.

<sup>7</sup> Internista y Geriatra. Jefe de Servicio y Coordinación de Medicina Interna del Hospital General Regional 2 Villa Coapa, IMSS. Profesor de asignatura por la UNAM, IPN y Universidad La Salle. Consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

<sup>8</sup> Lic. en Nutrición, Nutrición Clínica, Servicios de Salud de Veracruz, Miembro de la SMNE.

<sup>9</sup> Especialista en Medicina Interna e Infectología Clínica, Jefe del Departamento de Posgrado y Educación Médica Continua, Instituto Nacional de Cancerología. Secretaria de Enseñanza Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Segundo Secretario, Junta Directiva del Colegio de Medicina Interna, 2015-2016.

<sup>10</sup> Licenciada en Dietética y Nutrición, Clínica de Obesidad, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

<sup>11</sup> Médico cirujano. Jefatura de Posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>12</sup> Internista y Geriatra, responsable de la Unidad de Geriátrica, Hospital Naval de Alta Especialidad.

<sup>13</sup> Especialista en Medicina Interna y Endocrinología, Miembro de las Sociedades Latinoamericana

Recibido: 8 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dra. María Guadalupe Castro Martínez  
Av. Ejército Nacional 613, salas 15 y 16  
11520 Ciudad de México  
diabetesdos@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Castro-Martínez MG, Liceaga-Craviotto G, Alexanderson-Rosas G, Bolado-García V y col. Consenso de expertos en prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en el adulto mayor y en casos especiales. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):58-88.



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):58-88.

## Expert consensus on prevention, diagnosis and treatment of obesity in elderly and in special cases.

Castro-Martínez MG<sup>1</sup>, Liceaga-Craviotto G<sup>2</sup>, Alexanderson-Rosas G<sup>3</sup>, Bolado-García V<sup>4</sup>, d'Hyver-Wiechers C<sup>5</sup>, Durán-Salgado M<sup>6</sup>, Fuentes-Venegas A<sup>7</sup>, Galindo-Delfín SG<sup>8</sup>, García-Méndez J<sup>9</sup>, Godínez-Corona E<sup>10</sup>, Gómez-Romero P<sup>11</sup>, Gutiérrez-Reza T<sup>12</sup>, Herrera-Madriral C<sup>13</sup>, Licea-Granados R<sup>14</sup>, Luckie-Laura A<sup>15</sup>, Márquez-Marín M<sup>16</sup>, Pliego-Reyes C<sup>17</sup>, Ramos-Rodríguez R<sup>18</sup>, Rubio-Guerra A<sup>19</sup>, Salinas-Orozco S<sup>20</sup>, Servín-Caamaño A<sup>21</sup>, Vargas-Ayala G<sup>22</sup>, Morales-Andrade E<sup>23</sup>

### Abstract

The prevalence of obesity is increasing in all age groups, including the group of people over 65 years. However, appropriate clinical approach to obesity in the elderly is controversial due to the reduction in relative health risk associated with increased body mass index, the variable efficacy of drug treatment and the effects of weight loss on muscle mass and bone tissue. The purpose of this consensus, in which 20 specialists participated within the field of Geriatrics, Internal Medicine, Endocrinology, Cardiology, Psychiatry and Nutrition, was to review the clinical aspects of obesity in the elderly to provide health professionals control weight guidelines appropriate for this population. Each participant established the evidence and recommendations on the various issues addressed by greater clinical experience, being enriched by the opinions of other experts. At the end, all the evidence without a CPG reference was rated according to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), and the decisions taken were unified in the document presented here. The consequences of obesity on the health of the elderly are related to the decrease in peripheral lean mass, increased visceral fat and fat deposition in muscle, liver and pancreas. Obesity is associated with morbidities such as diabetes, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, cancer, arthritis, asthma and poor physical health, among others. The relative risk of mortality and decrease in survival are altered after 60 years and the absolute risk of mortality increases with body mass index after 65 years.

**KEYWORDS:** elderly; obesity; sarcopenia; cancer; musculoskeletal disorders; heart disease; obstructive sleep apnea; endocrine disorders



y Americana de Diabetes, Miembro de las Sociedades Mexicanas de Medicina Interna, Endocrinología y Residentes. Catedrático Titular de Posgrado en la UNAM y en la Universidad La Salle. Médico adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

<sup>14</sup> Médico familiar. Diplomado en Epidemiología. Educadora en Diabetes.

<sup>15</sup> Especialista en Medicina Interna y en obesidad. Maestra en Ciencias con Especialidad en Investigación Clínica.

<sup>16</sup> Especialista en Psiquiatría, Maestría en Ciencias Fisiológicas. Psiquiatra de enlace, Hospital Médica Sur.

<sup>17</sup> Internista, subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica. Maestro en Ciencias. Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, UNAM.

<sup>18</sup> Médico internista por la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Diabetología por parte del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Jefe de Medicina interna, Centro Hospitalario del Estado Mayor Presidencial.

<sup>19</sup> Internista, Jefe de Enseñanza e Investigación y profesor adjunto al curso de especialidad en Medicina Interna en el Hospital General Ticomán.

<sup>20</sup> Endocrinólogo adscrito al servicio de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

<sup>21</sup> Internista adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de México. Profesor de pregrado del Instituto Politécnico Nacional y de la Universidad Panamericana.

<sup>22</sup> Internista certificado por el Consejo de Medicina Interna de México. Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticoman, SSDF. SNI I.

<sup>23</sup> Especialista en epidemiología. Jefe de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE. Profesor de la maestría en Salud Pública de la Escuela de Graduados de la Secretaría de la Defensa Nacional.

### Correspondence

Dra. María Guadalupe Castro Martínez  
Av. Ejército Nacional 613, salas 15 y 16  
11520 Ciudad de México  
diabetesdos@yahoo.com.mx



### Objetivo

El principal objetivo de este consenso fue revisar los aspectos clínicos relacionados con la obesidad en el adulto mayor para proporcionar a los profesionales de salud las pautas adecuadas de control de peso para esta población.

### Justificación

La transición demográfica acelerada en México y en el resto del mundo, así como los cambios corporales durante el envejecimiento (osteoporosis, incremento de la grasa visceral y disminución de la subcutánea, además de la disminución de la masa muscular, entre otros cambios) y el estado nutricional del adulto mayor, ponen de manifiesto la necesidad de contar con información actualizada que sirva de guía para la práctica cotidiana del personal de salud que atiende a este tipo de pacientes. Con este aumento en la prevalencia de obesidad, las enfermedades crónicas han llegado a ser la causa principal de defunción. Además, los trastornos endocrinos, como diabetes, obesidad y síndrome metabólico son, en particular, frecuentes, por lo que los cuidados para esta población deben evolucionar si se quiere enfrentar estos problemas de manera eficaz.

### Usuarios

Las recomendaciones establecidas en este documento están dirigidas a médicos generales y especialistas, así como a personal del sector salud que esté en contacto con este tipo de pacientes para que sea una herramienta útil en la correcta evaluación del estado nutricional en el adulto mayor, ayude al adecuado manejo del paciente con obesidad y concientice acerca de la importancia de un enfoque multidisciplinario del tratamiento.

### Metodología

*Conformación del grupo de trabajo:* se invitó a participar a 22 especialistas en las áreas de

Geriatría, Medicina Interna, Endocrinología, Cardiología, Psiquiatría y Nutrición. Los expertos se seleccionaron con base en criterios como su experiencia, juicio clínico y conocimiento del tema.

*Delimitación del consenso:* se abarcaron temas específicos considerando los rubros de prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en personas mayores de 65 años, así como en los pacientes de este sector poblacional con comorbilidad cardiometabólica, musculoesquelética, endocrinológica, neumológica y oncológica. Para fines de la realización de este consenso se consideró adulto mayor la persona con 65 años o más, tomando en cuenta que la Norma Oficial Mexicana (NOM) considera el corte de 60 años por cuestiones laborales y administrativas, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el corte de 65 años en individuos que viven en países industrializados y de 60 en países en vías de desarrollo debido a que la esperanza de vida es menor.

*Protocolo de búsqueda:* el proceso de búsqueda abarcó guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas, estudios observacionales, ensayos clínicos con distribución al azar y metanálisis en el periodo comprendido de 1994 a 2014 de documentos publicados en idiomas inglés y español enfocados en el adulto mayor de 65 años.

*Desarrollo de evidencias y recomendaciones:* las recomendaciones de las guías de práctica clínica utilizadas como documentos de referencia mantuvieron la gradación de acuerdo con los criterios usados en cada guía. En el caso de no contar con guías de práctica clínica como documento de referencia, las recomendaciones se elaboraron mediante el análisis de la bibliografía de las revisiones sistematizadas, metanálisis, ensayos clínicos con distribución al azar y estudios observacionales acorde con la clasificación propuesta por *National Institute for Health and*



*Clinical Excellence* (NICE), que clasifica la evidencia y los tipos de estudio de acuerdo con el análisis de la validez y de los hallazgos en virtud de la calidad metodológica de la evidencia en materia de diagnóstico y tratamiento. Las recomendaciones establecidas por el grupo de expertos que elaboró este consenso se señalaron como Consenso de Grupo de Expertos (CGE).

### Introducción

El aumento en la prevalencia de adultos mayores de 60 años en México y en el resto del mundo creó un cambio importante en la dinámica poblacional. En la actualidad se calcula que existen 600 millones de adultos mayores y su proporción aumentará a razón de 2% anual. De seguir esta tendencia, en 2050 se calcula que ascenderá a 2,000 millones de personas.<sup>1</sup> Aunado a esto, debe considerarse que el sobrepeso y la obesidad crecen de manera paralela con la expectativa de vida de la población, por lo que su prevalencia en la población adulta aumentará. La prevalencia de sobrepeso en el adulto mayor puede llegar a sobreestimarse cuando se usan criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 1. Nivel de evidencia [NE]: 1+++. Grado de recomendación [GR]: A).<sup>2,3</sup>

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT 2012),<sup>5</sup> que

clasificó a la obesidad de acuerdo con el índice de masa corporal propuesto por la Organización Mundial de la Salud, se encontró una prevalencia de sobrepeso de 42% y de obesidad de 28% en sujetos de 60 a 69 años con estatura corregida (talla altura talón-rodilla), que disminuye con la edad (Figura 1).

En el adulto mayor ocurren varios cambios fisiológicos, como disminución del metabolismo basal, redistribución de la composición corporal, alteraciones en el funcionamiento del aparato digestivo, modificaciones en la percepción sensorial y en la capacidad masticatoria, disminución de la sensibilidad a la sed, pérdida de la masa muscular, aumento de la frecuencia y gravedad de las enfermedades, en especial de enfermedades crónicas no transmisibles y efectos secundarios de los fármacos que afectan directa o indirectamente el estado nutricional.

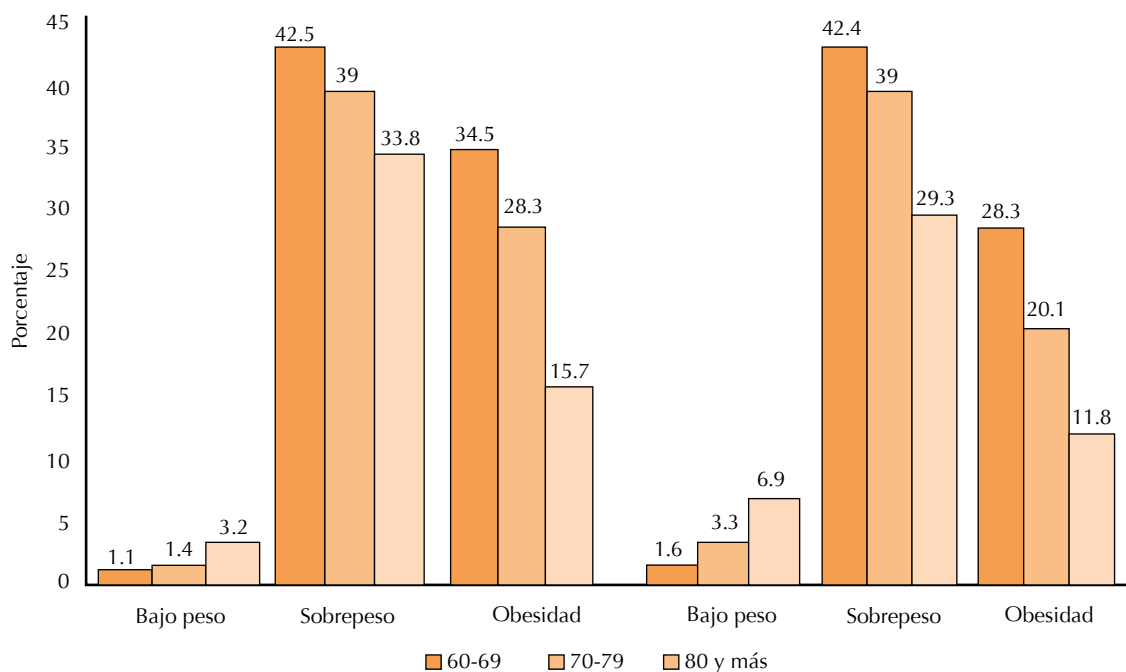
Sin embargo, de todas las modificaciones corporales que ocurren durante el proceso de envejecimiento, las medidas antropométricas son las más afectadas; en ellas destacan la masa corporal y la estatura; por ello en diferentes estudios de investigación se ha establecido que los criterios de la Organización Mundial de la Salud no son válidos para esta población; por ello consideran normal en la persona de edad avanzada un índice de masa corporal

**Cuadro 1.** Parámetros de valoración de sobrepeso y obesidad de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, ATPIII y NOM<sup>2-4</sup>

Organización Mundial de la Salud	Adult Panel Treatment III (ATPIII)	Norma Oficial Mexicana (NOM)
<b>Índice de masa corporal</b>		
Sobrepeso: 25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup>	No se define parámetro recomendado	Sobrepeso: ≥25 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad: ≥30.0 kg/m <sup>2</sup>		Obesidad: ≥30 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado I: 30.0-34.9 kg/m <sup>2</sup>		En caso de estatura baja:
Obesidad grado II: 35.0-39.9 kg/m <sup>2</sup>		Sobrepeso: ≥23 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado III: ≥40.0 kg/m <sup>2</sup>		Obesidad: ≥25 kg/m <sup>2</sup>
<b>Circunferencia abdominal</b>		
Mujeres: ≥80 cm	Mujeres: >88 cm	No se define
Hombres: ≥90 cm	Hombres: >102 cm	

Estatura baja: estatura menor a 1.5 metros en mujeres y menor a 1.6 metros en hombres.





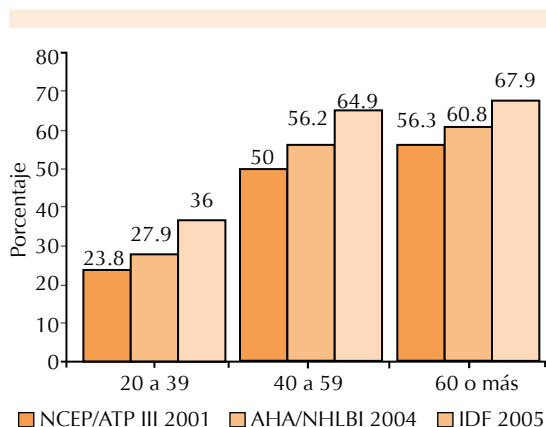
**Figura 1.** Distribución porcentual del índice de masa corporal en el adulto mayor con y sin la corrección de la estatura para la población mexicana a partir de los 60 años.<sup>5</sup> ENSANUT 2012.

de 22 a 27 kg/m<sup>2</sup> y los sujetos con estatura menor de 1.50 m deben considerarse con un punto de corte mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> (CGE). Se encontró que 70% de los hombres y 74% de las mujeres tienen un promedio de 96 cm de perímetro abdominal.<sup>6</sup>

Debido a que la obesidad se relaciona de manera importante con otras enfermedades del síndrome metabólico, la ENSANUT determinó la prevalencia del mismo de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el ATPIII (*Adult Panel Treatment III*), AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*) e IDF (*International Diabetes Federation*) al encontrar una prevalencia en pacientes mayores de 60 años de 56, 61, y 68%, respectivamente (Figura 2).<sup>7</sup>

De los componentes del síndrome metabólico, el más común en la población mayor mexicana fue la obesidad abdominal con prevalencia de 69.5% en hombres y de 74% en mujeres, seguida en frecuencia por obesidad (determinada por índice de masa corporal) e hipertensión.<sup>6</sup>

En la actualidad existe gran evidencia de que la obesidad en los adultos mayores incrementa el riesgo cardiometabólico por las comorbilidades asociadas con ésta, como los elementos del síndrome metabólico, disminución de la calidad de vida, disfunción sexual, mayor frecuencia de síntomas urinarios, deterioro cognitivo e incluso envejecimiento acelerado por el incremento en la velocidad de acortamiento de los telómeros.<sup>8</sup> (NE: 2++)



**Figura 2.** Distribución porcentual de la prevalencia del síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del ATP III, AHA/NHLBI e IDF distribuidos por grupo de edad.<sup>7</sup>

La obesidad, especialmente la de distribución central, supone un incremento importante de morbilidad por su asociación con enfermedades que afectan a la mayor parte de los sistemas del organismo (hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedad coronaria, infarto cerebral, enfermedad biliar, síndrome de apnea obstructiva del sueño [SAOS], osteoartropatía y ciertos tipos de cáncer).

Los criterios diagnósticos propuestos para el síndrome metabólico varían entre cada organización, pero incluyen obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, dislipidemia a expensas de concentraciones bajas de HDL, hipertensión y metabolismo alterado de la glucosa (NE: 1+ GR: A).<sup>9,10</sup> La IDF estableció nuevos puntos de corte para el diagnóstico de obesidad central en mujeres (más de 90 cm) y en hombres (más de 80 cm). Para la finalidad de este consenso, el grupo de expertos consideró síndrome metabólico a los criterios establecidos por la nueva clasificación de 2009 (Cuadro 2).<sup>11</sup>

Debido a que el síndrome metabólico está compuesto por factores de riesgo cardiovascular

**Cuadro 2.** Criterios de diagnóstico de síndrome metabólico, tres o más criterios de diagnóstico

Criterio diagnóstico	Valores <sup>14</sup>
Obesidad	≥90 cm hombres ≥80 cm mujeres
Triglicéridos	≥150 mg/dL o en tratamiento
C-HDL	<40 mg/dL hombres <50 mg/dL mujeres o en tratamiento
Presión arterial	≥130/85 mmHg o en tratamiento
Glucosa	Glucosa en ayuno ≥100 mg/dL o en tratamiento

que generan un cambio fenotípico de las células endoteliales hacia un perfil inflamatorio, su asociación con la disfunción endotelial es estrecha, y llega a considerar a ésta el objetivo del tratamiento del síndrome metabólico. Si a esto se le añaden los trastornos relacionados con la resistencia a la insulina, así como los factores de riesgo clásicos (edad, tabaquismo, antecedentes familiares, hipertensión, diabetes, dislipidemia) y dismetabólicos (obesidad abdominal, protrombosis, intolerancia a la glucosa, tríada lipídica) en el adulto mayor, el riesgo cardiometabólico es mayor, así como la morbilidad y mortalidad.

En el adulto mayor se encontró que algunos componentes del síndrome metabólico, como la hipertrigliceridemia o la hipertensión arterial sistólica aislada, carecen de asociación con mortalidad de origen no cardiovascular. Por este motivo, en este grupo etario se recomienda enfocar el abordaje diagnóstico y terapéutico hacia los componentes que tienen mayor asociación con mal pronóstico (NE: 2++ GR: B).<sup>12-14</sup> Para corroborar lo anterior se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, de cohortes a 15 años en adultos mayores de 65 años de edad o más que no tuvieran enfermedad cardiovascular, cuyo objetivo fue evaluar la relación entre el síndrome metabólico (de acuerdo con los criterios de ATP III, OMS e IDF) y los componentes individuales del mismo. Al final del estudio se encontró un incremento de 22% de la mortalidad



entre los pacientes con síndrome metabólico en comparación con los que no lo tenían (RR: 1.22, IC 95%, 1.11-1.34) con mayor asociación de riesgo en los que tenían glucosa de ayuno elevada (RR, 1.41; IC 95%, 1.27-1.57) e hipertensión (RR, 1.26; IC 95%, 1.15-1.39) que en los que no las tenían. Cuando se compararon los factores de riesgo de manera individual contra el síndrome metabólico en conjunto, se encontró que la combinación de diabetes e hipertensión elevaba el riesgo de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular (RR: 1.82; IC 95%, 1.58-2.09) en comparación con el síndrome metabólico *per se* (NE: 2++).<sup>14</sup> Las metas de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para el control del síndrome metabólico se establecen en el Cuadro 3.<sup>15</sup>

### Cambios metabólicos y endocrinos en el envejecimiento

El envejecimiento es un proceso normal en el desarrollo del ser humano que se produce en varios niveles: molecular, tisular, orgánico y sistémico, en los que participan el estrés oxidativo, la glucosilación no enzimática de proteínas y las modificaciones en la expresión genética, que se traducen en cambios importantes, como modificaciones en el eje neuroendocrino, cambios en la composición corporal (disminución de la masa magra periférica y aumento de la acumulación de grasa en el músculo), disregulación hormonal

**Cuadro 3.** Metas establecidas por la Asociación Americana de Diabetes para el control del síndrome metabólico

Variable clínica	Valores meta
Presión arterial sistólica	<140 mmHg
Presión arterial diastólica	<80 mmHg
Colesterol LDL (sin EVC)	<100 mg/dL
Colesterol LDL (con EVC)	<70 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL
Colesterol HDL (mujeres)	>50 mg/dL
Colesterol HDL (hombres)	>40 mg/dL
HbA <sub>1c</sub>	<7.0%

(alteraciones en secreción de insulina, disminución de la hormona de crecimiento e incremento del cortisol). (NE: 2+)<sup>16</sup>

Los cambios asociados con el envejecimiento sobrevienen de manera diferente según el sexo del paciente; en el hombre se distinguen por el incremento de la masa grasa que se relaciona estrechamente con aumento del riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina, fatiga, estado depresivo, anemia, disminución de la libido y disfunción eréctil, entre otros. Estas modificaciones pueden explicarse por la disminución de las concentraciones de testosterona y sus productos activos (NE: 2+).<sup>17,18</sup> En la mujer ocurre, de manera secundaria a la menopausia, la caída en las concentraciones séricas de estradiol y desproporción de otros esteroides sexuales, como la estrona, que derivan en el aumento del riesgo cardiovascular hasta igualarse con el del hombre, rápida disminución de la masa ósea, inestabilidad vasomotora, síntomas psicológicos y atrofia de todos los tejidos dependientes de estrógenos (NE: 2+).<sup>17</sup>

Otros cambios asociados con el envejecimiento son los relacionados con la composición corporal, principalmente en lo referente a la estatura y la distribución de masa grasa, masa muscular y agua corporal total (NE: 2+).<sup>16</sup> La estatura del adulto mayor suele reducirse a partir de los 50 años a razón de uno a dos centímetros por cada década posterior de la vida, lo que se debe a la modificación del tamaño y forma de los discos vertebrales. Asimismo, se reduce la masa muscular (por cada década hay una disminución de 6%) con pérdida del tono y disminución de la fuerza musculares. Debido a esta pérdida de masa muscular, la tasa metabólica disminuye 4% por cada década después de los 50 años de edad. De igual manera ocurre un cambio en la distribución de grasa periférica a grasa intraabdominal, lo que favorece que los depósitos grasos centrales y viscerales produzcan adipocinas y aumenten la carga inflamatoria.



Todos estos cambios del envejecimiento están estrechamente asociados con el sistema endocrino, porque la regulación hormonal es una de las principales responsables del metabolismo celular y su disfunción se traduce en la producción de radicales libres y moléculas proinflamatorias.

La hormona del crecimiento tiene función anabólica y lipolítica, cuyos efectos en los tejidos periféricos son mediados, en parte, por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Durante la vejez, la producción de esta hormona disminuye 50% en sujetos sanos, con los consecuentes cambios en la proporción de masa magra, masa grasa y masa ósea, que se traduce en sarcopenia, con la posterior disminución del desempeño físico por pérdida de la fuerza (dinapenia) y fragilidad, factores que influyen en la pérdida de las actividades de la vida diaria en el adulto mayor. En algunos pacientes, este proceso puede incrementarse por la sobreproducción paralela del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), lo que produce mayores efectos catabólicos en el músculo a la par de disfunción inmunitaria, declive cognitivo, aterosclerosis y resistencia a la insulina (NE: 2+).<sup>17,19</sup>

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides sufre complejas alteraciones asociadas con el envejecimiento. Entre los primeros cambios que suceden está la modificación de los pulsos nocturnos de hormona estimulante de la tiroides (TSH), que son menores en adultos mayores probablemente en respuesta a la disminución del aclaramiento de tiroxina ( $T_4$ ) (NE: 2+).<sup>17,20</sup> Asimismo, el aclaramiento de las hormonas tiroideas disminuye al igual que su secreción, sin ocurrir cambios en la tiroxina libre ( $T_4L$ ) y  $T_4$  total. Sin embargo, la triyodotironina libre ( $T_3L$ ) y la total disminuyen probablemente por la reducción de la conversión periférica por efecto directo de una enfermedad no tiroidea o por el envejecimiento (NE: 2+).<sup>17,21</sup>

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es otro sistema afectado por el envejecimiento, con cambios

en la regulación de cortisol y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), con incremento entre 20 y 50% del cortisol de 24 h (lo que produce atrofia hipocampal, deterioro cognitivo y alteraciones en el sueño), el nadir vespertino puede ser mayor y más temprano.<sup>17,22</sup>

Otras hormonas que se alteran en el adulto mayor son la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA sulfatada, que son de los esteroides más abundantes en el cuerpo y cuyas funciones abarcan propiedades cardioprotectoras, antidiabéticas, antiobesidad e inmunopromotoras y su disminución se asocia con enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, baja densidad ósea, depresión, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer.<sup>23</sup>

Las concentraciones de catecolaminas e insulina se asocian con el envejecimiento y la obesidad intraabdominal debido a que aumentan la liberación de ácidos grasos por parte del tejido adiposo subcutáneo, predominantemente en la mitad superior corporal, lo que junto con una mayor masa de tejido adiposo subcutáneo en la porción superior del cuerpo, expone al hígado a una cantidad aumentada de ácidos grasos a través de la circulación sistémica, con el consecuente aumento de la gluconeogénesis hepática y disminución de los ácidos grasos en la periferia, lo que disminuye la captación de glucosa que en última instancia deriva en el incremento de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad, con el consecuente aumento del riesgo cardiovascular (NE: 2++).<sup>24</sup>

Aun cuando no se reduce la secreción pancreática de insulina, se observa mayor resistencia a la misma por parte de los tejidos periféricos.

Otro cambio importante que condiciona gran morbilidad y mortalidad en el adulto mayor son los cambios en la función cardiovascular, que son modulados por otros efectores como las hormonas sexuales, el sistema renina-



angiotensina-aldosterona y la disminución de la respuesta adrenérgica con incremento de las catecolaminas circulantes. Lo anterior tiene estrecha relación con la adiposidad central, como lo demuestra el estudio *Health Professionals Follow-up Study*, realizado en pacientes masculinos de 65 años o más; los pacientes con índice cintura-cadera igual o mayor a 0.98 (los valores normales establecidos por la Organización Mundial de la Salud son 0.8 en mujeres y 1 en hombres) tuvieron un incremento de 2.76 veces del riesgo de enfermedad cardiovascular, incluso después del ajuste del índice de masa corporal y otros factores cardiacos (NE: 2++ GR: B).<sup>25,26</sup> Este riesgo está asociado principalmente con la modificación de la sensibilidad endotelial, cuya característica principal es la reducción de la cantidad de óxido nítrico (NO) producido a partir de la L-arginasa mediante la sintetasa de NO, enzima que por el incremento continuo de inhibidores endógenos asociados con la edad, favorece la vasoconstricción y dificulta la vasodilatación arterial, de por sí ya limitada debido a la arterioesclerosis (NE: 2++).<sup>25</sup>

#### Evaluación del estado nutricional en el adulto mayor

La evaluación del estado nutricional de los pacientes es de primordial importancia en el adulto mayor con obesidad debido a los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento, donde hay disminución de la masa libre debida a la pérdida de músculo esquelético a partir de la edad de 70 años y al incremento relativo de la grasa intraabdominal, en comparación con la subcutánea o de la grasa corporal total (NE: 4 GR: B).<sup>27</sup> Los cambios en la distribución de la grasa corporal, en especial la mesentérica, intrahepática e intramuscular, provocan un aumento directamente proporcional a la edad del riesgo de resistencia a la insulina y enfermedades metabólicas (NE: 4 GR: B).<sup>27</sup>

Para toda valoración nutricional deben tomarse mediciones antropométricas, que incluyen peso,

estatura, altura de la rodilla, índice de masa corporal, índice rodilla-tobillo, circunferencia media del brazo y circunferencia de la cintura. Esta última constituye un parámetro ideal por su bajo costo, reproducibilidad y gran utilidad para evaluar la masa grasa visceral, así como para la detección de pacientes con alto riesgo cardiovascular (NE: 2+ GR: B).<sup>28</sup> En esta valoración deben considerarse problemas dentarios, disfagia, disgeusia, toma de medicamentos que puedan generar anorexia o náusea, así como explorar los aspectos mentales, emocionales y sociales.

La escala mínima de evaluación nutricional para pacientes geriátricos (MNA, por sus siglas en inglés) se refiere a la evaluación nutricional sistematizada con insistencia en los cambios nutricionales relacionados con el proceso de envejecimiento. Este instrumento consta de varias partes: mediciones antropométricas, evaluación global, encuesta dietética, evaluación subjetiva e indicadores bioquímicos. Tiene sensibilidad de 98% y especificidad de 100% (Cuadro 4).<sup>29</sup>

Cuando se sospecha deficiencia nutricional deben solicitarse estudios paraclínicos, como albúmina, prealbúmina, creatinina, ferritina, transferrina y ácido fólico.

#### Valoración diagnóstica del sobrepeso y la obesidad en el adulto mayor

El estándar diagnóstico de sobrepeso y obesidad en el adulto mayor es la antropometría, que se compone de diversas mediciones:

*Índice de masa corporal (IMC)*: debido a que en el adulto mayor ocurren cambios en la distribución de la masa muscular y la grasa, osteoporosis y en menor proporción de agua corporal total, entre otras, el Consenso del grupo de expertos (CGE) determinó índice de masa corporal normal hasta 27 kg/m<sup>2</sup> (NE: 2++ GR: D).<sup>28,30</sup>



**Cuadro 4.** Escala mínima de evaluación nutrimental para pacientes geriátricos

<b>1. Índice de masa corporal</b> 0: <19 1: 19-21 2: 21-23 3: IMC >23	[ ]	<b>12. ¿Consumen usted?</b> <b>Una o más raciones de productos lácteos al día</b> Sí _ No_	[ ]
<b>2. Circunferencia media braquial</b> 0: <21 0.5: 21-22 1: >22	[ ]	<b>Una o dos raciones de leguminosas o huevo por semana</b> Sí _ No_	[ ]
<b>3. Circunferencia de pantorrilla</b> 0: <31 1: >31	[ ]	<b>Carne, pescado o aves diariamente</b> Sí _ No_	[ ]
<b>4. Pérdida reciente de peso (&lt;3 meses)</b> 0: >3 kg 1: no lo sabe 2: 1 a 3 kg 3: no ha perdido peso	[ ]	0: 0 o 1 afirmativo 0.5: 2 afirmativos 1: 3 afirmativos	
<b>5. ¿El paciente vive en su domicilio?</b> 0: No 1: Sí	[ ]	<b>13. ¿Consumen usted dos o más raciones de frutas y verduras al día?</b> 0: No 1: Sí	[ ]
<b>6. ¿Toma más de tres medicamentos al día?</b> 0: No 1: Sí	[ ]	<b>14. ¿Ha perdido el apetito? ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultad para masticar o deglutir en los últimos tres meses?</b> 0: anorexia severa 1: anorexia moderada 2: sin anorexia	[ ]
<b>7. ¿En los últimos tres meses sufrió alguna enfermedad aguda o situación de estrés psicológico?</b> 0: Sí 2: No	[ ]	<b>15. ¿Cuántos vasos de agua u otros líquidos consume al día? (café, leche, jugos, vino, etc.)</b> 0: <3 vasos 0.5: 3 a 5 vasos 1: >5 vasos	[ ]
<b>8. Movilidad</b> 0: De la cama al sillón 1: Autonomía en el interior 2: Sale del domicilio	[ ]	<b>16. Forma de alimentarse</b> 0: Necesita ayuda 1: Se alimenta solo con dificultad 2: Se alimenta solo sin dificultad	[ ]
<b>9. Problemas neuropsicológicos</b> 0: Demencia o depresión severa 1: Demencia o depresión moderada 2: Sin problemas psicológicos	[ ]	<b>17. ¿El paciente se considera, a sí mismo, bien nutrido?</b> (problemas nutricionales) 0: Desnutrición severa 1: Desnutrición moderada 2: Ningún problema de nutrición	[ ]
<b>10. ¿Úlceras o lesiones cutáneas?</b> 0: Sí 1: No	[ ]	<b>18. En comparación con otras personas de su edad ¿Cómo considera usted su salud?</b> 0: Peor 0.5: No lo sabe 1: Igual 2: Mejor	[ ]
<b>11. ¿Cuántas comidas completas hace al día? (equivalente a dos platos y postre)</b> 0: Una comida 1: Dos comidas 2: Tres comidas	[ ]		

Puntaje: menor de 17: desnutrición; 17 a 23.5: riesgo de desnutrición, mayor de 24: normal.



*Circunferencia abdominal:* se mide en el punto más elevado del margen superior de la cresta iliaca (punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca). Debe realizarse al final de una espiración no forzada, con una cinta métrica bien ajustada pero sin ejercer compresión y con el paciente desvestido. El corte para considerar obesidad en población latina es de más de 80 cm en mujeres y mayor de 90 cm en hombres (NE: 1+, GR: A).<sup>28</sup>

*Talla rodilla-talón:* ayuda a calcular la talla cuando existen dificultades para su medición.

*Hombre:*  $talla = (2.02 \times \text{altura talón-rodilla [cm]}) - (0.04 \times \text{edad [años]}) + 64.19$

*Mujer:*  $talla = (1.83 \times \text{altura talón-rodilla [cm]}) - (0.24 \times \text{edad [años]}) + 84.88$

*Índice de perímetro braquial:* se mide colocando la cinta métrica en la parte media del brazo no dominante y el valor considerado indicador de adiposidad es cuando es mayor de 22 cm (NE: 2+ GR: D).<sup>29</sup>

*Índice cintura-cadera:* se calcula dividiendo la circunferencia abdominal entre la circunferencia de la cadera. La circunferencia de la cadera se mide a la altura de los trocánteres mayores del fémur. Los valores para considerar obesidad son: más de 0.9 en mujeres y más de 1 en hombres (NE: 2+ GR: D).<sup>31,32</sup>

*Diámetro sagital:* se valora estimando la distancia entre el ombligo y las vértebras lumbares L4-L5 con el individuo en decúbito supino. Tiene buena correlación con la cantidad de grasa visceral. Su valor se considera normal hasta 25 cm.<sup>32,33</sup> (NE: 2+ GR: D)

En conjunto con la valoración clínica puede considerarse realizar estudios de laboratorio. En general, la práctica de una biometría hemática

y la determinación de glucemia, perfil lipídico, perfil hepático, perfil tiroideo y depuración de creatinina de 24 h está justificada en todos los pacientes para descartar las alteraciones más frecuentes de la obesidad asociadas con síndrome metabólico (NE: 2++ GR: C).<sup>34-37</sup>

Es importante realizar pruebas adicionales en caso de sospecha de comorbilidades en el paciente adulto mayor con obesidad, porque su realización acompañada del correcto tratamiento de la enfermedad mejora el pronóstico del paciente a corto y largo plazos. Las enfermedades y sus estudios sugeridos se muestran a continuación (NE: 2++ GR: D).<sup>36-38</sup>

- Diabetes mellitus: además de glucosa sérica en ayuno, la determinación de HbA1c.
- Hipertensión arterial sistémica: electrocardiograma.
- Sospecha de hipotiroidismo: hormona estimulante de la tiroides.
- Esteatosis hepática: ultrasonido abdominal, enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT).
- Apnea del sueño: polisomnografía.

Se recomienda una valoración geriátrica global e integral que incluya historia clínica completa con autoevaluación de la escala de Hamilton (para descartar depresión), valoración del estado socioeconómico familiar y evaluaciones clinimétricas, como el minimal, valoración funcional (actividades básicas de la vida diaria, actividades instrumentales de la vida diaria), evaluación de la marcha y el equilibrio y evaluación nutrimental (CGE).

#### Beneficios y riesgos relacionados con la pérdida de peso

En el Cuadro 5 se muestran los beneficios y riesgos relacionados con la pérdida de peso en el adulto mayor.



**Cuadro 5.** Beneficios y riesgos relacionados con la pérdida de peso en el adulto mayor

Beneficios	Riesgos
Disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2	Pérdida de la masa muscular
Reducción del riesgo cardiovascular (mejor control glucémico, de lípidos y presión arterial)	Disminución de la densidad mineral ósea, incremento en el riesgo de fracturas
Posible reducción del riesgo de mortalidad	Incremento en el riesgo de litiasis y colestiasis en las situaciones de rápida pérdida ponderal
Mejoría en la función respiratoria y control de la apnea obstructiva del sueño	
Aumento de la capacidad funcional	
Alivio de los síntomas depresivos y mejoría de la calidad de vida	

### Tratamiento no farmacológico

#### Nutrición

Para la elaboración de un régimen alimentario adecuado se requieren ciertas recomendaciones (Cuadro 6) (NE: 2+).<sup>39</sup>

Es recomendable elaborar un programa nutricional hipocalórico para pacientes obesos y con sobrepeso con base en las preferencias del paciente y su estado de salud, utilizando cualquiera de las estrategias siguientes (NE: 1 GR: A):<sup>40</sup>

**Cuadro 6.** Requisitos de un régimen alimentario adecuado<sup>39</sup>

Individualizado (de acuerdo con su grupo etario, resultados de valoración nutricional, dinámica en los hábitos alimentarios, factores ambientales y familiares)	Integral con todos los grupos de alimentos (hidratos de carbono, proteínas, lípidos, fibra y agua)
Suficiente (para que el paciente cubra sus requerimientos energéticos diarios)	Que tenga atractivo sensorial para el paciente que le permita un buen apego
Inocuo a corto y largo plazos	Accesible para el paciente

Se recomienda una dieta de 1,200 a 1,500 kcal/día para mujeres y de 1,500 a 1,800 kcal/día para hombres, aunque se deberá ajustar con base en el peso real del paciente, sus preferencias y requerimientos energéticos.

Con reducción de 500 a 1,000 kcal/día o 30% menos del gasto energético diario en caso de sobrepeso u obesidad, siempre con un adecuado aporte proteico y complemento de calcio (1,000 mg/día), vitamina D, multivitamínicos y minerales.

Las necesidades de energía disminuyen 10% por década a partir de la edad de 60 años (Cuadro 7).<sup>41</sup>

- Con estas intervenciones, la máxima pérdida de peso se dará a los seis meses (4 a 12 kg) con pérdidas menores al primer año (4 a 10 kg) y aún menores a los dos años (3 a 4 kg) (NE: 1+).<sup>40</sup>

En la composición de la dieta en el adulto mayor con obesidad, se encontró que una dieta baja en hidratos de carbono simples consigue mayor pérdida de peso en seis meses (NE: 1++) e incluso a largo plazo (un año) en comparación con las dietas bajas en lípidos<sup>42</sup> (NE: 1+) lo que produce aumento de las lipoproteínas de alta densidad y descenso de los triglicéridos, pero no del colesterol LDL (NE: 1+).<sup>43</sup> Los hidratos de carbono deben representar entre 50 y 60% del valor calórico total. Debido a que la mortalidad se incrementa cuando se sustituyen los hidratos

**Cuadro 7.** Necesidades de ingesta energética

Edad	kcal/día
60 a 69 años	2,400 (hombres) 2,000 (mujeres)
70 a 79 años	2,200 (hombres) 1,900 (mujeres)
80 años o más	2,000 (hombres) 1,700 (mujeres)





de carbono por grasas de origen animal, no se recomienda disminuir la proporción de estos hidratos e incrementar la de lípidos (GR: A).<sup>43</sup>

Además del consumo de hidratos de carbono, se recomienda la ingestión de fibra en porciones de 20 a 30 g por día porque ésta, en el contexto de una dieta rica en alimentos de origen vegetal, se asocia con mejor control de peso y evita su ganancia (NE: 2++ GR: B).

Los lípidos son los macronutrientes que aportan mayor energía (9 kcal/g); por tal motivo es importante ajustar siempre la proporción de los lípidos a los requerimientos del paciente con 25 a 35% del valor calórico total, con menos de 7% de grasas saturadas y menos de 200 mg de colesterol al día.<sup>39,43</sup>

El aporte proteico es motivo de controversia porque la cantidad a administrar varía según las necesidades propias del individuo; en un adulto mayor sano es de 0.8 g/kg/día, pero puede aumentarse hasta 1 o 1.2 g/kg/día. En caso de que el paciente tenga sarcopenia, pueden administrarse hasta 1.5 g/kg/día si no existe daño renal (NE: 2+ GR: C).<sup>43</sup> Al igual que la cantidad de alimento diario, las proteínas deben dividirse en tercios.

Debido a la pérdida de masa muscular asociada con la edad, el adulto mayor tiene un desgaste más acelerado, por lo que en pacientes que realizan actividad física el aporte diario deberá ser de 1.8 g/kg/día de proteínas.<sup>43</sup>

### Ejercicio

La práctica habitual de ejercicio contribuye a mejorar la calidad de vida de manera preventiva y en casos de enfermedad coronaria, rehabilitación postevento vascular cerebral, tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la diabetes (NE: 1++ GR: A).<sup>44</sup> Aunado a los beneficios metabólicos, el ejercicio mejora la capacidad de uso del

oxígeno por los músculos, con reducción de la grasa perimuscular y del deterioro de la función pulmonar (NE: 2+ GR: B).<sup>39</sup>

Para la disminución o mantenimiento ponderal, así como para la reducción del riesgo cardiovascular, deberá realizarse de manera constante actividad física aeróbica con duración mayor o igual a 150 minutos a la semana, que equivale a 30 o más minutos/día la mayor parte de los días de la semana (cinco días a la semana) (GR: A).<sup>40</sup> En sujetos sin entrenamiento previo, con diabetes o con riesgo cardiovascular alto, se recomienda iniciar la actividad física con ejercicios de baja intensidad con duración de 15 a 30 minutos al día hasta alcanzar la duración óptima recomendada anteriormente. Este ejercicio debe realizarse con una intensidad que alcance la frecuencia cardíaca ideal señalada por la fórmula de Karvonen (60 a 80% de la frecuencia cardíaca máxima) o 50 a 70% de la capacidad máxima aeróbica medida en consumo de oxígeno (NE: 2+ GR: C).<sup>45</sup>

La actividad física compuesta por ejercicios aeróbicos, de resistencia y de flexibilidad es la de mayor utilidad para el adulto mayor porque mejora la función física y reduce la fragilidad. La combinación de estas actividades con reducción calórica de 500 kcal/día con adecuado aporte proteico (al menos 1 g/kg/día) y administración complementaria de calcio y vitamina D, así como la modificación de los estilos de vida, permiten una pérdida de 0.4 a 0.9 kg/semana o de 8 a 10% del peso corporal a lo largo de seis meses (NE: 1+ GR: A).<sup>46</sup>

Los ejercicios recomendados para la población geriátrica con obesidad son de fortalecimiento muscular además del aeróbico, con el objetivo de evitar mayor pérdida muscular a la asociada con el envejecimiento. En los casos en los que el paciente tenga discapacidad, se puede optar por ejercicios isométricos en sedestación con



baja carga, con el objeto de evitar lesiones musculares (NE: 4 GR: D). Los ejercicios de fortalecimiento y de estiramiento musculotendinosos deben recomendarse a todos los pacientes para evitar la pérdida de masa muscular.

### Tratamiento farmacológico

Siempre debe ser individualizado, tomando en cuenta ciertos factores que modifican la farmacocinética, como la edad, los cambios en la distribución y porcentaje total de agua, músculo y grasa, la declinación de la función renal y hepática propias de la vejez y la fuerte asociación con polifarmacia, lo que puede condicionar aumento en la biodisponibilidad, el volumen de distribución y la vida media de los fármacos; sin embargo, las herramientas terapéuticas no difieren de las utilizadas en otras edades e incluyen la intervención en los estilos de vida, dieta, actividad física, modificación del comportamiento, tratamiento farmacológico y, en caso necesario, intervención quirúrgica (NE: 2++ GR: B).<sup>46,47</sup>

La administración de medicamentos reductores del peso debe considerarse segunda opción en el abordaje terapéutico en el adulto mayor con obesidad, debido a que estos pacientes tienen alto riesgo de obesidad sarcopénica y puede desencadenar una pérdida ponderal a expensas del músculo; por tal motivo es más recomendable la combinación de ejercicio y restricción calórica moderada con aporte proteico de 1.5 g/kg si el paciente tiene función renal normal (NE: 1+ GR: A).<sup>16,46</sup>

El tratamiento farmacológico debe iniciarse en pacientes con índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> o igual o mayor de 27 kg/m<sup>2</sup> si tienen comorbilidades o mala respuesta al tratamiento no farmacológico o hay una limitación funcional que se reduciría con la pérdida de peso, con la condición de acompañarse de modificación en

el estilo de vida; el objetivo es reducir a largo plazo el peso corporal entre 10 y 15% (NE: 2+ GR: B).<sup>46</sup>

El orlistat es uno de los medicamentos más recomendados para el adulto mayor con obesidad. Su mecanismo de acción se distingue por inhibir la lipasa pancreática y gástrica, lo que condiciona un bloqueo en la digestión y absorción de un tercio de la grasa ingerida, que deriva en un déficit calórico de 300 kcal/día, que provoca una pérdida de 2 a 3 kg en un periodo de 8 a 12 semanas; la administración continua durante un año provoca una pérdida de 8 a 10% del peso corporal total (NE: 2++ GR: B).<sup>16,46,47</sup> El orlistat conlleva beneficios adicionales, como la disminución del colesterol total y LDL (NE: 2+ GR: B),<sup>47</sup> así como mejoría en la tolerancia a la glucosa y en la presión arterial, que son dependientes de la pérdida de peso (NE: 1+ GR: B).<sup>46</sup> Sin embargo, su alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales, como flatulencia, diarrea, esteatorrea (sobre todo con comida que contiene más de 20 g de grasa), incontinencia fecal o urgencia y dolor abdominal, provoca una alta tasa de abandono (NE: 1++).<sup>16,46,47</sup> Asimismo, reduce la absorción de las vitaminas liposolubles sin generar avitaminosis, por lo que se recomienda la administración complementaria, especialmente de vitamina D, dos horas antes de la toma (NE: 1+ GR: B).<sup>16,46</sup>

### Tratamiento alternativo

En la actualidad no se recomienda la prescripción de tratamientos alternativos no aprobados por las autoridades sanitarias, porque no han demostrado ser efectivos para la reducción y el mantenimiento del peso corporal y porque carecen de pruebas acerca de la seguridad de su administración en la población geriátrica, especialmente a largo plazo (NE: 2- GR: D).<sup>42,48</sup> De acuerdo con la opinión generalizada del consenso, los tratamientos alternativos no han



demostrado científicamente su utilidad en poblaciones geriátricas e incluso algunos tienen potenciales efectos nocivos para la salud, por lo que no se recomienda su administración (CGE).

### Tratamiento quirúrgico

Las guías de tratamiento quirúrgico para el paciente adulto con obesidad mórbida en México sólo recomiendan la cirugía bariátrica en adultos menores de 65 años, por el alto riesgo de complicaciones inherentes al procedimiento y por la enfermedad preexistente (NE: 2+ GR: C);<sup>49</sup> sin embargo, un estudio realizado en tres hospitales de Francia demostró que no hubo cambios sustanciales en la morbilidad, aunque hubo decesos por hemorragia intrabdominal en 1 de 24 pacientes mayores de 60 años en relación con los de menor edad (NE: 2+ GR: C).<sup>50</sup> En ese estudio la disminución del peso y el control de la hipertensión y de la diabetes mellitus fueron similares a los de los otros grupos.

En México se carece de experiencia en la cirugía bariátrica en el adulto mayor, por lo que deberá permanecer como último recurso y en caso de que el paciente tenga alto riesgo de mortalidad y éste supere al riesgo propio de la cirugía (NE: 2+ GR: B).<sup>49</sup> Deberá considerarse el costo-beneficio y limitarse a métodos restrictivos como banda gástrica ajustable o gastrectomía vertical, que son técnicas de poca invasión, reversible en el caso de la banda y con menos cambios fisiológicos que pueden afectar el metabolismo del paciente. El CGE determinó que no hay evidencia suficiente para la recomendación de cualquier intervención quirúrgica para este grupo de edad (CGE).

### Tratamiento psicológico

Algunas características psicológicas que se encontraron en el adulto mayor con obesidad

son: 1) la pasividad hacia los problemas, que genera la idea de atribuir la enfermedad a otros problemas médicos fuera de su alcance; 2) la percepción de dificultad para adoptar conductas saludables de alimentación y ejercicio; 3) búsqueda constante de nuevas dietas o remedios “milagrosos” para disminuir el peso y 4) pensamientos polarizados de “todo o nada”. En algunas ocasiones estos comportamientos se asocian con estresores psicosociales, mínima o nula red de apoyo, desinhibición al comer o francos atracones y falsa percepción de sentirse hambriento (NE: 2+).<sup>51</sup>

Uno de los trastornos asociados con más frecuencia en el adulto mayor con obesidad es la depresión; sin embargo, se desconoce si la obesidad es una causa de depresión o si la depresión es una causa de obesidad (NE: 2+).<sup>52</sup> Se determinó que existe una prevalencia de depresión en adultos mayores de 9.5% en mujeres y de 5% en hombres; esta prevalencia aumenta 2% por cada año de edad por arriba de los 60 años y es inversamente proporcional al grado de educación (NE: 2++).<sup>53,54</sup> Asimismo, a mayor índice de masa corporal existe mayor riesgo de depresión, lo que afecta la calidad de vida, sobre todo en el sexo femenino (NE: 2++ GR: B).<sup>55,56</sup>

El tratamiento del adulto mayor con obesidad y depresión es complicado porque existe un alto riesgo de abandono al tratamiento.

El tratamiento de elección para el adulto mayor con obesidad y depresión es con antidepresivos, que deberán administrarse considerando el estado de salud del paciente, los efectos colaterales y evitando la administración de fármacos que generen ganancia ponderal; sin embargo, siempre deberán acompañarse de tratamiento no farmacológico, como psicoterapia o terapia cognitivo-conductual (NE: 1+ GR: A).<sup>57,58</sup>



### Mantenimiento de la reducción de peso

Lo adecuado es llevar a la persona a su peso normal ideal; sin embargo, esto no siempre es realista; este hecho está comprobado en diversos estudios en los que sólo 60, 35 y 19% de los pacientes que consiguieron una reducción de 10% del peso corporal la mantuvieron durante uno, tres y cinco años, respectivamente (NE: 2++ GR: B).<sup>59,60</sup> El éxito se mide por la pérdida de peso asociada con la disminución de factores de riesgo, la reducción de 5 a 10% puede significar una reducción del riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares.

Existen pocos estudios controlados a largo plazo que evalúan la pérdida y el mantenimiento del peso en adultos mayores, así como las estrategias terapéuticas a seguir; sin embargo, se han descrito algunos factores de mal pronóstico que favorecen la ganancia ponderal después del tratamiento para la reducción de peso; éstos se clasifican en: factores pretratamiento, que son todos los basales del individuo que pueden contribuir a recuperar peso, y factores postratamiento, que son producto de los cambios físicos y psicológicos a causa de la terapia, como se describe en el Cuadro 8 (NE: 2+ GR: C).<sup>59</sup>

### Complicaciones crónicas de la obesidad

La obesidad en el adulto mayor tiene gran incidencia de complicaciones metabólicas,

cardiovasculares, gastroenterológicas e incluso neoplásicas, entre las que están diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, cardiopatías, enfermedades respiratorias, cáncer, evento vascular cerebral, enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedad hepato biliar (NE: 2++).<sup>61</sup> La coexistencia de enfermedad crónica con los grandes síndromes geriátricos condiciona mayor deterioro de la funcionalidad y finalmente discapacidad.

### Obesidad y diabetes mellitus tipo 2

El envejecimiento de la población es un factor importante que influye en el incremento de la prevalencia de diabetes en todo el mundo. La diabetes en adultos mayores está vinculada con mayor mortalidad, reducción del estado funcional y aumenta el riesgo de institucionalización; asimismo, el paciente geriátrico con diabetes tiene un riesgo sustancial de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Los adultos mayores con diabetes tienen las mayores tasas de amputación de las extremidades inferiores, infarto de miocardio, falla visual y enfermedad renal terminal que cualquier otro grupo de edad. La mortalidad por crisis hiperglucémicas es significativamente mayor y los pacientes tienen el doble de probabilidad de requerir intervención hospitalaria por hipoglucemia, principalmente los mayores de 75 años de edad.<sup>62</sup>

**Cuadro 8.** Factores subyacentes a la ganancia de peso después del tratamiento reductivo<sup>59</sup>

Pretratamiento	Postratamiento
Mayores de 60 años	Pérdida de peso de 15 a 30%
Etnia méxico-estadounidense	Recuperación ponderal temprana
Antecedente de múltiples dietas	Percepción de hambre incrementada
Peso basal elevado	Insatisfacción por la pérdida de peso
Trastorno por atracón	Desinhibición dietaria
Pensamiento de “todo a nada”	Alimentación compulsiva
Desinhibición dietaria	Atracones frecuentes
Sin hábito de ejercicio o buena alimentación	Reducción de la frecuencia e intensidad del ejercicio
Objetivos de reducción de peso no realistas	Cambios en los macronutrientos
Mala autopercepción corporal	Ver televisión 2 a 4 horas diarias



La diabetes mellitus se asocia con un envejecimiento acelerado que se sobrepone al envejecimiento en un individuo sano, lo que incrementa el riesgo de síndrome de fragilidad en el paciente geriátrico. La explicación de la resistencia a la insulina en los pacientes ancianos con diabetes está directamente relacionada con la acumulación de lípidos en el músculo (mioesteatosis). Esta última puede tener su origen en la disfunción mitocondrial debido al exceso de ácidos grasos libres circulantes (lipotoxicidad). La mioesteatosis es común al síndrome de fragilidad y su subsecuente incremento lipídico intracelular puede llevar a alteraciones en la fosforilación del receptor de insulina y modificar la actividad de los glucotransportadores.<sup>63</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales complicaciones relacionadas con la obesidad en el adulto mayor, porque existe sinergia entre la resistencia a la insulina (por adiposidad incrementada, sarcopenia e inactividad física) y disfunción de la célula  $\beta$  pancreática, con mayor prevalencia de hiperglucemia posprandial. A partir de la edad de 65 años la incidencia y prevalencia se igualan; esta última alcanza 22 a 33%. Las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus en el adulto mayor son nefropatía, retinopatía, cardiopatía, evento vascular cerebral, infecciones urinarias, hipertensión arterial, pie diabético, problemas arteriales en los miembros pélvicos, estados hiperosmolares y, la más grave y difícil de controlar: hipoglucemia (en mayores de 75 años existe mayor riesgo de muerte por crisis hiperglucémica y dos veces más riesgo de hipoglucemia (NE: 2++ GR: B)).<sup>62,64</sup>

Por desgracia, la diabetes mellitus en el adulto mayor con frecuencia se subdiagnostica porque en ocasiones se manifiesta como un síndrome geriátrico (vértigo, caídas, incontinencia urinaria, etc.). Por lo anterior, la ADA recomienda realizar tamizaje mediante glucosa plasmática en ayuno, HbA1c o curva de tolerancia a la glucosa

en adultos con factores de riesgo y en todos los adultos mayores de 45 años con periodicidad de uno a tres años (NE: 1+ GR: B).<sup>62</sup> En algunos estudios está demostrado que las intervenciones en el estilo de vida tienen mayor efecto en la prevención de diabetes mellitus tipo 2 y conllevan beneficios adicionales, como reducción de la incontinencia urinaria, mejoría en el puntaje de las pruebas de calidad de vida y funcionalidad, así como reducción en los factores de riesgo cardiovascular (NE: 1+ GR: B).<sup>65-67</sup>

De acuerdo con múltiples asociaciones médicas, incluida la Sociedad Mexicana de Endocrinología, deben individualizarse las metas del tratamiento para adultos mayores. En adultos con buen estado funcional, cognitivamente sanos y con expectativa de vida amplia, la meta de control de HbA1c deberá ser menor de 7%; en caso contrario, se recomienda elevar el valor a menor de 8%. A su vez, las recomendaciones de la ADA en cuanto a las metas de glucosa preprandial y posprandial y en ayuno en el adulto mayor son de 90 a 130 mg/dL, menores de 180 mg/dL y 110 a 150 mg/dL, respectivamente (NE: 2++ GR: B).<sup>62,68</sup> En este grupo de pacientes el tratamiento farmacológico de elección es la metformina (NE: 2++ GR: B),<sup>62</sup> debido a que disminuye la mortalidad, mejora los resultados finales relacionados con las comorbilidades asociadas, disminuye la HbA1c entre 1 y 2% y no suele producir hipoglucemia, a menos que se tenga una restricción calórica muy estricta; está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal graves.<sup>68</sup> De requerir tratamiento combinado, otro grupo farmacológico de gran efectividad y seguridad son los inhibidores de DPP4 (dipeptidil peptidasa-4) (NE: 2+ GR: C).<sup>62</sup>

### Obesidad e hipertensión arterial

La hipertensión arterial sistémica es otra enfermedad asociada con frecuencia con la obesidad; de acuerdo con datos de la ENSANUT 2012,



en el adulto mayor la prevalencia fue de 42% en las mujeres con obesidad y de 28.5% en hombres de las mismas características.<sup>6</sup> Entre los factores asociados con la patogenia de la enfermedad está el aumento en la actividad simpática mediado por la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mayor tono vasoconstrictor mediado por endotelina, reducción de natriuresis y disfunción del tejido adiposo (NE: 2++).<sup>69</sup>

Debe considerarse que un buen número de pacientes tienen hipertensión arterial sistólica aislada, de ahí la necesidad de la vigilancia ambulatoria de la presión arterial en los pacientes mayores de 65 años. Como complemento diagnóstico se recomienda realizar estudios de laboratorio y gabinete con el objetivo de determinar factores de riesgo y detección temprana de comorbilidades, entre los que se encuentran: hemoglobina, hematocrito, glucemia, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, potasio, creatinina, sedimento urinario, albuminuria y electrocardiograma (NE2++ GR: B).<sup>70,71</sup>

El tratamiento debe incluir, además de fármacos, modificaciones en el estilo de vida que contemplen la reducción de la ingestión diaria de sal (menos de 4 g al día), ejercicio aeróbico con duración de 30 minutos al día (cinco a siete días por semana), así como la supresión del consumo de tabaco o alcohol (NE: 1++ GR: A).<sup>72</sup> Se demostró que por cada kilogramo de peso que se reduce, disminuye la presión sistólica 1 mmHg. La meta en pacientes geriátricos debe ser menos estricta de acuerdo con las guías europeas y estadounidenses, que señalan como presión arterial sistólica objetivo valores entre 140 y 150 mmHg y valores menores de 90 mmHg de presión arterial diastólica, porque no se demostró mayor beneficio con metas más estrictas en este grupo etario (NE: 1+ GR: A).<sup>72,73</sup>

Como primera línea de tratamiento farmacológico se recomienda un antagonista del receptor

de angiotensina o, en su defecto, un antagonista del calcio, éstos demostraron frenar la continua estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El papel de estos fármacos adquiere mayor relevancia en el paciente con diabetes mellitus 2, porque demostraron adicionalmente un efecto nefroprotector en la prevención, reducción o ambas de la proteinuria (NE: 2++ GR: B).<sup>72</sup> En la mayoría de los pacientes las guías recomiendan la adición de otros fármacos antihipertensivos porque consideran que la monoterapia será insuficiente para alcanzar las metas recomendadas (NE: 4 GR: D). El tratamiento recomendado para el paciente geriátrico con obesidad e hipertensión es la combinación de un antagonista del receptor de angiotensina y un calcioantagonista; en algunos casos se requiere adicionar un diurético (clortalidona o indapamida). NE: 1+ GR: A<sup>72</sup>

Asimismo, la evidencia más controvertida recae en los  $\beta$ -bloqueadores porque, a pesar de su eficaz mecanismo de acción que incluye frenar la estimulación  $\beta$ -adrenérgica, se asocian con complicaciones hemodinámicas que a la larga llevan a insuficiencia cardiaca; por tanto, se desaconseja su administración como tratamiento de primera línea (NE: 2++ GR: B).<sup>72,73</sup>

### Obesidad y cardiopatía

La enfermedad cardiovascular es otra de las complicaciones del adulto mayor con obesidad, que se ha relacionado tradicionalmente con la obesidad central, hecho que se manifiesta en el *Health Professional's Follow-up Study*, en el que se encontró que los hombres mayores de 65 años con índice cintura-cadera mayor o igual a 0.98 tenían un incremento de 2.76 veces del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Este patrón también es válido en mujeres, lo que se demostró en la Primera Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición (NHANES I, por sus siglas en inglés), en la que se demostró que



las mujeres con límites de edad de 65 y 74 años e índice de masa corporal igual o mayor de 29 kg/m<sup>2</sup> tuvieron 50% de incremento de riesgo de cardiopatía en los 14 años de seguimiento del estudio (NE: 1+).<sup>74</sup>

Pese a que las alteraciones ponderales predisponen a mayor riesgo cardiovascular, en el adulto mayor no está definido claramente el punto de corte a partir del cual el aumento de peso puede convertirse en un factor de riesgo; este hecho se demostró en el Estudio de Salud Cardiovascular realizado en Estados Unidos a nueve años con una cohorte de 4,968 pacientes de uno y otro sexo y de 65 años o más, cuyo objetivo fue determinar el riesgo de infarto agudo de miocardio o evento vascular cerebral. No se encontró mayor incidencia en el intervalo del índice de masa corporal de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup> en comparación con los sanos, lo que sugiere que el corte de 25 kg/m<sup>2</sup> puede ser excesivo para el paciente geriátrico (NE: 2++ GR: B).<sup>75</sup>

### Obesidad y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)

La obesidad está asociada con un conjunto de afecciones nosológicas que afectan la función respiratoria durante el sueño y, por tanto, su calidad. Entre éstas destacan (NE: 1++):<sup>76,77</sup>

*Apnea obstructiva del sueño:* obstrucción del flujo de aire de más de 80% de la vía aérea superior precedida de una ventilación normal.

*Hipopnea obstructiva del sueño:* reducción parcial del flujo (20 a 70%) precedida de ventilación normal con duración mayor de 10 segundos.

*Despertar relacionado con esfuerzo respiratorio (DRER):* incremento del esfuerzo respiratorio durante el sueño originado por limitación del flujo de la vía aérea superior y finaliza con microdespertar. No se asocia con hipoxemia significativa.

*Ronquido:* sonido generado por la vibración de la vía aérea superior, síntoma que refleja afectación de la vía aérea superior.

La apnea obstructiva del sueño puede clasificarse de acuerdo con su gravedad en: leve, cuando el índice de apnea-hipopnea (IAH: número de episodios de apnea, hipopnea o ambas por hora de sueño) es de 5 a 15; moderada, cuando es de 15 a 30; y grave, cuando es superior a 30 por hora (NE: 1++).<sup>76,77</sup>

En el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño existe una combinación de despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio con los índices de apnea-hipopnea y al que se agregan cualquiera de las siguientes características (NE: 1++):<sup>76-78</sup> hipersomnia diurna no explicable o dos o más de los síntomas no explicados por otros factores, como: ahogos o respirar con dificultad durante el sueño, microdespertares recurrentes durante el sueño, sueño no reparador, fatiga diurna y deterioro en la concentración. Se estima que el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño tiene prevalencia mundial de 2% en mujeres y de 4% de hombres de edad media, aunque existe una incidencia creciente directamente proporcional a la edad del individuo, al grado de obesidad y sobre todo cuando coexiste con enfermedades metabólicas, en cuyo caso la prevalencia puede ser de 30 a 90%. Se estima que un incremento de 10% del peso corporal incrementa en 32% el riesgo de padecer apnea o hipopnea durante el sueño (NE: 2++).<sup>79</sup>

Existen múltiples factores de riesgo asociados con el SAHOS, entre ellos la edad, a consecuencia de la disminución de la actividad física, así como la disminución de la actividad muscular de la vía aérea. Afecta más comúnmente al sexo masculino, aunque a partir de la menopausia la incidencia se iguala debido a que los estrógenos y la progesterona favorecen la permeabilidad de la vía aérea. Otros factores que influyen en su



incidencia son factores genéticos, como la estructura craneofacial, control neural respiratorio, distribución de la grasa corporal (adquiere mayor relevancia con una circunferencia abdominal superior a 90 cm en hombres y a 80 cm en mujeres), el diámetro cervical mayor a 43 cm, que tiene la misma relevancia que la circunferencia abdominal, y la postura supina, en la que se desplaza en retroversión la lengua reduciendo el diámetro de la vía aérea (NE: 2++).<sup>80,81</sup>

La obesidad afecta la función respiratoria debido a la acumulación de grasa abdominal y en la vía aérea superior, lo que deteriora significativamente las pruebas de función pulmonar en los parámetros de capacidad pulmonar total, capacidad vital y capacidad residual funcional; este último valor es menor de 70% con índice de masa corporal mayor de 35 kg/m<sup>2</sup>, causado por disminución del volumen espiratorio de reserva (NE: 2++).<sup>82</sup> Aunado a lo anterior, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño se acompaña de otras comorbilidades sistémicas, como: diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, entre otras (NE: 1+).<sup>78</sup>

El diagnóstico debe sustentarse en la clínica y confirmarse mediante polisomnografía, que es el patrón de referencia. En la semiología deberán investigarse síntomas nocturnos, como ronquidos, despertares bruscos, sueño agitado, nicturia, sialorrea, xerostomía, diaforesis y reflujo gastroesofágico; deben buscarse síntomas adicionales, como somnolencia diurna, alteraciones en el estado de ánimo, disminución de la memoria o franco deterioro cognitivo (NE: 2+).<sup>83</sup>

El tratamiento generalmente contempla la administración de fármacos y los cambios en el estilo de vida y en algunos casos muy específicos la intervención quirúrgica. El manejo conservador deberá concentrarse en la reducción del peso (el CGE recomienda que sea entre 5 y 10%), evitar

el consumo de alcohol y tabaco, dormir al menos 6 horas/día, evitar el consumo de relajantes y sedantes, realizar medidas de higiene corporal, evitar el decúbito supino y colocar almohadas con el objetivo de elevar 30° la cabeza (NE: 2+ GR: B).<sup>84</sup>

En el caso del tratamiento médico, el uso de órtesis para mantener en posición prona la mandíbula con el fin de facilitar el incremento del espacio retrolingual mejora el flujo de aire, disminuye el ronquido y, por ende, los síntomas del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (NE: 2+ GR: B).<sup>84</sup> Sin embargo, el tratamiento de elección es el uso de presión positiva continua de las vías aéreas (CPAP).<sup>85-87</sup> NE: 1++ GR: A

Los efectos benéficos del tratamiento son múltiples, entre los que destacan la mejoría en la calidad de vida y del sueño del paciente, reducción de la mortalidad general, disminución de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, reducción de la hipertensión pulmonar (en caso de haberla), mejoría en el control de arritmias cardíacas, incremento de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disminución de la natriuresis, remisión o alivio de la disfunción eréctil, así como mejoría en los parámetros metabólicos, como el control glucémico y lipídico (NE: 1++ GR: A).<sup>85,86</sup>

### Obesidad y dislipidemia

La dislipidemia es una comorbilidad estrechamente asociada con la obesidad, en particular la concentración de C-LDL, que aumenta con la edad después de los 20 años, sobre todo en hombres, con estabilización a los 50 años, mientras que su aumento en la mujer es más aparente a partir de la menopausia (NE: 1+).<sup>88</sup>

Siempre deben descartarse dislipidemias de causa secundaria, entre las que están





aquellas por diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática, climaterio, síndrome metabólico y la administración de algunos fármacos (tiacidas, esteroides,  $\beta$ -bloqueadores).

Las metas terapéuticas establecidas por la ADA para el paciente geriátrico son las siguientes (NE: 1+ GR: A):<sup>15</sup>

- LDL menor de 100 mg/dL o menor de 70 si hay riesgo cardiovascular (diabetes, consumo de tabaco, concomitancia con otras dislipidemias (especialmente triglicéridos en concentraciones iguales o mayores a 200 mg/dL más colesterol no HDL mayor o igual 130 mg/dL con HDL menor a 40 mg/dL) y pacientes con antecedente de síndromes coronarios agudos (NE: 1++ GR: A).<sup>89</sup>
- HDL mayor de 40 mg/dL en hombres y mayor de 50 mg/dL en mujeres.
- Triglicéridos a concentraciones menores de 150 mg/dL.

En la actualidad adquiere relevancia el colesterol no HDL, que se obtiene de la diferencia del colesterol total menos el HDL. Esta medición permite proporcionar un estimado de las apoB que contienen partículas lipoproteicas aterogénicas. Lo anterior le permite fungir como un mejor predictor de riesgo cardiovascular que el colesterol LDL en pacientes con triglicéridos altos o con síndrome metabólico.<sup>90</sup>

El tratamiento farmacológico no se recomienda en pacientes mayores de 80 años o con menos de dos años de esperanza de vida; sin embargo, se deberá administrar, sin importar la esperanza de vida, a los pacientes con antecedentes isquémicos, como evento vascular cerebral o síndromes coronarios agudos (GR: CGE). El tratamiento del adulto mayor con obesidad siempre debe ser individualizado, aunque la primera línea de

acción en conjunto con medidas conservadoras deberá ser la prescripción de estatinas en el caso de elevación del LDL y fibratos en el caso de hipertrigliceridemia y disminución del HDL (NE: 2++ GR: B).<sup>91,92</sup>

Uno de los principales abordajes terapéuticos para el tratamiento de la dislipidemia que debe considerarse es la reducción ponderal, porque la pérdida de 3 kg reduce 15 mg/dL de triglicéridos mientras que la reducción de 5 kg se asocia con disminución del LDL en 5 mg/dL y aumento de HDL en 2 a 3 mg/dL (NE: 2+ GR: C).<sup>16</sup> El tratamiento farmacológico deberá decidirse según el tipo de dislipidemia (NE: 1+ GR: B):<sup>93</sup> hipercolesterolemia con monoterapia con estatinas o en combinación con ezetimiba (GR: CGE); hipertrigliceridemia, que puede acompañarse con HDL bajo o con LDL incrementado con monoterapia con fibratos; tríada lipídica (HDL reducido + elevación de triglicéridos + colesterol no tan elevado cuantitativamente pero con moléculas más pequeñas y más densas) con estatina + fibrato, y HDL disminuido aislado con reducción de peso, ejercicio aeróbico o ambos, además de monoterapia con estatinas.

Sin embargo, la combinación de fibrato + estatina a dosis bajas permite alcanzar las metas cinco veces más rápido en comparación con estatina en monoterapia a dosis bajas (NE: 2+ GR: B).<sup>94</sup> La única contraindicación de esta combinación es cuando a la estatina se le añade gemfibrozilo, porque demostró mayor incidencia de rabdomiólisis (NE: 2+).<sup>94,95</sup>

Una vez iniciado el tratamiento farmacológico deberá vigilarse el perfil lipídico a las ocho semanas y posteriormente con el mismo intervalo en caso de ajuste hasta que se alcancen las metas. Una vez alcanzadas las metas deberá determinarse anualmente a menos que haya problemas de apego, lo que implicará hacerlo con más frecuencia (NE: 1+ GR: A).<sup>96</sup>



Uno de los efectos adversos más comúnmente asociados con la administración de hipolipemiantes es la hepatotoxicidad, motivo por el que deberá hacerse una determinación previa al tratamiento a manera de control y posteriormente a las ocho semanas después del inicio del tratamiento o de cualquier ajuste de dosis. Si después del control las enzimas se mantienen en una concentración similar o aumentan menos de tres veces su valor basal, se procederá a la determinación anual (NE: 1+ GR: A).<sup>96</sup> En caso de elevación mayor de tres veces el valor basal, deberá suspenderse el tratamiento y reevaluar a las cuatro a seis semanas. En caso de normalización de los valores, se deberá proceder con cautela, comenzando con la dosis mínima (NE: 1+ GR: A).<sup>96</sup> Otro efecto adverso importante asociado con la administración de hipolipemiantes es la rhabdomiólisis, por tal motivo es importante la vigilancia de mialgias, sobre todo en pacientes en riesgo alto, como son: de edad avanzada, con insuficiencia hepática o renal o con polifarmacia; la vigilancia deberá realizarse con la determinación de creatín fosfoquinasa (NE: 1+ GR: A).<sup>96</sup> En caso de encontrarse normal o con una elevación de cinco veces el valor normal deberá continuarse el tratamiento y mantener en vigilancia ante síntomas de alerta. En caso de encontrarse elevado más de cinco veces su valor basal deberá suspenderse el tratamiento (NE: 1+ GR: A).<sup>96</sup>

### Obesidad y cáncer

En las últimas décadas, estudios epidemiológicos, como la revisión sistemática comprensiva de la evidencia del cáncer conducidos por el Fondo de Investigación Mundial del Cáncer (*World Cancer Research Foundation*, WCRF) y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (*American Institute for Cancer Research*, AICR), asociaron a la obesidad con mayor riesgo de cáncer, además de actuar como factor de mal pronóstico en el tratamiento y en la probabilidad de mortalidad (NE: 1+).<sup>97,98</sup>

El incremento del riesgo de cáncer en pacientes obesos tiene una fisiopatología muy compleja; existen varias asociaciones, como con estrógenos, factores de crecimiento, modulación en el equilibrio energético calórico, vías de señalización y procesos inflamatorios crónicos. Entre ellas destacan la hiperinsulinemia y la elevación del péptido C, que se asocian con aumento de riesgo de cáncer de mama y colorrectal (NE: 2+).<sup>98,99</sup>

Entre las asociaciones más importantes en la génesis del cáncer en pacientes con obesidad están los trastornos hormonales caracterizados por exceso de producción de estradiol derivado de los adipocitos, el exceso de producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1, así como el exceso de estimulación estrogénica secundaria a la readaptación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal por privación alimentaria en la infancia en mujeres posmenopáusicas con obesidad; en este último caso se ve mayor predisposición al cáncer de mama (NE: 1+).<sup>100,101</sup> Existe una relación directamente proporcional entre el índice de masa corporal y la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

Otro tipo de cáncer con fuerte asociación hormono-dependiente en mujeres mayores posmenopáusicas con obesidad es el cáncer endometrial, como lo demostró el estudio *Million Women Study* (MWS) en el que se incluyeron 1.2 millones de mujeres con seguimiento a 5.4 años para detectar la incidencia de neoplasias; éste arrojó un riesgo relativo de 3.98 de padecer cáncer endometrial vs 1.77 en mujeres posmenopáusicas (NE: 1+).<sup>102</sup>

El cáncer de colon es otra neoplasia que frecuentemente se asocia con obesidad. Esta relación se determinó en un metanálisis que incluyó 28 cohortes en las que se obtuvo un riesgo de 1.03 (IC: 95%; 1.02-1.04) por cada kg/m<sup>2</sup>, lo que se traduce en aumento de 15% de riesgo por cada 5



kg/m<sup>2</sup> de índice de masa corporal, lo que asume una relación lineal con gran fuerza de asociación en el sexo masculino. Cuando se estratifica de acuerdo con el sitio anatómico afectado por cáncer, la mayor asociación con obesidad la tuvo el cáncer colorrectal (NE: 1++).<sup>97,102</sup>

Por último, otra neoplasia hallada en relación con obesidad es el carcinoma hepatocelular que actúa como promotor, porque funge como factor de inflamación constante. Un índice de masa corporal de 35 kg/m<sup>2</sup> repercute negativamente en la mortalidad por cáncer hepatocelular con riesgo relativo de 1.68 veces en mujeres vs 4.52 veces en hombres. La coinfección por el virus de la hepatitis B o C aumenta el riesgo de hepatocarcinoma celular más de 100 veces (NE: 1+).<sup>103</sup>

#### Obesidad y comorbilidad musculoesquelética

En el adulto mayor existe una marcada incidencia de discapacidad funcional dependiente de la edad, que está dada por el incremento sostenido de la masa grasa visceral e intramuscular, así como la disminución de la proporción de masa magra, lo que conlleva a alteraciones en el tejido blando, disminución de la fuerza muscular, alteraciones en el equilibrio postural y temporoespacial, lo que a su vez deriva en alteraciones plantares por presión, en la marcha y lesiones osteoarticulares (NE: 2+).<sup>104</sup> La enfermedad osteoarticular que más comúnmente se asocia con la obesidad en el adulto mayor es la osteoartritis, que afecta a 40% de las personas mayores de 70 años, debido a que el incremento de carga en las articulaciones de alto impacto, como la cadera, la rodilla y el tobillo, genera cambios biomecánicos en las mismas (NE: 2++).<sup>105,106</sup> El diagnóstico es esencialmente clínico mediante una semiología completa acompañada de una exploración dirigida a los síntomas del paciente; los estudios de laboratorio y gabinete no están indicados de manera rutinaria.<sup>107</sup>

En pacientes con osteoartritis sin cuadro inflamatorio agudo es más recomendable iniciar tratamiento con paracetamol antes que con antiinflamatorios no esteroides (AINE), especialmente en casos con dolor leve a moderado (NE: 1++ GR: A).<sup>108,109</sup> En pacientes con respuesta inadecuada al paracetamol o con dolor moderado a severo o con componente inflamatorio, se recomienda administrar AINE no selectivo asociado con un bloqueador de bomba de protones o AINE selectivo de la COX-2 a dosis bajas y por el menor tiempo posible para el adecuado alivio de los síntomas (NE: 1++ GR: B).<sup>110</sup> Los pacientes deben vigilarse mediante biometría hemática, química sanguínea y aspartato aminotransferasa al menos una vez al año, sobre todo por mayor riesgo de efectos adversos, como anemia, daño renal y trastornos hepáticos relacionados con el medicamento (NE: 1++ GR: B).<sup>110</sup>

Además del tratamiento contra el dolor, se ha recurrido al tratamiento con glucosamina y condroitina como fármacos modificadores de síntomas; sin embargo, su prescripción ha sido motivo de controversia, con resultados variables aunque no riesgosos para la salud, por lo que se desaconseja su prescripción. En caso de administrar cualquiera de los dos, si después de seis meses no se observan beneficios, se recomienda suspenderlos de manera definitiva.<sup>111-114</sup> (NE: 1+ GR: A)

Otras alteraciones musculoesqueléticas que se asocian con obesidad en el adulto mayor son rigidez articular, disminución en la movilidad articular, disimetrías, atrofia muscular, alteraciones en el arco plantar y lordosis. La lordosis en el adulto mayor con obesidad se manifiesta por la modificación de las curvaturas fisiológicas de la columna con disminución de los rangos de movimiento, sobre todo en la pelvis y el tórax. El índice de masa corporal mayor de 24 kg/m<sup>2</sup> o el índice cintura-cadera mayor de 0.85 se consideran punto de corte para la aparición de



alteraciones vertebrales y de dolor lumbar, que a su vez incrementa la lordosis (NE: 2++).<sup>115,116</sup> La obesidad se correlaciona con incremento de la inclinación pélvica en condiciones estáticas y con alteraciones de la movilidad de la columna torácica en condiciones dinámicas, por tanto, cuando hay obesidad de manera aislada, existe una marcada aparición de cifosis torácica, mientras que si existe obesidad asociada con dolor lumbar se incrementa la lordosis lumbar (NE: 2++).<sup>115,117</sup>

El CGE recomienda que todo paciente adulto mayor con obesidad se someta a una revisión completa de la columna vertebral, así como del eje de soporte del cuerpo (columna, cadera, rodillas y tobillos) para determinar si existe lesión. Uno de los principales pilares del tratamiento, en caso de haber lesiones, es el tratamiento sintomático con analgésicos, que deben prescribirse con la estrategia escalonada, comenzando siempre con paracetamol, además de rehabilitación física temprana (GR: CGE).

### Obesidad e hipotiroidismo

Desde el punto de vista epidemiológico, los individuos de edad avanzada con frecuencia tienen disfunción tiroidea. La alteración más comúnmente asociada con el envejecimiento es el aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por múltiples mecanismos, entre los que están: cambios en la función hipofisaria, alteraciones en la glucosilación y en la bioactividad de la TSH. Encontrar la TSH elevada de manera aislada y en ausencia de síntomas en el adulto mayor no indica enfermedad, siempre y cuando este valor sea menor de 10 mU/L.

El aumento en la prevalencia de hipotiroidismo es directamente proporcional a la edad; alcanza una prevalencia de 5% en mayores de 65 años con mayor frecuencia en mujeres en proporción 8 a 9: 1. La causa más frecuente es la tiroiditis autoin-

munitaria (NE: 2+).<sup>118</sup> Otras alteraciones tiroideas que pueden manifestarse en el adulto mayor son: disminución de  $T_3$  y  $T_3L$  que ocurre por menor actividad de las desyodinasas, así como alteraciones limítrofes con la normalidad en los valores de  $T_4$  debidas a la disminución en la producción y aumento en la degradación (NE: 2++).<sup>118</sup>

Además, la polifarmacia es común en el adulto mayor y puede influir en la pruebas de función tiroidea, principalmente en la reducción de  $T_3$  y  $T_3R$ , a través de múltiples mecanismos, como son:<sup>118</sup> (NE: 2+)

- Afectación de la función tiroidea, entre los que están el litio, amiodarona o glucocorticoides.
- Alteración del metabolismo periférico, como amiodarona o propranolol.
- Medicamentos que afectan la medición, como furosemida, múltiples antiepilépticos (fenitoína, valproato, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina) y heparina.

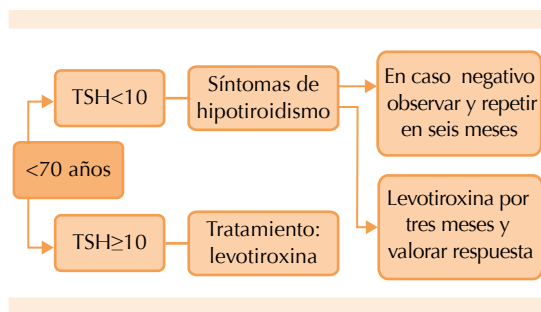
Una afección comúnmente asociada con el envejecimiento es el hipotiroidismo subclínico, que se distingue por aumento de la TSH con valores normales de hormonas tiroideas sin que el paciente tenga síntomas; se clasifica en dos tipos: con TSH levemente elevada, que constituye 90% de los casos (4.0 a 10 mU/L) y con TSH muy elevada (mayor de 10.0 mU/L). Puede haber resultados falsos negativos porque la secreción de TSH tiene un ritmo circadiano,<sup>119</sup> que puede incrementarse en 30% durante la tarde-noche; asimismo, otro factor a considerar es que en adultos mayores de 80 años de edad, el corte para TSH puede aumentar hasta 7 mU/L sin que esto se considere patológico por ser un proceso adaptativo de la edad (NE: 1+ GR: B).<sup>120</sup>

Por lo anterior, se recomienda individualizar el estudio de tamizaje según la edad mediante

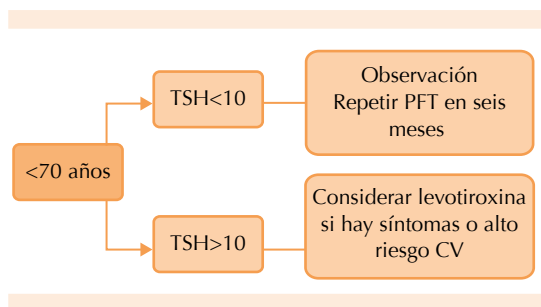


los algoritmos de las Figuras 3 y 4 (NE: 1+ GR: B).<sup>120,121</sup>

La asociación del hipotiroidismo con obesidad es controvertida; las teorías que apoyan una relación con la ganancia de peso sustentan que esto sucede en el hipotiroidismo primario a través de múltiples factores, como el aumento de ácido hialurónico, acumulación de matriz de glucosaminoglucanos en el líquido intersticial, reducción de la tasa metabólica basal, consumo de oxígeno y termogénesis, disminución en el recambio de proteínas, lipólisis y biosíntesis de ácidos grasos, así como retención de agua, sodio y grasa (NE: 2++).<sup>122</sup>



**Figura 3.** Algoritmo propuesto para la evaluación y tratamiento del paciente geriátrico menor de 70 años con sospecha de hipotiroidismo. Creación original y propia con base en datos previos obtenidos de la referencia 120.



**Figura 4.** Algoritmo propuesto para la evaluación y tratamiento del paciente geriátrico mayor de 70 años con sospecha de hipotiroidismo. Creación original y propia con base en datos previos obtenidos de la referencia 120. PFT: pruebas de función tiroidea; CV: cardiovascular.

En los pacientes geriátricos con síntomas de hipotiroidismo, valores por arriba del corte recomendado para la edad o ambos, el tratamiento inicial debe ser con dosis de levotiroxina de 25 mg al día, ajustando el tratamiento cada dos a tres meses hasta llegar a los valores óptimos (NE: 1+ GR: A).<sup>120</sup> Se desaconseja la administración de hormona tiroidea como tratamiento para la reducción ponderal debido a que tiene una alta tasa de efectos adversos que pueden ser fatales para el adulto mayor. Sin embargo, en los pacientes que sí requieran tratamiento, la levotiroxina es de elección y la TSH deberá encontrarse en un valor de 0.5 a 2.5 mU/L para considerarla criterio de buena respuesta terapéutica (GR: CGE). Las recomendaciones del CGE son:<sup>120</sup>

- Realizar escrutinio para hipotiroidismo en sujetos mayores de 60 años.
- Medir los anticuerpos antitiroideos en hipotiroidismo subclínico.
- En pacientes con obesidad, los valores de TSH son mayores debido a la producción de leptina del adipocito que estimula la TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo.
- El diagnóstico y control de la función tiroidea debe realizarse con TSH y T<sub>4</sub>L.
- El diagnóstico y control no dependen de las concentraciones de T<sub>3</sub> total o T<sub>3</sub>L.
- En hipotiroidismo central, el diagnóstico y control dependen de T<sub>4</sub>L.
- Los pacientes con TSH mayor de 10 mU/mL deben recibir terapia sustitutiva por aumento de la mortalidad cardiovascular. Cuando las concentraciones de TSH se encuentran entre 4.5 y 10 mU/mL, se debe valorar la terapia sustitutiva (síntomas de hipotiroidismo, anticuerpos positivos y enfermedad cardiovascular).
- Realizar un control periódico cuatro a ocho semanas del inicio del tratamiento y posteriormente una o dos veces por año.



- Sospechar malabsorción intestinal (enfermedad celiaca) cuando la T<sub>4</sub> esté persistentemente baja en pacientes que reciben terapia sustitutiva en dosis efectivas.
- Ajustar o reducir las dosis sustitutivas cuando el paciente pierde peso.
- Administrar siempre la hormona tiroidea con el estómago vacío y 30 a 60 minutos antes del desayuno.

**Procedimientos médicos o quirúrgicos asociados con obesidad o ganancia de peso**

La obesidad iatrogénica puede sobrevenir de manera secundaria al tratamiento farmacológico, influencia hormonal endógena o cirugía hipotalámica (NE: 1++).<sup>123</sup> Algunos de los fármacos asociados con el incremento de peso se mencionan en el Cuadro 9.

Los psicofármacos son algunos de los medicamentos más asociados con el aumento de peso porque activan los sistemas de leptina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y aumentan las concentraciones de estas citocinas y de los receptores de citocinas solubles, lo que se traduce en alteraciones en el metabolismo y el apetito (NE: 2++) .<sup>124</sup>

Otra situación asociada con la obesidad es el tratamiento crónico con corticoesteroides que puede causar síndrome de Cushing iatrogénico, porque éstos son inductores de la lipoproteína lipasa, sobre todo en la grasa visceral, en la que se potencia su acción porque tiene mayor número de receptores al cortisol que la grasa subcutánea (NE: 2++).<sup>125-127</sup>

En los pacientes sometidos a cirugía hipotalámica, se asocia la incidencia de obesidad posquirúrgica si hay lesión en regiones críticas del área ventromedial, porque en éstas reside el centro del apetito (NE: 3).<sup>128</sup>

**CONCLUSIONES**

En el adulto mayor, después de los 60 años de edad ocurren varios cambios fisiológicos que no sólo afectan el estado nutricional del individuo, sino que alteran el riesgo relativo de mortalidad y la supervivencia. La obesidad en esta población tiene gran incidencia y se asocia con complicaciones metabólicas, cardiovasculares, gastroenterológicas, psiquiátricas e incluso neoplásicas que, al coexistir con los diferentes síndromes geriátricos, condicionan mayor deterioro de la funcionalidad seguido de discapacidad e incremento de la mortalidad de causas

**Cuadro 9.** Clases de medicamentos asociados con ganancia ponderal y sus principios activos

Clase farmacológica	Principio activo o grupo farmacológico
Antihistamínicos	Difenhidramina
Estabilizadores del ánimo	Ácido valproico, quetiapina, litio
Antidepresivos	Inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos, mirtazapina, trazodona, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, sertralina
Antipsicóticos	Clozapina, tioridazina/mesoridazina, sertindol, clorpromazina, olanzapina, risperidona, haloperidol, flufenazina
Antidiabéticos	Insulina, sulfonilureas, tiazolinedionas, nateglinida, repaglinida
Antitiroideos	Metamizol, propiltiouracilo
Anticonvulsivos	Ácido valproico, gabapentina, carbamazepina, oxcarbazepina
Antihipertensivos	Alfa y beta bloqueadores
Anticonceptivos hormonales	Todos los que contienen progestágenos
Antirretrovirales	Especialmente inhibidores de la proteasa



cardiovasculares y no cardiovasculares. Los medicamentos para la reducción de peso en el adulto mayor con obesidad deben considerarse segunda opción. Un estilo de vida saludable basado en buenos hábitos alimenticios y una rutina de actividad física individualizada son la primera opción en el tratamiento del adulto mayor con obesidad porque, además de ayudar a mantener el peso ideal, mejoran la composición corporal, disminuyen el riesgo de caídas, la dislipemia, la depresión, el dolor articular, así como el riesgo de diabetes mellitus y enfermedad coronaria o, si son enfermedades ya establecidas, permiten un mejor control cardiometabólico.

## REFERENCIAS

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 1950-2050. New York: UN, 2002.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, 2000.
3. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012 para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012) México, DF: Diario Oficial de la Federación, 13 de julio de 2012.
5. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública 2012.
6. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, et al. Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Pub Mex* 2008;50:383-389.
7. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, et al. Síndrome metabólico en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. *Salud Pub Mex* 2010;52:11-18.
8. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, et al. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med* 2005;165:321-326.
9. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
12. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279:585-592.
13. Burke GL, Arnold AM, Bild DE, et al. Factors associated with healthy aging: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:254-262.
14. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, et al. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2008;168:969-978.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
16. Han TS, Tajar A, Lean ME. Obesity and weight management in the elderly. *Br Med Bull* 2011;97:169-196.
17. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol* 2007; 211:173-180.
18. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-1025.
19. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993;14:20-39.
20. Greenspan SL, Klibanski A, Rowe JW, Elahi D. Age-related alterations in pulsatile secretion of TSH: role of dopaminergic regulation. *Am J Physiol* 1991;260:486-491.
21. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995;16:686-715.
22. Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advance aging on adrenal hormonal levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3561-3568.
23. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4279-4284.
24. Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, Morley JE. Insulin resistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status. *Diabetes Care* 2007;30:2369-2373.
25. Osher E, Stern N. Obesity in elderly subjects in sheep's clothing perhaps, but still a wolf! *Diabetes Care* 2009;32:398-402.



26. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995;141:1117-1127.
27. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S, American Society for Nutrition; NAASO. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO. *The Obesity Society. Am J Clin Nutr* 2005;82:923-934.
28. Evaluación y control nutricional del adulto mayor en primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2008.
29. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54:559-565.
30. Reyes-Morales H, Doubova SV, García-González JJ, et al. Guía para la evaluación gerontológica integral. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47:291-306.
31. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998;31-40.
32. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-196.
33. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468.
34. American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AAACE/ACE), Obesity Task Force. AAACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998;4:297-330.
35. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res* 1998;6:51-209.
36. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
37. Kushner RF, Weinsier RL. Evaluation of the obese patient. Practical considerations. *Med Clin North Am* 2000;84:387-399.
38. American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AAACE/ACE) Obesity Task Force. AAACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998;4:297-330.
39. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología médica*. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2008.
40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation* 2014;129:102-138.
41. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Madrid: SENC, 2001.
42. de Lira-García C, Souto-Gallardo M, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Revisión de la efectividad de los ingredientes de productos alternativos para la pérdida de peso. *Rev Salud Pública* 2008;10:818-830.
43. Revista Española de Obesidad. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). Madrid: 2011;1.
44. Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ* 2013;347:5577.
45. Saz-Peiró P, Gálvez-Gálvez JJ, Ortiz-Lucas M, Saz-Tejero S. Ejercicio físico. *Medicina Naturista* 2011;5:18-23.
46. Mathus-Vliegen EMH, Basdevant A, Finer N, et al. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts* 2012;5:460-483.
47. Dvorak R, Starling RD, Calles-Escandon J, Sims EA, et al. Drug therapy for obesity in the elderly. *Drugs Aging* 1997;11:338-351.
48. Bertisch SM, Wee CC, McCarthy EP. Use of complementary and alternative therapies by overweight and obese adults. *Obesity* 2008;16:1610-1615.
49. Tratamiento quirúrgico del paciente adulto con obesidad mórbida. Guía de práctica clínica. México: Secretaría de Salud, 2009.
50. Robert M, Pasquer A, Espalieu P, et al. Gastric bypass for obesity in the elderly: is it as appropriate as for young and middle-aged populations? *Obes Surg* 2014;24:1662-1669.
51. Talen MR, Mann MM. Obesity and mental health. *Primary Care* 2009;36:287-305.
52. Ho RC, Niti M, Kua EH, Ng TP. Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and depressive symptoms in Chinese elderly: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:401-408.
53. Organización Panamericana de la Salud. Depresión y demencia son los trastornos mentales que más afectan a los mayores de 60 años en el mundo (10 de octubre de 2013). Recuperado el 04/07/2014 del sitio web: [http://www.paho.org/arg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1248:depresion-y-demencia-son-los-trastornos-mentales-que-mas-afectan-a-los-mayores-de-60-anos-en-el-mundo&Itemid=269](http://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=1248:depresion-y-demencia-son-los-trastornos-mentales-que-mas-afectan-a-los-mayores-de-60-anos-en-el-mundo&Itemid=269)
54. Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Publica Mex* 2005;47:4-11.
55. Giuli C, Papa R, Bevilacqua R, et al. Correlates of perceived health related quality of life in obese, overweight





- older adults: an observational study. *BCM Public Health* 2014;14:35-42.
56. Wild B, Herzog W, Lechner S, et al. Gender specific temporal and cross-sectional association between BMI/class and symptoms of depressions in the elderly. *J Psychosomatic Research* 2012;72:376-382.
  57. Fitch A, Everling L, Fox C, Goldberg J, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Prevention and management of obesity for adults. Updated May 2013.
  58. Vieweg WV, Levy JR, Fredrickson SK, et al. Psychotropic drugs considerations in depressed patients with metabolic disturbances. *Am J Med* 2008;121:647-655.
  59. García-Ulen C, Huizinga MM, Bench B, Elasy TA. Weight regain prevention. *Clinical Diabetes* 2008;26:100-113.
  60. Lowe MR, Miller-Kovach K, Phelan S. Weight-loss maintenance in overweight individuals one to five years following successful completion of a commercial weight loss program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:325-331.
  61. Malnick SD, Knobler H. The medical complication of obesity. *QJM* 2006;99:565-579.
  62. Kirkman MS, Briscoe BJ, Clark N, Florez H, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2342-2356.
  63. Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA. Diabetes mellitus y el síndrome de fragilidad en el anciano. *Rev Invest Clin* 2010;62:327-332.
  64. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 2010;8:29.
  65. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Diabetes Prevention Program Research Group, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
  66. Crandall J, Schade D, Ma Y, Diabetes Prevention Program Research Group, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2006;61:1075-1081.
  67. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Diabetes Prevention Program Research Group et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-1686.
  68. García-Lara JM, Ávila-Funes JA, Aguilar-Navarro S. Tratamiento farmacológico de la diabetes en el anciano. *Rev Inv Clin* 2010;62:357-365.
  69. Rubio AF. Hipertensión arterial en el paciente obeso. En *Temas Selectos en Medicina interna* 2008. México: Alfil, 2008;129-138.
  70. Rubio AF. Evaluación del paciente hipertenso. En *Hipertensión arterial. México: El Manual Moderno*, 2005:41-48.
  71. Rubio AF. Hipertensión arterial en el paciente con enfermedad arterial periférica. *Rev Invest Clin* 2013;65:263-268.
  72. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
  73. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
  74. Harris TB, Ballard-Barbasch R, Madans J, et al. Overweight, weight loss, and risk of coronary heart disease in older women: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:1318-1327.
  75. Janssen I. Morbidity and mortality risk associated with an overweight BMI in older men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1827-1840.
  76. Parati G. Management OSA and HAS Joint Recommendation by ESH/ERS. *J Hypertension* 2012;30:633-646.
  77. Qasseman A, et al. Guidelines treatment SAOS/obesity. *Ann Intern Med* 2013;159:471-483.
  78. Carrillo-Alduenda JL, Arrendondo del Bosque FM, Reyes-Zúñiga M, et al. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en la población adulta. *Neumol Cir Torax* 2010;69:103-115.
  79. Nerbass FB, Pedrosa RP, Danzi-Soares NJ. Obstructive sleep apnea and hypertrophic cardiomyopathy: A common and potential harmful combination. *Sleep Med Rev* 2013;17:201-206.
  80. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors and pathogenesis. *Clin Chest Med* 2010;31:179-186.
  81. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity* 2011;19:276-282.
  82. McCall C, McCall VW. Objective vs subjective measurements of sleep in depressed insomniacs: first night effect or reverse first night effect? *J Clin Sleep Med* 2012;8:59-65.
  83. Egocheaga MI, Gamarra J, Hernández J. Hipertensión y apnea del sueño. *Medicina general* 2002;42:204-206.
  84. Culebras A. Síndrome de apnea obstructiva del sueño: soluciones a corto plazo y riesgo cerebro vascular a largo plazo. *Rev Neurol* 2006;42:34-41.
  85. Friedman O, Logan AG. The price of obstructive sleep apnea-hypopnea: hypertension and other ill effects. *Am J Hypertens* 2009;22:473-483.
  86. Drager LF, Pedrosa RP, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011;57:549-555.
  87. Ramar K, Caples SM. Cardiovascular consequences of obese and nonobese obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am* 2010;94:465-478.



88. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the elderly: should it be treated? *Clin Cardiol* 2010;33:4-9.
89. Grundy SM, Cleeman JI, et al. Implication of recent clinical trails for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
90. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.
91. Gravina CF, Bertolami M, Rodrigues GH. Dyslipidemia: evidence of efficacy of the pharmacological and non-pharmacological treatment in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:83-90.
92. Miettinen T, Pyörälä K, Olsson A, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211-4218.
93. Jellinger PS, Dickey RA, Ganda OP. The American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. *Endocr Pract* 2000;6:162-213.
94. Filippatos TD. A review of time courses and predictors of lipid changes with fenofibric acid-statin combination. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:245-255.
95. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin *versus* gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
96. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
97. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2007. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
98. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1271:37-43.
99. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-591.
100. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218-1226.
101. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:298-302.
102. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Million Women Study Collaboration, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
103. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
104. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, et al. The biomechanics of restricted movement in adults obesity. *Obes Rev* 2006;7:13-24.
105. Runhaar J, Koes BW, Clockaerts S, Bierma-Zeinstra SM. A systematic review on changed biomechanics of lower extremities in obese individuals: a possible role in development of osteoarthritis. *Obes Rev* 2011;12:1071-1082.
106. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, et al. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev* 2006;7:239-250.
107. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de rodilla. México: Secretaría de Salud, 2009.
108. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465-474.
109. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155.
110. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:4257.
111. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:4675.
112. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002946.
113. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013;67:585-594.
114. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-590.
115. Vismara L, Menegoni F, Zaina F, et al. Effect of obesity and low back pain on spinal mobility: a cross sectional study in women. *J Neuroeng Rehabil* 2010;7:1-8.
116. Guo JM, Zhang GQ, Alimujiang. Effect on BMI and WHR on lumbar lordosis and sacrum slant angle in the middle and elderly women. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2008;21:30-31.
117. Miyazaki J, Murata S, Horie J, et al. Lumbar lordosis angle (LLA) and leg strength predicts walking ability in elderly males. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:141-147.



118. Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:287-303.
119. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults. Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-1235.
120. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228.
121. Fatourechi MM, Fatourechi V. An update on subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014;9:137-151.
122. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:595-615.
123. Ismail IS, Bebakar WM, Noor MI, et al. Clinical practice guidelines on management of obesity. Ministry of Health Malaysia (MHM), Academy of Medicine of Malaysia (AMM), Malaysian Association for the Study of Obesity (MASO), Malaysian Endocrine & Metabolic Society (MEMS), 2004.
124. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:13-19.
125. Martínez-Momblán MA, Santos A, Resmini E, et al. Guía educativa para pacientes con síndrome de Cushing. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/es/GuiaSindromeCushing.pdf>; consultado: mayo 23, 2014.
126. Morales-González JA. Obesidad, un enfoque multidisciplinario. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH). Pachuca, Hidalgo, 2010.
127. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Síndrome de Cushing. Disponible en: <http://www.seen.es/docs/publico/enfermedades/glandula-adrenal/sindrome-de-cushing.pdf>; consultado: mayo 23, 2014.
128. Sabán-Ruiz J, Cuesta-Muñoz AL. La obesidad como entidad pluripatológica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2012.

### 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](http://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.



## Valor predictivo de la dinámica de depuración de procalcitonina en población adulta con sepsis

Cedillo-Fernández JM<sup>1</sup>, Palma-Carbajal R<sup>2</sup>, Gómez-Gómez B<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>, Díaz-Greene EJ<sup>4</sup>

### Resumen

La medición de la procalcitonina tiene múltiples utilidades, se utiliza como predictor de mortalidad y como guía en la administración empírica del tratamiento antimicrobiano; sin embargo, debido a las variaciones, intervalos diversos y variabilidad interindividual, su uso como valor pronóstico de supervivencia y no supervivencia basado en un valor absoluto de procalcitonina en la actualidad se considera inválido. Los cambios dinámicos en las concentraciones plasmáticas de procalcitonina mostraron ser más predictivos del resultado en sepsis severa y choque séptico que un solo valor absoluto. Los resultados de la depuración de procalcitonina se compararon contra diferentes escalas de gravedad, como las escalas APACHE II, SOFA y SAPS. Los resultados muestran que la depuración de procalcitonina a las 24 y 48 horas se asocia con disminución en la mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** procalcitonina, sepsis, choque séptico.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):89-92.

## Predictive value of dynamic of procalcitonin depuration in adults with sepsis.

Cedillo-Fernández JM<sup>1</sup>, Palma-Carbajal R<sup>2</sup>, Gómez-Gómez B<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>, Díaz-Greene EJ<sup>4</sup>

### Abstract

Procalcitonin quantification has multiple uses, it has been used as a mortality predictor and as a guide for the use of empiric antibiotics; nevertheless, because of variations, various ranges and interindividual variability, its use as a predictor of survival and mortality based in a single procalcitonin absolute value is nowadays considered invalid. Dynamic changes in procalcitonin serum values have shown to be more predictive in severe sepsis and septic shock outcomes than a single procalcitonin value. The results in procalcitonin depuration were compared with different gravity scales such as APACHE II, SOFA and SAPS. Results showed that rapid procalcitonin depuration at 24 and 48 hours is associated with lower mortality rates.

**KEYWORDS:** procalcitonin; sepsis; septic shock



<sup>1</sup> Medicina interna.

<sup>2</sup> Residente del curso de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Recibido: 10 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. Federico Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Cedillo-Fernández JM, Palma-Carbajal R, Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene EJ. Valor predictivo de la dinámica de depuración de procalcitonina en población adulta con sepsis. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):89-92.



## ANTECEDENTES

La sepsis es la existencia de agentes patógenos en la circulación sanguínea que va seguida de la respuesta del huésped a la existencia de estos agentes. Es decir, la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por un proceso infeccioso, que puede complicarse con la disfunción de uno o más órganos o sistemas (sepsis severa) o con hipotensión (choque séptico) que empeoran de manera significativa el desenlace en los pacientes con sepsis.<sup>1</sup>

El inicio del tratamiento antibiótico rápido y eficaz es la piedra angular en el tratamiento de la sepsis; sin embargo, la diferenciación de sepsis de otras causas no infecciosas de inflamación causantes de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es complicada. En la actualidad no existe una técnica rápida, comparada con los cultivos considerados actualmente el patrón de referencia, para la rápida discriminación. Todos los biomarcadores, incluida la procalcitonina, están elevados serológicamente en procesos inflamatorios no infecciosos.

La procalcitonina es una proteína de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina, se produce en las células C de la glándula tiroidea y en las células K del pulmón; se eleva en las primeras 2 a 4 horas ante la existencia principalmente de infecciones bacterianas y tiene una vida media de 22 a 26 horas. Ante una infección bacteriana, la procalcitonina se incrementa y su papel biológico lo ejerce como factor quimiotáctico, modula la inducción de la sintetasa de óxido nítrico e induce la producción de otras citocinas.<sup>2</sup>

En condiciones fisiológicas las concentraciones de procalcitonina son indetectables o extremadamente bajas (menos de 0.1).<sup>2</sup> Se cree que la síntesis de procalcitonina en presencia de sepsis de origen bacteriano se efectúa en tejidos extra-

tiroideos y la elevación de la misma se debe a la disminución de la proteólisis.<sup>3</sup>

La medición de procalcitonina tiene múltiples utilidades, entre ellas se utiliza como predictor de mortalidad en el paciente crítico y para guiar la administración empírica de antibióticos en exacerbaciones agudas de pacientes con bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y sepsis; así como en conjunto con otros biomarcadores para decidir si el tratamiento antimicrobiano es efectivo; por último, su determinación seriada se utiliza para decidir la suspensión del tratamiento antimicrobiano.<sup>2,4-6</sup>

La procalcitonina demostró ser más útil y superior que otros biomarcadores y variables clínicas para el diagnóstico de sepsis y se correlaciona con la gravedad y extensión de la infección bacteriana. Se acepta ampliamente como un biomarcador de inflamación sistémica y por la misma razón se recomienda como parámetro de evaluación en las guías actuales de sepsis. Además, las concentraciones de procalcitonina en comparación con otros biomarcadores, como la proteína C reactiva, no se atenúan por la ingestión de antiinflamatorios esteroides y no esteroides. También es más sensible y específica que la proteína C reactiva para demostrar la existencia de una infección bacteriana; los estudios recientes demuestran que puede ser útil como factor predictivo de los resultados de hemocultivos en pacientes críticos.<sup>4,7</sup>

Sin embargo, la medición de procalcitonina tiene algunas limitantes; se observaron incrementos de procalcitonina en diversas circunstancias, como traumatismos severos, estado posquirúrgico, carcinoma medular de tiroides, paro cardiorrespiratorio, golpe de calor y algunas enfermedades autoinmunitarias.<sup>1,5</sup>

En situaciones como colonización o infecciones virales se mantiene en concentraciones meno-



Neuroflax

Stadum

Vontrol

res a 2 ng/mL. En sepsis de origen bacteriano habitualmente se encuentra en concentraciones mayores a 2 ng/mL y puede incrementarse a más de 100 ng/mL en la sepsis severa o el choque séptico.<sup>2</sup>

Las concentraciones superiores a 10 ng/mL representan sepsis severa compatible con choque séptico. En un estudio realizado en pacientes con meningitis, la procalcitonina superior a 10 ng/mL mostró sensibilidad de 100%, y un valor predictivo negativo de 100% (Cuadro 1).

Un metanálisis reciente, que incluyó 3,244 pacientes de 30 estudios, calculó que la procalcitonina tiene sensibilidad de 0.77 y especificidad de 0.79 para discriminar la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a sepsis de otras causas no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>1</sup>

La caída en las concentraciones de procalcitonina se asocia con incremento en la tasa de supervivencia, así como con una respuesta favorable en algunas enfermedades, como neu-

monía, meningitis, infecciones asociadas con quemaduras, y cuando las concentraciones se incrementan o persisten elevadas son predictivas de desenlaces desfavorables, como insuficiencia orgánica e incremento en la mortalidad.<sup>1,3</sup>

El cultivo es el patrón de referencia para confirmar o descartar una infección bacteriana; sin embargo, algunos estudios demuestran que con el uso exclusivo de los cultivos se puede subdiagnosticar entre 15 y 50% de los casos, además de las dificultades que representa el volumen de sangre requerido para los hemocultivos y sobre todo, el retardo en el diagnóstico que representa el tiempo necesario para la obtención de resultados a partir de los cultivos; por ello, debido a la rapidez de los resultados de las concentraciones de procalcitonina, su medición puede ser una herramienta en la identificación de contaminación o infección ante un hemocultivo negativo.<sup>8</sup>

Sin embargo, debido a las variaciones, intervalos diversos y variabilidad interindividual, su uso como valor pronóstico de supervivencia y no supervivencia basado en un valor absoluto de procalcitonina actualmente se considera inválido.

Los cambios dinámicos en las concentraciones plasmáticas de procalcitonina mostraron ser más predictivos del resultado en sepsis severa y choque séptico que un solo valor absoluto. Un estudio realizado por Charles y su grupo demostró que un decremento significativo de las concentraciones de procalcitonina en un periodo de cuatro días se asoció con supervivencia hospitalaria, a diferencia de la procalcitonina de ingreso, que no logró discriminar entre los supervivientes y los no supervivientes.<sup>9</sup> En la actualidad las concentraciones de procalcitonina al ingreso no se correlacionan con el pronóstico; por estas razones se calcula la depuración de la procalcitonina.

#### Cuadro 1. Principales causas de hiperprocalcitoninemia

- Tumores neuroendocrinos
- Carcinoma medular de tiroides
- Cáncer de pulmón de células pequeñas
- Síndromes carcinoides
- Inflamación sistémica no infecciosa
- Lesiones por inhalación
- Aspiración pulmonar
- Pancreatitis
- Golpe de calor
- Infarto mesentérico
- Infección severa
- Bacteriana
- Viral
- Parasitaria
- Sepsis
- Trauma
- Lesiones por aplastamiento
- Quemaduras
- Cirugía

Tomado de la referencia 4.



Los resultados de la depuración de procalcitonina se compararon contra diferentes escalas de gravedad, como las escalas APACHE II, SOFA y SAPS. Los resultados muestran que la depuración de procalcitonina a 24 y 48 horas se asocia con disminución en la mortalidad.<sup>2,10</sup>

## CONCLUSIÓN

La procalcitonina es un marcador inflamatorio con gran valor predictivo positivo de sepsis de origen bacteriano cuando sus valores son superiores a 2 ng/mL, por lo que se le considera guía en el inicio, cambio y suspensión del tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, un resultado positivo carece de utilidad pronóstica sin importar el valor; es por eso que el cálculo de su dinámica indica una mayor depuración, calculada como el porcentaje de disminución a las 24 y 48 horas respecto a los valores de ingreso una disminución de riesgo de sepsis severa, choque séptico y mayor supervivencia intrahospitalaria.

## REFERENCIAS

1. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014;5:154-160.
2. Azevedo JR, Torres OJ, Czecko NG, Tuon FF, et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgios* 2012;39:456-461.
3. Hoeboer SH, Groeneveld AB. Changes in circulating procalcitonin *versus* C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS one* 2013;8:65564.
4. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28:285-291.
5. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC infectious diseases* 2013;13:158.
6. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infection & chemotherapy* 2013;45:351-366.
7. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:23-36.
8. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011;135:182-189.
9. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Critical Care* 2009;13:38.
10. Patil VK, Morjaria JB, De Villers F, Babu SK. Associations between procalcitonin and markers of bacterial sepsis. *Medicina* 2012;48:383-387.



## Cardiomiopatía secundaria al consumo de alcohol

Vázquez-Ramírez EM<sup>1</sup>, Mata-Vicente JF<sup>2</sup>

### Resumen

A lo largo de nuestra historia el alcohol ha estado presente para festejar los grandes momentos; es nuestro consejero para bien o para mal. No obstante, es bien sabido que el alcohol perjudica la salud, al afectar diferentes órganos de manera distinta. El corazón no es la excepción. A largo plazo el consumo excesivo de alcohol conduce a un tipo de miocardiopatía dilatada no relacionada con isquemia; a esta enfermedad se le conoce como miocardiopatía alcohólica. En la actualidad se debate en torno a la cantidad y duración del consumo de alcohol necesarias para pasar de ser un factor protector a producir efectos clínicos perjudiciales en el corazón. Este trabajo revisa la bibliografía disponible hasta hoy.

**PALABRAS CLAVE:** cardiomiopatía alcohólica, mortalidad, pronóstico, cardiopatía, alcohol, predictores.



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):93-102.

## Cardiomyopathy secondary to alcohol consumption.

Vázquez-Ramírez EM<sup>1</sup>, Mata-Vicente JF<sup>2</sup>

### Abstract

Throughout our history, alcohol has been present to celebrate the great moments, is our counselor for better or worse. However, it is well known that alcohol harms health; affecting different organs differently. Heart is no exception. Long-term excessive alcohol consumption leads to a type of dilated cardiomyopathy unrelated to ischemia, this entity is known as alcoholic cardiomyopathy. Currently there is debate about the amount and duration of alcohol consumption required to go from being a protector to produce adverse clinical effects on the heart factor. This paper reviews the available literature to date.

**KEYWORDS:** alcoholic cardiomyopathy; mortality; prognosis; heart disease; alcohol; predictors

<sup>1</sup> Anestesiología y Medicina del enfermo en estado crítico.

<sup>2</sup> Unidad de Terapia Intensiva  
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: 22 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. José Fidencio Mata Vicente  
Unidad de Terapia Intensiva  
Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur  
Primer piso de Hospitalización  
Puente de Piedra 150  
15050 Ciudad de México  
gamma2001mx@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Vázquez-Ramírez EM, Mata-Vicente JF. Cardiomiopatía secundaria al consumo de alcohol. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):93-102.



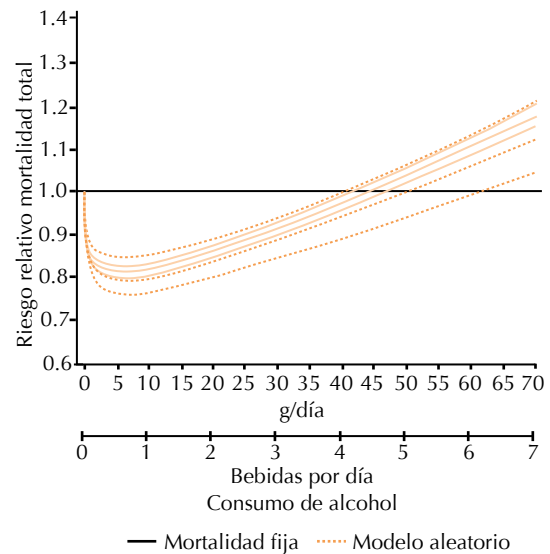
## ANTECEDENTES

De acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE 10; 142,6), la cardiomiopatía alcohólica se describe como una entidad nosológica única y familiar. El término enfermedad cardíaca alcohólica se la atribuye a William Mackenzie, quien lo acuñó en su tratado "El estudio del pulso" en 1902.<sup>1</sup> En la mayor parte de las sociedades y religiones existen prohibiciones y tabúes respecto al uso y abuso del alcohol. No obstante, podemos encontrar gran cantidad de referencias respecto a los efectos perjudiciales del consumo excesivo de alcohol en el mundo, como lo informó el patólogo Alemán Otto Bollinger en 1884.<sup>2,3</sup>

Mediante la herramienta de efecto de enfermedad relacionada con alcohol (ARDI por sus siglas en inglés), los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) reportaron para los años 2001 a 2005<sup>4</sup> alrededor de 79,000 muertes atribuibles al consumo excesivo de alcohol. Asimismo, el estudio de Timothy y su grupo reporta un incremento preocupante en el consumo de alcohol en la población universitaria estadounidense.<sup>5</sup>

En el año 2000, en Estados Unidos el consumo excesivo de alcohol ocupó el tercer lugar entre las principales causas de muerte relacionadas con el estilo de vida. Ésta se ubicó detrás de dieta inadecuada/falta de actividad física y consumo de tabaco (1 y 2, respectivamente).<sup>6</sup>

En un esfuerzo por relacionar la dosis (ingestión total) de alcohol y la mortalidad, di Castelnuovo analizó 34 trabajos prospectivos que comprendían más de un millón de sujetos y 10,000 muertes. En este metanálisis, di Castelnuovo encontró relación directa entre estos dos padecimientos (curva en forma de "J" de la Figura 1). Aunque se sugiere que consumir alcohol con moderación puede ofrecer protección contra los eventos cardiovasculares, el abuso en el consu-



**Figura 1.** Riesgo relativo de mortalidad total (con intervalo de confianza de 95%) y consumo de alcohol; extraído de 56 curvas usando efectos fijos y un modelo de efectos aleatorios. Modificada de la referencia 7.

mo de alcohol definitivamente daña al corazón. El abuso en la ingestión de alcohol inicialmente causa disfunción ventricular izquierda asintomática, pero cuando se ingiere alcohol de manera desmedida, entonces el individuo puede cursar con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>7</sup> Este trabajo revisa los conceptos actuales y controversias respecto a la causa, patología y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía alcohólica.

### Definición y efectos dosis-tiempo

A largo plazo el consumo excesivo de alcohol conduce a miocardiopatía dilatada no isquémica; a esta entidad también se le conoce como miocardiopatía alcohólica. Desde que se sugirió que el consumo moderado de alcohol tiene efectos cardioprotectores en individuos sanos y aún en aquéllos con enfermedad cardíaca



conocida, el debate se centra en torno a la duración en tiempo y cantidad en gramos del consumo de alcohol necesarias para pasar de ser un factor protector a producir efectos clínicos perjudiciales. El consumo moderado de alcohol (una a dos copas al día) disminuye la mortalidad cardiovascular por cualquier causa, incluyendo por enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares isquémicos e incluso amputaciones debidas a enfermedad vascular periférica.<sup>8</sup> El estudio de Thun y su grupo con 490 mil sujetos encontró que a pesar de los incrementos por todas las causas de mortalidad en relación con una ingestión intensa de alcohol, el consumo moderado reduce la mortalidad cardiovascular, especialmente en sujetos de mediana edad.<sup>9</sup> En el estudio europeo realizado por Bos y colaboradores se encontró evidencia de una disminución del riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular al examinar a más de 10,000 mujeres hipertensas que tenían un consumo moderado de alcohol.<sup>10</sup>

El metanálisis de Costanzo analizó ocho estudios que incluyen más de 16,000 pacientes con enfermedad cardiovascular; en él se determinó que el umbral para un consumo moderado de alcohol variaba entre 5 y 25 g/d y esta dosis se asoció de manera significativa con menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y todas las causas de mortalidad cardiovascular.<sup>11</sup> Se propone una gran cantidad de efectos pleiotrópicos relacionados con el consumo moderado de alcohol para producir esta protección contra los eventos cardiovasculares, de los que podemos mencionar: incremento de lipoproteínas alta densidad (HDL), reducción de la viscosidad del plasma, disminución de la concentración de fibrinógeno, aumento de la fibrinólisis, disminución de la agregación de plaquetas e incluso efectos en la coagulación, así como incremento de la función endotelial.<sup>12</sup> Sin embargo, los efectos benéficos potenciales del alcohol tienden a disminuir a medida que se incrementa la cantidad de alco-

hol consumido por día. Aunque hay una falta de consenso, se observa que la mayoría de los pacientes alcohólicos con cambios detectables en la estructura y la función cardíaca informan consumir más de 90 g/d de alcohol durante más de cinco años.<sup>13,14</sup> El daño potencial al corazón en relación con el abuso en el consumo crónico de alcohol no se relaciona con un tipo de bebida en particular, sino que otros factores parecen jugar un papel importante para la aparición de la enfermedad, como las características específicas de la población estudiada, las particularidades genéticas de cada individuo; además, influyen los factores medioambientales que imperan y cambian de una cultura a otra.

Los Centros para el Control de las Enfermedades estiman que actualmente 61% de los adultos estadounidenses son bebedores activos, 14% se reportan como ex bebedores y 5% se consideran bebedores intensos.<sup>15</sup> Si tomamos en cuenta que hay 12-14 g o 0.5-0.6 onzas de alcohol en una bebida estándar, podemos concluir que una botella de cerveza de 12 onzas, un vaso de 4 onzas de vino y una porción 1.5 oz de licor de 80 grados contienen la misma cantidad de alcohol (0.5 oz), como se muestra en el Cuadro 1.

Cada una de éstas se considera una bebida equivalente.<sup>16</sup> No se demostró que con el consumo de alcohol leve a moderado se asocie con cardiomiopatía alcohólica. De hecho, los datos del

**Cuadro 1.** Valor calórico estimado y contenido de etanol en cada porción de algunas bebidas

	Cerveza	Cerveza light	Vino	Espirituales
Porción (oz)	12	12	5	1.5
Energía (kcal)	150	100	120-125	100
Etanol (g)	14	11	15	14-15

Modificado de: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Grupo de Trabajo de Alcohol de la semFYC. Recomendaciones semFYC: Alcohol. Barcelona, 2000.



estudio Framingham demostraron una razón de riesgo mucho menor (menor de 0.41) de insuficiencia cardiaca congestiva para los hombres que ingieren 8 a 14 bebidas alcohólicas por semana, lo que sugiere que el consumo moderado confiere un efecto protector.<sup>17</sup> El estudio de Bryson y el de Djousse, de salud cardiovascular, encontraron un efecto igualmente protector para disminuir el riesgo de insuficiencia cardiaca entre 34 y 58% en los pacientes mayores de 65 años de edad; el estudio de Djousse se realizó entre personal médico.<sup>18,19</sup>

### Epidemiología

Según las encuestas realizadas en los centros de referencia; entre las miocardiopatías dilatadas, la incidencia de la miocardiopatía alcohólica varía entre 21 y 32%, pero podría ser mayor entre las poblaciones de pacientes en las que existe mayor frecuencia de alcoholismo.<sup>20</sup> Algunos investigadores sugieren que al menos la mitad de todos los casos de cardiomiopatía dilatada se deben al consumo excesivo de alcohol.<sup>21</sup> También hay pruebas para sospechar que la mayoría de los alcohólicos se ven afectados de manera preclínica por enfermedad del músculo cardiaco porque las necropsias realizadas a pacientes alcohólicos revelaron corazones agrandados y otros signos de miocardiopatía, aun cuando estos pacientes no mostraron síntomas evidentes de enfermedad cardiaca.<sup>22</sup>

Los hombres padecen más comúnmente miocardiopatía alcohólica que las mujeres; esto puede explicarse porque hay más hombres bebedores que mujeres y lo hacen también en mayor cantidad. No obstante, las mujeres alcanzan concentraciones máximas de alcohol en sangre de manera más consistente que los hombres para niveles similares de consumo de alcohol. Esto probablemente se deba a la mayor proporción de agua corporal en los hombres y mayor proporción de grasa corporal en las mujeres,<sup>23</sup> lo que

resulta en una distribución más lenta de alcohol en la sangre. Además, las mujeres tienen menos cantidades de las enzimas que metabolizan el alcohol, como la alcohol y aldehído deshidrogenasa.<sup>24</sup> Por tanto, las mujeres pueden padecer miocardiopatía alcohólica antes y con dosis más bajas de alcohol.<sup>25</sup>

### Causa y fisiopatología

Es difícil establecer una relación causal clara entre el consumo excesivo de alcohol y la existencia de insuficiencia cardiaca, dados los efectos benéficos observados en relación con la ingestión moderada y las concentraciones bajas de alcohol en sangre y el hecho de que algunos consumidores de alcohol nunca padecen insuficiencia cardiaca. Sin embargo, se encontraron datos incriminatorios entre los grandes bebedores de alcohol con disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática (sistólica, diastólica o ambas). Se propusieron como factores desencadenantes o encubridores en la etiopatogenia de la enfermedad cardiaca por alcohol la existencia de factores ambientales (cobalto, arsénico) y la predisposición genética (HLA-B8, la existencia de alelos alcohol deshidrogenasa defectuosos). Por ejemplo, a mediados del decenio de 1960 apareció a manera de epidemia en Canadá, entre el grupo al que se le denominó "los bebedores de cerveza de Quebec", una cardiomiopatía que afectaba predominantemente a los grandes bebedores.<sup>26</sup> En estos pacientes la afección se parecía a una miocardiopatía dilatada típica, a excepción de la coloración púrpura de la piel y una alta tasa de mortalidad temprana (42%). Esta miocardiopatía alcohólica se asoció con la aparición de grandes derrames pericárdicos e insuficiencia cardiaca de bajo gasto. La cardiomiopatía de "los bebedores de cerveza de Quebec" desapareció cuando los cerveceros suspendieron la práctica de añadir cobalto a la cerveza para estabilizar la espuma. El cobalto se utilizó para competir con el calcio



**SUPRADOL**

**zinolox 4G**



y el magnesio, que conducen a la inhibición de las enzimas implicadas en el metabolismo de piruvato y ácidos grasos.<sup>27</sup>

Los factores genéticos pueden determinar qué tan eficiente es el metabolismo del alcohol y pueden desempeñar un papel fundamental en la determinación de las interacciones entre el alcohol, sus metabolitos y la función cardíaca.<sup>28</sup> Por ejemplo, el polimorfismo del gen de la alcohol deshidrogenasa tipo 3 (ADH3) altera la velocidad con que la enzima metaboliza el alcohol. Se demostró que los bebedores moderados que son homocigotos para el alelo ADH3 oxidan lentamente y tienen concentraciones más altas de HDL y menor riesgo de infarto.<sup>29</sup> En contraste, se implicó al polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en la aparición de cardiomiopatía alcohólica. El genotipo DD de la ECA puede aumentar la probabilidad de disfunción ventricular izquierda en pacientes alcohólicos.<sup>30</sup> En contraposición con las creencias anteriores, hay una correlación positiva entre la miocardiopatía alcohólica y la cirrosis alcohólica.<sup>31</sup>

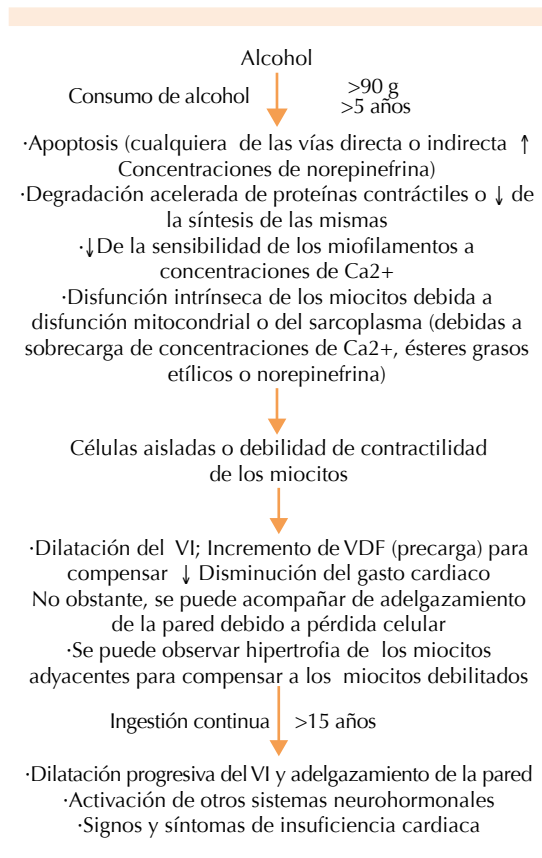
El alcohol provoca cambios estructurales y funcionales en el miocardio, como lo demostraron los estudios en animales en los que se observa aumento de la pérdida de miocitos (por apoptosis) en los corazones de los animales expuestos a altas concentraciones de alcohol.<sup>32,33</sup> El etanol y sus metabolitos son tóxicos para el sarcoplasma y mitocondrias de los miocitos.<sup>34,35</sup> El alcohol tiene un efecto desfavorable en el acortamiento de las miofibrillas cardíacas y la composición de mioproteínas.<sup>36,37</sup> Se demostró que produce cambios en la contractilidad miocárdica, cambios en las concentraciones de calcio ionizado, alteraciones en la sensibilidad de los miofilamentos y las concentraciones de calcio del sarcoplasma.<sup>38</sup>

Dancy y su grupo realizaron un estudio dosis-dependiente en el que observaron con control

de ecocardiograma que los grandes bebedores tienen mayor volumen al final de la diástole, fracciones de eyección menores, una fracción de acortamiento media más baja y una masa media del ventrículo izquierdo mayor en comparación con los controles sanos.<sup>25</sup> Estas anomalías afectan de manera preclínica al ventrículo izquierdo y parecen ser independientes del estado nutricional u otros hábitos, como fumar tabaco.<sup>39</sup>

Entre otras anomalías ecocardiográficas que también se reportaron, destaca el incremento de la dimensión en el diámetro de la aurícula izquierda, aumento en el grosor de la pared ventricular izquierda y una disminución en la fracción de eyección. Estos datos preceden a la aparición de los síntomas clínicos o hallazgos físicos en los bebedores intensos.<sup>40</sup> Otros investigadores informan que el deterioro de la función diastólica ocurre de manera coherente y comúnmente antecede a la disfunción sistólica.<sup>41</sup> Algunos trabajos realizados en animales y algunos estudios en humanos sugieren mecanismos fisiopatológicos plausibles para mostrar las alteraciones de la función sistólica y diastólica que se observan en la miocardiopatía alcohólica.

En términos histológicos, los estudios en el corazón de ratones y tejidos humanos demuestran que el alcohol es una toxina miocárdica directa y causa daño ultraestructural. Esto da lugar a efectos innumerables, como edema del retículo sarcoplásmico y fragmentación de los elementos contráctiles, la expansión de discos intercalares y depósitos de grasa.<sup>42</sup> Los cardiomiocitos de rata expuestos a grandes dosis de alcohol muestran depresión en la contractilidad dependiente de la dosis debida, al menos en parte, a un agotamiento de calcio sarcoplásmico.<sup>43</sup> Los mecanismos pleiotrópicos potenciales que subyacen a la aparición de cardiomiopatía alcohólica se muestran en la Figura 2.<sup>44</sup>



**Figura 2.** Esquema de la patogénesis hipotético propuesto de la cardiomiopatía alcohólica. NE: norepinefrina; VI: ventrículo izquierdo; VDF: volumen diastólico final. Modificada de la referencia 44.

**Manifestación clínica de la cardiomiopatía por alcohol**

No existen características clínicas exclusivas únicas o patognomónicas que distingan a la miocardiopatía alcohólica de otras causas de insuficiencia cardiaca. El diagnóstico se complica frecuentemente aún más por la existencia de otros factores de riesgo de cardiopatía. La historia clínica es clave porque ante una clara falta de otros factores de riesgo, como puede ser el consumo de ciertos medicamentos (de prescripción o no: doxorubicina, cocaína) o la existencia de cardio-

patía isquémica, fortalece el diagnóstico, que aún es de exclusión. Al momento en que se manifiesta clínicamente la miocardiopatía alcohólica, puede observarse dilatación de las cuatro cámaras, gasto cardiaco bajo y disminuido el grosor de la pared ventricular izquierda. Es frecuente encontrar estigmas clínicos de insuficiencia cardiaca, como un tercer ruido cardiaco, ingurgitación del pulso venoso yugular y cardiomegalia con o sin estertores, especialmente en estados descompensados. La coexistencia con enfermedad hepática (cirrosis) puede dar lugar a confusión diagnóstica, en especial cuando el cuadro no es evidente. Entre las complicaciones por abuso en el consumo de alcohol en los pacientes con miocardiopatía, se reportan la asociación de arritmias supraventriculares por consumo excesivo de alcohol (síndrome del corazón del día de fiesta) y la muerte súbita.<sup>2,45,46</sup> Con base en las observaciones de Fauchier y su grupo,<sup>13</sup> las causas de muerte en los pacientes con miocardiopatía alcohólica son similares a las de aquéllos con miocardiopatía idiopática: insuficiencia cardiaca crónica progresiva y muerte súbita cardiaca. Los pacientes que cursan con miocardiopatía y cirrosis simultáneamente tienen un peor pronóstico.<sup>47</sup>

**Tratamiento**

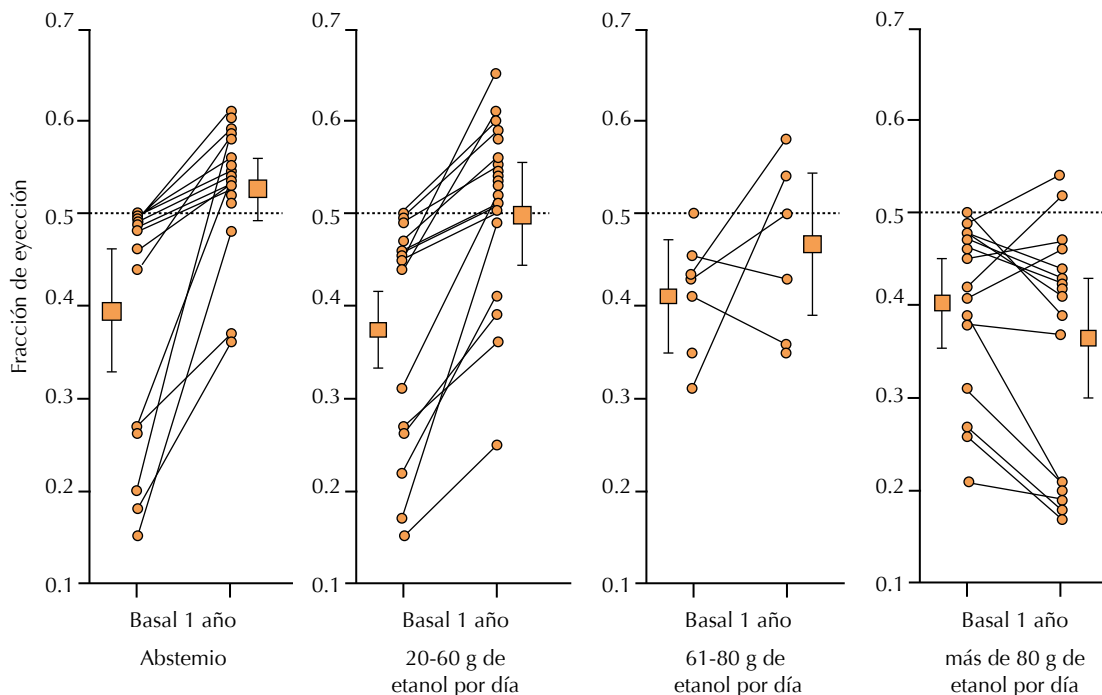
La piedra angular del tratamiento es la disminución de la ingestión de alcohol. No existen directrices formales para el tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca secundaria a alcoholismo. Múltiples estudios muestran una tendencia a la mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes que se abstuvieron o disminuyeron de manera drástica su consumo de alcohol. Gary y colaboradores, en un pequeño estudio efectuado con 11 pacientes, reportaron mejorías significativas en la fracción de eyección de los pacientes que combinaron la abstención de ingestión de alcohol con apego al tratamiento médico.<sup>48</sup> En otro estudio realizado con 55 pacientes, Nicolas



y su grupo mostraron mejoría en la fracción de eyección en los pacientes que se abstuvieron, así como los que controlaban y limitaban su ingestión (menos de 60 g de etanol/día), como se muestra en la Figura 3.<sup>49</sup> Curiosamente, en un análisis de subgrupos de los estudios de disfunción ventricular izquierda, los pacientes con cardiopatía isquémica que además tenían consumo de alcohol leve a moderado tuvieron tasas de mortalidad significativamente más bajas en comparación con los abstemios.<sup>50</sup>

El tratamiento médico disponible para el control de la miocardiopatía alcohólica no es diferente de la de otras causas de insuficiencia cardiaca, excepto que debe incluir la abstinencia de al-

cohol.<sup>51,52</sup> La supervivencia es escasa para los pacientes que continúan bebiendo en exceso, los niveles de mortalidad pueden alcanzar cerca de 50% en los próximos cuatro años. El médico debe seguir las directrices para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, como las adoptadas por la Sociedad Europea de Cardiología o el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón, a las que se hace referencia anteriormente; éstas incorporan la administración de ciertos bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II). Es de gran utilidad la administración de diuréticos y digital para el tratamiento de pacientes con cardiomiopatía



**Figura 3.** Cambios en la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía alcohólica de acuerdo con la ingestión de etanol al día durante el primer año del estudio. Los valores del grupo (cuadrados) se expresan como media; las barras de error representan intervalos de confianza de 95%.

Modificada de la referencia 48.



alcohólica sintomática. En una gran cantidad de estos pacientes pueden coexistir deficiencias nutricionales (vitaminas, minerales como selenio o cinc), que necesitan corregirse porque de lo contrario pueden empeorar de manera independiente los resultados u obstaculizar los intentos de tratamiento. Si bien son pocos los datos publicados en relación con el beneficio de un trasplante de corazón en pacientes que cursan la etapa final de la miocardiopatía alcohólica, la preocupación importante es la recaída. Dew y su grupo informaron que las tasas de recaída por alcoholismo después de un trasplante de hígado es de 5.6 casos por 100 pacientes/año e incluso 2.5 casos por 100 pacientes/año alcanzan un consumo excesivo de alcohol.<sup>53</sup>

## CONCLUSIONES

La ingestión moderada de alcohol parece tener un efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el exceso del consumo de alcohol se asocia con un tipo de miocardiopatía dilatada que es indistinguible de la observada en otras causas de cardiomiopatía no isquémica. El diagnóstico aún es de exclusión con insistencia en un historial de abuso en el consumo de alcohol. Si bien es mayor la incidencia entre los individuos de sexo masculino, la tendencia es al incremento en el consumo de alcohol entre las mujeres. Se observó deterioro asintomático de los parámetros de la función sistólica y diastólica en el ecocardiograma y la evidencia apunta a que precede a la manifestación clínica de la miocardiopatía alcohólica que afecta a la mayoría de los pacientes que abusan del consumo de alcohol. Deben usarse medidas dictadas por las guías para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como la administración de  $\beta$ -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II y diuréticos. Sin embargo, la base del tratamiento es la abstinencia, aunque la disminución en la ingestión de alcohol también reporta beneficios.

## REFERENCIAS

1. Mackenzie W. The study of the pulse, arterial, venous, and hepatic, and of the movements of the heart. *Am J Med Sci* 1902;124:325.
2. George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: A comprehensive review. *J Cardiovasc Med* 2010;11:221-228.
3. Bollinger O. Ueber die häufigkeit und ursachen der idiopathischen herzhypertrophie in münchen. *Deutsch Med Wchnschr* 1884;180-181.
4. Centers for Disease Control. Health behaviors of adults. United States: 2005-2007. *Vital Health Stat* March 2010;245:7-18.
5. Naimi TS, Nelson DE, Brewer RD. The intensity of binge alcohol consumption among U.S. adults. *Am J Prev Med* 2010;38:201-207.
6. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238-1245.
7. di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006;166:2437-2445.
8. Beulens JW, Algra A, Soedamah-Muthu SS, Visseren FLJ, et al. Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: the Second Manifestations of ARterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis* 2010;212:281-286.
9. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *New Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
10. Bos S, Grobbee DE, Boer JM, Verschuren WM, Beulens JW. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease among hypertensive women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:119-126.
11. Costanzo S, di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1339-1347.
12. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;116:1306-1317.
13. Fauchier L, Babuty D, Poret P, Casset-Senon D, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:306-314.
14. Kupari M, Koskinen P, Suokas A. Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am J Cardiol* 1991;67:274-279.
15. Schoenborn CA, National Center for Health Statistics. Health behaviors of adults: United States, 2005-2007. *Vital Health Stat* 2010;245:7-18.



16. Agriculture Department. Provisional table of the nutrient content of beverages. Washington, DC: Human Nutrition Information Service, 1982.
17. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002;136:181-191.
18. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, Fried LP, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:305-311.
19. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation* 2007;115:34-39.
20. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 1990;264:377-381.
21. Segel LD, Klausner SC, Gnadt JT, Amsterdam EA. Alcohol and the heart. *Med Clin North Am* 1984;68:147-161.
22. Davidson DM. Cardiovascular effects of alcohol. *West J Med* 1989;151:430-439.
23. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth ME. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol Alcohol* 1999;34:894-902.
24. Thomasson HR. Gender differences in alcohol metabolism. Physiological responses to ethanol. *Recent Dev Alcohol* 1995;12:163-179.
25. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *New Engl J Med* 1989;320:409-415.
26. Kesteloot H, Roelandt J, Willems J, Claes JH, Joossens JV. An enquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. *Circulation* 1968;37:854-864.
27. Weber KT. A Quebec quencher. *Cardiovasc Res* 1998;40:423-425.
28. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:117-120.
29. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:549-555.
30. Fernandez-Solà J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene a polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;137:321-326.
31. Estruch R, Fernandez-Solà J, Sacanella E, Paré C, et al. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995;22:532-538.
32. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998;82:1111-1129.
33. Capasso JM, Li P, Guideri G, Malhotra A, et al. Myocardial mechanical, biochemical, and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats. *Circ Res* 1992;71:346-356.
34. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz* 2001;26:345-352.
35. Beckemeier ME, Bora PS. Fatty acid ethyl esters: Potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2487-2494.
36. Delbridge LM, Connell PJ, Harris PJ, Morgan TO. Ethanol effects on cardiomyocyte contractility. *Clin Sci* 2000;98:401-407.
37. Meehan J, Piano MR, Solaro RJ, Kennedy JM. Heavy long-term ethanol consumption induces an alpha- to beta-myosin heavy chain isoform transition in rat. *Basic Res Cardiol* 1999;94:481-488.
38. Figueredo VM, Chang KC, Baker AJ, Camacho SA. Chronic alcohol-induced changes in cardiac contractility are not due to changes in the cytosolic  $Ca^{2+}$  transient. *Am J Physiol* 1998;275:122-130.
39. Dancy M, Bland JM, Leech G, Gaitonde MK, Maxwell JD. Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis, and cigarette smoking. *Lancet* 1985;325:1122-1125.
40. Mathews EC Jr, Gardin JM, Henry WL, del Negro AA, et al. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981;47:570-578.
41. Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2010;11:884-892.
42. Burch GE, Colcolough HL, Harb JM, Tsui CY. The effect of ingestion of ethyl alcohol, wine and beer on the myocardium of mice. *Am J Cardiol* 1971;27:522-528.
43. Danziger RS, Sakai M, Capogrossi MC, Spurgeon HA, et al. Ethanol acutely and reversibly suppresses excitation-contraction coupling in cardiac myocytes. *Circ Res* 1991;68:1660-1668.
44. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-1650.
45. Greenspon AJ, Schaal SF. The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. *Ann Intern Med* 1983;98:135-139.
46. Koskinen P, Kupari M. Alcohol and cardiac arrhythmias. *BMJ* 1992;304:1394-1395.
47. Henriksen JH, Møller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:218-225.
48. Francis GS, Johnson TH, Ziesche S, Berg M, et al. Marked spontaneous improvement in ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990;89:303-307.
49. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, Paré JC, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136:192-200.





50. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1753-1759.
51. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112:154-235.
52. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
53. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, de Vito Dabbs A, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008;14:159-172.

#### 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](http://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.



## Actualidades en trombosis

García-Frade Ruiz LF<sup>1</sup>, Cuellar-Gamboa L<sup>2</sup>

### Resumen

El trombo como fenómeno de enfermedad vascular siempre debe constituir un diagnóstico diferencial en el abordaje de estudio de los pacientes, sea cual sea el órgano afectado, por lo que constituye un reto diagnóstico para el clínico. En este artículo se resumen las principales manifestaciones clínicas y la forma de establecer el diagnóstico en los distintos sitios en donde se ubique el trombo. Se sugieren algunos pasos prácticos en el estudio y tratamiento de los pacientes, así como la forma de seleccionar hoy día entre los distintos fármacos antitrombóticos disponibles comercialmente.

**PALABRAS CLAVE:** trombosis.



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):103-114.

## Thrombosis updating.

García-Frade Ruiz LF<sup>1</sup>, Cuellar-Gamboa L<sup>2</sup>

### Abstract

The thrombus as a phenomenon of vascular disease should always be a differential diagnosis in addressing study of patients whatever the affected organ, which is a diagnostic challenge for the clinician. In this article it is summarized the main clinical manifestations and how to establish the diagnosis in the various places where the thrombus is located. Some practical steps in the study and treatment of patients are suggested, as well as how to choose today among different antithrombotic drugs commercially available.

**KEYWORDS:** thrombosis

<sup>1</sup> Medicina Interna. Egresado de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Neurología Vascular.

Recibido: 10 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. Luis Fernando García Frade Ruiz  
dr.garciafrade@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

García-Frade Ruiz LF, Cuellar-Gamboa L. Actualidades en trombosis. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):103-114.



**TROMBOSIS “PURA” + ATEROTROMBOSIS = TROMBOSIS**

La “trombosis pura” la definiremos como la que sucede sin una placa aterosclerótica previa en el territorio arterial, que puede ser arterial o venosa y que involucra siempre en su génesis a las trombofilias (filos=amigo) primarias, secundarias o ambas (Cuadro 1). En conjunto con la aterotrombosis, el fenómeno trombótico constituye la principal causa de muerte en nuestros días en todo el mundo, en países de primer mundo y en el nuestro, en el que se contempla de manera aislada la aparición del trombo de acuerdo con cada entidad clínica o especialidad médica; cada una tiene incidencia alta; sin embargo, la intención es lograr reconocer todas y recordar siempre que el fenómeno vascular debe ser un diagnóstico diferencial en nuestros pacientes.

En general, sugerimos intentar cubrir los siguientes pasos prácticos en relación con el fenómeno trombótico, mismos que se desarrollan en este artículo:

1. Recordar qué representa cada uno de los tiempos de la coagulación que utilizamos a diario en la práctica con base en la cascada de la coagulación.

2. Reconocer el problema: identificar la existencia del trombo en nuestros pacientes con base en sus grandes espectros de posibilidades clínicas por más silente o leve que sea el cuadro, al considerar que un paciente con factores de riesgo (conocidos o ignorados) es quizá un enfermo asintomático.

3. Establecer el diagnóstico: como en todas las áreas de la Medicina, lo primero a realizar en nuestros enfermos es un diagnóstico preciso para establecer el mejor régimen terapéutico y efectuar, a la vez, una oportuna prevención secundaria. Es decir, el simple hecho de reconocer la existencia del trombo en cualquier territorio del organismo no constituye de ninguna manera el diagnóstico definitivo si no se conoce el origen del mismo, porque el anticoagulante a prescribir y el periodo que éste debe administrarse dependen de la existencia de trombofilias permanentes o transitorias o, bien, de una aterotrombosis o de la combinación de las mismas. En su caso, ¿cuál es el anticoagulante a prescribir en caso de una trombosis venosa profunda secundaria a un fenómeno paraneoplásico y por cuánto tiempo? ¿Existen tumores en los que esté contraindicada la anticoagulación? ¿Bastaría entonces en este caso tan sólo saber que el paciente tiene trombosis venosa profunda para dictar la conducta a seguir y hablar de evolución, pronóstico, etc.?

4. Establecer el tratamiento: el tratamiento médico en general del fenómeno trombótico (sin considerar las opciones intervencionistas que en su caso se indiquen) puede dividirse en temprano y a largo plazo. El tratamiento temprano incluye los trombolíticos (según el caso) y anticoagulantes como la heparina no fraccionada o las de bajo peso molecular; mientras que el tratamiento

**Cuadro 1.** Trombofilias

Primarias	Secundarias
Antitrombina III	Síndrome antifosfolípídico
Proteína C	Lupus eritematoso sistémico
Proteína S	Obesidad
Mutaciones del factor V	Aterosclerosis
Gen protrombina 20210A	Inmovilización prolongada
MTHFR	Cirugía mayor
Síndrome de plaqueta “pegajosa”	Cirugía ortopédica mayor
Hiperhomocisteinemia	Embarazo y puerperio
Fibrinógeno aumentado	Cáncer
Aumento de lipoproteína a	Viajes prolongados
Deficiencia de plasminógeno	Fibrilación auricular
	Valvulopatía
	Consumo de estrógenos
	Síndrome nefrótico
	Síndrome de HIT (trombocitopenia inducida por heparina)

Tomado de: Hurtado R, Vargas P. Trombofilia. En: Tratado de trombosis. García-Frade. México: Alfil, 2015.



**SUPRADOL**

**zinolox<sup>4G</sup>**



a largo plazo incluye hoy día la heparinas de bajo peso molecular o los anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos del factor X o el inhibidor directo de la trombina). En relación con el tratamiento a largo plazo ¿cuál elegir de todas las opciones actuales?, ¿cómo prescribirlo?, ¿le corresponde una dosis especial?, ¿cómo manejar sus posibles efectos adversos, cuánto tiempo recetarlos, etc.? dependerán, en parte, del diagnóstico definitivo de nuestro paciente. Por ejemplo, si la trombosis venosa es secundaria a un fenómeno paraneoplásico de un tumor cerebral, está contraindicada la anticoagulación (ver más adelante contraindicaciones de la anticoagulación).

5. En caso de estar indicado un anticoagulante oral no cumarínico (también llamados nuevos anticoagulantes orales, pero es cierto que algún día dejarán de ser nuevos) sugerimos contemplar los siguientes puntos:

- a) Que esté aprobada su administración en esa indicación.
- b) Prescribir el que haya demostrado mayor eficacia (superior a la warfarina o, bien, que en metanálisis comparado con sus similares haya mostrado mejores resultados en la prevención de la trombosis), y mayor seguridad (menores casos de sangrados no sólo en comparación con la warfarina sino en metanálisis comparado con sus nuevos similares); es decir, por qué prescribir uno inferior a la warfarina si hay fármacos que son superiores a ésta.  
Que esté recomendado en guías líder en trombosis (como las del *American College of Chest Physicians*) para esa indicación y no sólo aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA).
- c) Reconocer las subpoblaciones que ameriten dosis especiales (indicaciones para dosis menores).

- d) Estudio específico para conocer el grado de función renal previo al inicio del tratamiento y de manera periódica durante el mismo y, de acuerdo con el caso, no prescribir el fármaco por haber contraindicación o, bien, usar una dosis reducida o una dosis plena.
- e) Saber que no existen estudios de laboratorio de manera comercial en nuestro medio para vigilar el efecto de los anticoagulantes no cumarínicos y que, por lo mismo, no es necesario.
- f) Tratamiento de las posibles complicaciones hemorrágicas. No es necesario que exista un antídoto específico para prescribir los anticoagulantes orales no cumarínicos, porque ¿cuándo ha tenido que administrar un antídoto contra las heparinas de bajo peso molecular?

#### Los tiempos de coagulación en relación con la cascada

Las vías de la coagulación se dividen en su inicio en dos: intrínseca o de contacto, que se mide en la clínica con el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), y la extrínseca o dependiente del factor tisular, que se mide con el tiempo de protrombina (TP). Ambas vías se unen para activar al factor X en la vía común, que se valora mediante el tiempo de trombina (TT).<sup>1</sup>

La fase plaquetaria de la coagulación se efectúa de manera independiente a la fase plasmática (si bien existen puntos de enlace entre ellas) y, por lo mismo, los antiagregantes plaquetarios no tienen lugar en el tratamiento y prevención de la trombosis pura, por ejemplo, la fibrilación auricular. La fase plaquetaria se valora con el tiempo de sangrado de manera general.

#### Reconocer el problema

A continuación se mencionan algunas de las manifestaciones clínicas del fenómeno trombótico.



### **Trombosis de la vena central de la retina**

*Causa más frecuente:* aterotrombosis relacionada con hipertensión arterial sistémica.

*Clasificación:* isquémica y no isquémica.

*Cuadro clínico:* en el tipo isquémico puede existir disminución brusca, significativa e indolora de la agudeza visual. Sobrevienen grandes hemorragias que confluyen y abarcan todo el polo posterior. Puede haber defectos pupilares y en los campos visuales. La aparición no isquémica suele ser menos agresiva.

*Diagnóstico:* fluoroangiografía.<sup>2</sup>

### **Tromboembolismo renal**

*Causas más frecuentes:* enfermedades cardiacas como fibrilación auricular, valvulopatía, cardiopatía congestiva o isquémica.

*Cuadro clínico:* dolor en el flanco, náusea, fiebre e hipertensión arterial.

*Diagnóstico:* la angiorresonancia magnética, tomografía axial computada, estudio de medicina nuclear y doppler son los estudios de gabinete inocuos a elegir; sin embargo, la angiografía renal establece el diagnóstico.

*Tratamiento:* en la oclusión arterial aguda se basa en la trombólisis o intervención quirúrgica, que deben realizarse de manera ideal en las primeras 12 horas de establecido el evento.<sup>3</sup>

### **Trombosis de la vena renal**

*Causas:* traumatismos, trombofilias primarias, síndrome nefrótico, neoplasia, administración de esteroides y trasplante renal, entre otros.

*Manifestaciones clínicas:* aguda y crónica, esta última suele ser asintomática, mientras que en

la aguda ocurre dolor en el flanco y hematuria macroscópica.

*Diagnóstico:* la resonancia magnética constituye el estudio de gabinete no invasivo de elección.

*Tratamiento:* anticoagulación a largo plazo.<sup>4</sup>

### **Isquemia arterial mesentérica aguda**

*Causas:* en 55% de los casos la oclusión de la arteria mesentérica superior se debe a émbolos provenientes del lado izquierdo del corazón debido a valvulopatía reumática, fibrilación auricular o posterior a un infarto de miocardio, y en 45% de los casos a la aterotrombosis.

*Clínica:* dolor abdominal tipo cólico intenso de predominio periumbilical. Puede haber náusea, vómito o incluso, diarrea.

*Diagnóstico:* arteriografía.<sup>5</sup>

### **Fibrilación auricular**

La fibrilación auricular puede ser mucho más que sólo embolismo al sistema nervioso central. Su prevalencia *in crescendo* y su escasa identificación, aunadas a su caprichosa manifestación paroxística, la convierten en una amenaza en todo el mundo. Debido a lo anterior, quizá resulta útil resumir lo siguiente en relación con el tromboembolismo auricular, buscando con ello los puntos prácticos.

Lo más importante en nuestros enfermos es la identificación del problema; en pacientes con fibrilación auricular, la simple existencia de un ritmo irregular debe ser suficiente para corroborar, en su caso, la arritmia, en el caso de la manifestación paroxística se requiere un interrogatorio directo en casos con factores de riesgo y realizar monitoreos cardiacos. Una vez detectada la arritmia y establecido el plan terapéutico a seguir, desde el punto de vista



electrofisiológico deberá también iniciarse una trombotprofilaxis, para lo que los médicos, como es habitual, contamos con escalas de riesgo, mismas que a través del tiempo se modificaron con el fin de entender que la trombotprofilaxis en esa arritmia se debe efectuar con anticoagulantes y no con antiagregantes plaquetarios, porque éstos no ejercen mayor acción en la fase plasmática de la cascada de la coagulación; es decir, de acuerdo con lo descrito por Virchow y vigente hasta nuestros días, quizá baste la pura existencia de la arritmia para justificar la anticoagulación del enfermo. Asimismo, la escala de riesgo de hemorragia (HAS-BLED) aún con un puntaje alto (tres o más) no contraindica la administración de los anticoagulantes.

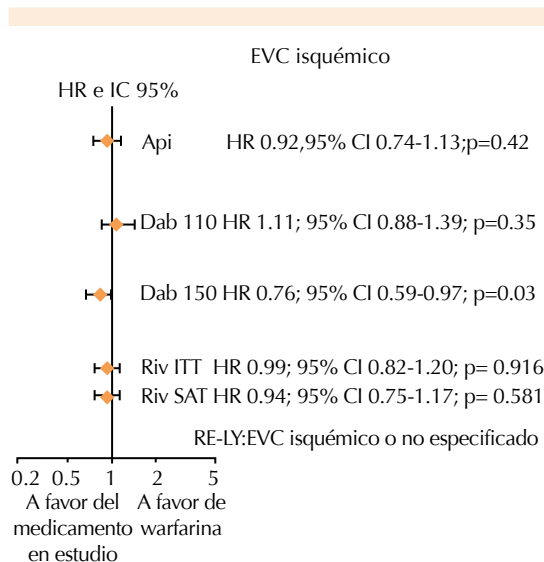
Para reafirmar lo anterior y al tener disponibles hoy día más de una opción de anticoagulantes orales ¿cuál debe prescribirse en cada caso y por qué? Intentemos responder la pregunta con base en lo siguiente:

En la misma revista se publicaron los estudios en fibrilación auricular no valvular de los tres anti-coagulantes orales no cumarínicos disponibles en nuestro medio, en los que las conclusiones en unos cuantos renglones son muy claras y, a la vez, muy distintas.<sup>6-9</sup>

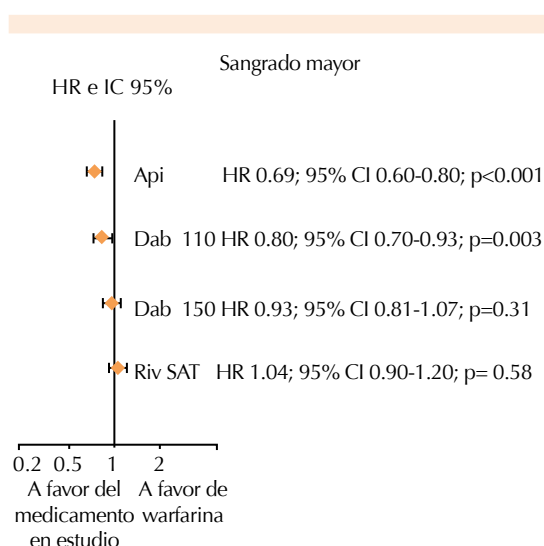
Los múltiples metanálisis publicados en los últimos años muestran la mayor eficacia de unos y la menor seguridad de otros con mayor tasa de sangrados. En relación con la fibrilación auricular, la administración de cualquiera de los tres es más segura que la del antagonista de la vitamina K porque éstos causan menores sangrados intracra-neales; sin embargo, también existen diferencias entre ellos, mostradas en las Figuras 1 y 2.<sup>10</sup>

### ¿Qué recomiendan las guías?

Las guías del *American College of Chest Physicians* de 2012 recomiendan la administración



**Figura 1.** Enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica con los anticoagulantes orales no cumarínicos en la fibrilación auricular. Api: apixabán; Dab: dabigatrán; Riv: rivaroxabán. Tomada de la referencia 10.



**Figura 2.** Sangrados con los anticoagulantes orales no cumarínicos en la fibrilación auricular. Api: apixabán; Dab: dabigatrán; Riv: rivaroxabán. Tomada de la referencia 10.



de dabigatrán 150 mg dos veces al día en preferencia a los antagonistas de la vitamina K para los pacientes con fibrilación auricular de riesgo intermedio y alto;<sup>11</sup> mientras que las de la Asociación Americana del Corazón (AHA) de 2014 recomiendan para los pacientes con fibrilación auricular y antecedente de enfermedad vascular cerebral, isquemia cerebral transitoria o puntuación igual o mayor a 2 de la escala CHADS-Vasc prescribir cualquiera de las siguientes opciones: warfarina, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán.<sup>12</sup>

### **Cirugía ortopédica mayor**

La cirugía ortopédica mayor constituye, junto con el cáncer, uno de los principales factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa; por ello, las guías del *American College of Chest Physician* hacen las siguientes recomendaciones:

- a) En pacientes que se someten a reemplazo total de cadera o de rodilla se recomienda la administración de heparinas de bajo peso molecular en preferencia a otros agentes.
- b) En los pacientes que declinan o no cooperan con las inyecciones, se recomienda la administración de apixabán o dabigatrán (alternativamente rivaroxabán o dosis ajustadas de antagonista de la vitamina K, si apixabán o dabigatrán no están disponibles).
- c) Para ambas cirugías se recomienda extender la tromboprolifaxis en el paciente ambulatorio por más de 35 días desde el día de la intervención quirúrgica.<sup>11</sup>

### **Trombosis durante el embarazo y el puerperio**

El embarazo confiere un aumento de tres a cinco veces el riesgo de trombosis venosa profunda debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante el mismo y a los elementos de

la coagulación, por lo que la tromboembolia pulmonar constituye una causa importante de muerte materna en países industrializados. Las trombofilias primarias son un importante riesgo adicional de trombosis durante el embarazo. La realización de cesárea, el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa, el reposo en cama y la edad materna mayor de 35 años, entre otros, son factores de riesgo clínicos adicionales.

Este incremento en el riesgo de trombosis durante el embarazo persiste hasta la semana 6 después del parto; el puerperio es un periodo en el que trombofilias como la mutación del factor V de Leiden y la deficiencia de proteína S suelen participar en la génesis de la trombosis.

Las heparinas de bajo peso molecular son los anticoagulantes de elección durante el embarazo.<sup>13</sup>

### **Terapia anticonceptiva, tratamiento hormonal sustitutivo y trombosis**

El mayor riesgo de trombosis asociada con la ingestión de anticonceptivos orales surge durante el primer año de su administración; los principales factores de riesgo incluyen: edad mayor de 35 años, dosis de estrógeno y tipo de progestágeno, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, obesidad y trombofilias primarias. Estos factores, a excepción de la edad, también son válidos en las pacientes que reciben terapia hormonal sustitutiva.<sup>14</sup>

### **Trombosis venosa cerebral**

Más de 75% de los casos corresponde al sexo femenino. Entre los factores de riesgo de su aparición están: trombofilia primaria, malignidad, enfermedades autoinmunitarias, sepsis, terapia hormonal, etc. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: cefalea, parestias, crisis convulsivas, papiledema, pérdida visual, diplopía, estupor y coma, alteraciones del estado mental, etc.



**SUPRADOL**

**zinolox<sup>4G</sup>**



*Diagnóstico:* venorresonancia magnética.

*Tratamiento:* anticoagulación.<sup>15</sup>

### **Trombosis en el paciente con cáncer**

La enfermedad tromboembólica venosa llega a afectar a 20% de los pacientes con cáncer. Sin embargo, en estudios de autopsia se ha encontrado que incluso la mitad de los pacientes que fallecen por algún cáncer tienen datos de trombosis en alguna parte de su organismo, incluso sin haber mostrado manifestaciones clínicas. Los factores de riesgo se dividen en los relacionados con el tumor, con el paciente y con el tratamiento. Para su tratamiento se prefieren las heparinas de bajo peso molecular.<sup>16</sup>

### **Enfermedad tromboembólica venosa**

Cuando la trombosis se localiza en el sistema venoso superficial se denomina tromboflebitis (sin posibilidad de tromboembolia pulmonar), y cuando se localiza en el sistema venoso profundo se le llama trombosis venosa profunda. La prevalencia real de la trombosis venosa profunda se desconoce por el gran número de casos que no se diagnostican; se estima que en Estados Unidos aproximadamente 600,000 personas son hospitalizadas cada año con este diagnóstico y que alrededor de 200,000 mueren por complicaciones embólicas.

Entre los factores de riesgo de trombosis venosa profunda están: reposo prolongado, parálisis, traumatismos, edad mayor, cirugía mayor, catéteres intravenosos, tabaquismo, trombofilias primarias, consumo de hormonales, embarazo y puerperio, cáncer, enfermedades inflamatorias y síndrome nefrótico.

### **Tratamiento**

Existen indicaciones y contraindicaciones para cada uno de los distintos procedimientos tera-

péuticos, entre los que destacan: trombolisis, trombectomía venosa, anticoagulación en fase aguda y anticoagulación de mantenimiento a largo plazo. En esta última están aprobados los anticoagulantes orales no cumarínicos.

Incluso 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda tienen tromboembolia pulmonar, mientras que 70% de todos los pacientes con tromboembolia pulmonar tienen trombosis venosa profunda.

La sospecha o probabilidad de tromboembolia pulmonar surge en 90% de los casos debido a la existencia de síntomas como disnea, dolor torácico o síncope, solos o en combinación. El dolor pleurítico con o sin disnea es la manifestación más frecuente. La determinación del dímero D es sumamente sensible para excluir tromboembolia pulmonar. La angiogramografía pulmonar es el estudio de imagen más útil para el diagnóstico.

### **Manejo**

De acuerdo con la existencia de complicaciones, como inestabilidad hemodinámica o disfunción del ventrículo derecho, se podrán indicar: trombolisis IV (r-TPA 100 mg en 2 horas), trombectomía percutánea, trombectomía abierta, anticoagulación en fase aguda (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular) y anticoagulación a largo plazo, en la que los anticoagulantes orales no cumarínicos hoy tienen indicación. El tiempo de anticoagulación dependerá del diagnóstico completo del paciente; es decir, de la existencia de trombofilias transitorias o permanentes.<sup>17</sup>

### **Trombosis venosa yugular**

*Causas:* los casos espontáneos y, por lo mismo, no relacionados con la colocación de catéteres pueden manifestarse de manera secundaria a





una trombofilia, ya sea primaria o secundaria como la sepsis.<sup>5,6</sup>

*Cuadro clínico:* dolor cervical, fiebre, masa en el cuello y signo “de la cuerda”.

*Diagnóstico:* doppler y tomografía axial computada contrastada.

*Tratamiento:* anticoagulación.<sup>18,19</sup>

### Aterotrombosis

#### Factores de riesgo de enfermedad vascular

Durante la consulta es decisivo identificar en cada paciente la existencia de factores de riesgo de enfermedad vascular, en virtud de que constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Si consideramos entonces en la enfermedad vascular a la aterotrombosis y a la trombosis pura, obtenemos de manera práctica que toda trombosis en el territorio arterial puede ser secundaria a una placa aterosclerótica previa (aterotrombosis), siempre que haya factores de riesgo de la misma; de lo contrario, al igual que en la trombosis del territorio venoso, habrá que considerar y estudiar los factores de riesgo de la trombosis pura.

*Factores de riesgo de la aterotrombosis:* diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, síndrome metabólico, antecedentes familiares, género masculino, edad, etc.

*Factores de riesgo de la trombosis pura:* todas las trombofilias primarias y secundarias.

*Tratamiento de la coagulación en la aterotrombosis:* en relación con el fenómeno trombótico, en la aterotrombosis están indicados los antiagregantes plaquetarios y contra la trombosis

pura los anticoagulantes, si bien los nuevos anticoagulantes orales se prueban ya en el fenómeno aterotrombótico coronario en virtud de que la placa aterosclerótica parece activar la fase plasmática de la coagulación y no sólo la agregación plaquetaria, por lo que no sería raro que a mediano plazo el tratamiento del fenómeno trombótico final en la inflamación endotelial pueda llegar a ser una indicación también para la anticoagulación y no sólo para la trombosis pura, en la que está de más subrayar que los antiagregantes plaquetarios no realizan protección alguna; el ejemplo más claro en nuestros días lo constituye la fibrilación auricular no valvular (trombosis pura en el territorio arterial sin inflamación endotelial focal).<sup>20</sup>

#### Establecer el diagnóstico

Es indispensable intentar establecer la causa de la trombosis, porque de ella depende el tiempo de anticoagulación, así como la evolución y pronóstico. Con los actuales conocimientos y las herramientas diagnósticas de las trombofilias primarias y secundarias, incluso 90% de los pacientes tendrá una causa conocida.

#### Establecer el tratamiento

Para el tratamiento de la mayor parte de los fenómenos trombóticos en el territorio venoso está indicada la anticoagulación con heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) y posterior anticoagulación oral a largo plazo; en caso de prescribir antagonista de la vitamina K el INR deberá mantenerse entre 2.0 y 3.0 para la mayor parte de las indicaciones (Cuadro 2).

En algunos casos seleccionados está indicada la administración de trombólisis, como en la tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda y enfermedad vascular cerebral isquémica.



**Cuadro 2.** Contraindicaciones de la anticoagulación

- Sangrado
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Sangrado reciente
- Trauma mayor reciente o cirugía
- Enfermedad cerebrovascular hemorrágica
- Trombocitopenia (menor de 50,000/mm<sup>3</sup>)
- Prueba de guayaco positiva en materia fecal
- Neoplasias del sistema nervioso central, aneurismas o malformación vascular

Tomado de: García-Frade LF. Fármacos antitrombóticos. En: Tratado de trombosis. García-Frade. México: Alfil, 2015.

### En caso de estar indicada la administración de un anticoagulante oral no cumarínico

#### Indicaciones, dosis y poblaciones especiales de los anticoagulantes orales no cumarínicos

##### Dabigatrán

La dosis de dabigatrán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 110 mg una a cuatro horas después de la intervención quirúrgica, una vez que se alcance la adecuada hemostasia, y continuar con 220 mg una vez al día.

Dabigatrán está contraindicado en los sujetos con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

*Población especial en cirugía ortopédica:* los mayores de 75 años de edad, con depuración de creatinina de 30-50 mL/min y los sujetos que reciban tratamiento con amiodarona deben recibir 75 mg una a cuatro horas después de la intervención quirúrgica y continuar con 150 mg una vez al día.

De acuerdo con la última recomendación de las guías del *American College of Chest Physician*, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico durante 35 días posterior a la operación.

La dosis de dabigatrán recomendada en México en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) es de 150 mg cada 12 horas.

*Población especial en fibrilación auricular no valvular:* los sujetos mayores de 80 años de edad, con riesgo elevado de sangrado, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/mm) y los pacientes que reciben tratamiento con verapamilo deben recibir 110 mg cada 12 horas.<sup>9</sup>

La dosis recomendada en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa es de 150 mg dos veces al día, posterior al tratamiento agudo con heparina.<sup>21</sup>

##### Apixabán

La dosis recomendada en cirugía ortopédica mayor es de 2.5 mg dos veces al día.

La dosis en pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 5 mg dos veces al día.

*Poblaciones especiales en fibrilación auricular no valvular:* con reducción de dosis a 2.5 mg cada 12 horas son: edad mayor o igual a 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dL.

La dosis en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa aguda es de 10 mg dos veces al día durante los primeros siete días, seguida de 5 mg dos veces al día.

Está contraindicado en depuraciones de creatinina menores de 15 mL/min.<sup>9</sup>

##### Rivaroxabán

La dosis de rivaroxabán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 10 mg, 6 a 10 horas después de la operación, una vez que se alcance la hemostasia adecuada.



La administración de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina menor a 15 mL/min.

La dosis habitual recomendada de rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y con depuración de creatinina menor de 15 mL/min.

La dosis recomendada en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa es de 15 mg dos veces al día, de manera inicial durante las primeras tres semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado.<sup>22</sup>

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 y 20 mg deben tomarse con alimentos.<sup>9</sup>

En relación con dabigatrán, deben tomarse en cuenta las siguientes consideraciones:

En virtud de que el fármaco tiene eliminación renal de 80%, es de suma importancia conocer a detalle el grado de función renal del paciente antes de prescribirlo y cada año al menos durante el periodo en que lo recibe, o antes si existe alguna condición que pueda afectar la función renal.

La simple determinación de azoados séricos no es suficiente para considerar una función renal adecuada, porque éstos se elevan cuando la función está muy disminuida, motivo por el que se prefiere la determinación de la depuración de creatinina y con ella decidir si está indicada la dosis habitual; es una población especial o está contraindicada la prescripción de dabigatrán por una depuración menor a 30 mL/min.<sup>9</sup>

### Dabigatrán y los tiempos de coagulación

El tiempo de protrombina (TP/INR) mide la vía extrínseca o dependiente de un factor tisular y, por tanto, es sensible a la deficiencia de los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), cuya activación está inhibida por los antagonistas de la vitamina K y el INR refleja el grado de anticoagulación sólo de esos fármacos. Sin embargo, el tiempo de protrombina no es de utilidad para estimar el grado de anticoagulación con los anticoagulantes orales no cumarínicos. El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) mide las vías intrínseca y común de la fase plasmática de la coagulación y la integridad de todos los factores, excepto del VII y del XIII. El tiempo parcial de tromboplastina no se muestra lineal a ciertas concentraciones de dabigatrán, por lo que puede ser una herramienta cualitativa, mas no cuantitativa, del inhibidor directo de la trombina. Si bien rivaroxabán también modifica el tiempo parcial de tromboplastina, éste tampoco es sensible para su adecuada vigilancia. El tiempo de trombina mide el paso de fibrinógeno a fibrina y, por tanto, se altera en presencia del inhibidor directo de la trombina. Un tiempo de trombina en límites normales puede traducir poca o nula existencia de dabigatrán.

Los inhibidores directos de la trombina, incluido dabigatrán, tienen una relación lineal y dosis dependiente con el tiempo de ecarina. Éste proporciona información basada en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán; sin embargo, aún no está disponible de manera comercial.<sup>9</sup>

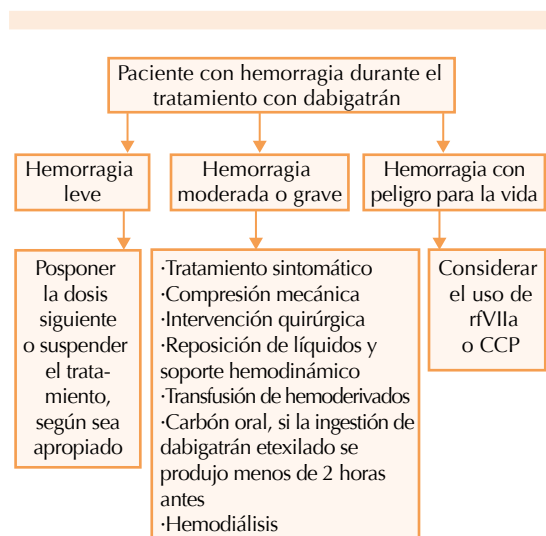
### Tratamiento de los efectos adversos

En la actualidad no hay un antídoto específico contra ninguno de los anticoagulantes orales no cumarínicos; sin embargo, se trabaja un antídoto contra dabigatrán a base de anticuerpos monoclonales. No obstante,



¿en realidad se requerirá la existencia de un antídoto para prescribirlos siempre que estén indicados? ¿Cuántas veces nos hemos visto en la necesidad de administrar un antídoto contra enoxaparina? En el caso de la warfarina tampoco contamos con un antídoto eficaz, porque la administración de vitamina K tarda 72 horas en incorporarse y, por tanto, no resuelve una determinada urgencia, además de que la porción activa de la warfarina tiene una vida media de 42 horas *versus* una vida media mucho más corta del dabigatrán.

En el caso de dabigatrán puede administrarse carbón activado siempre que éste se haya ingerido en las dos horas previas. Al tener dabigatrán una baja unión con las proteínas plasmáticas, se puede dializar en caso de hemorragia clínicamente significativa, porque 62% del producto se elimina a las 2 horas y 68% a las 4 horas del procedimiento. Existen reportes de la recomendación de administrar concentrados de complejo de protrombina (PCC) y factor VII recombinante (VIIa).<sup>9</sup> Figura 3



**Figura 3.** Manejo de dabigatrán en casos de hemorragia.

En términos generales, la conducta a seguir en caso de hemorragia con dabigatrán es la misma que cuando hay un sangrado con warfarina.

En el Cuadro 3 se muestra la conducta a seguir en el paciente que ya recibe tratamiento con dabigatrán y requiere someterse a cirugía.

### Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán

Es un fragmento Fab de anticuerpo humanizado en fase III de estudio con las siguientes características:<sup>23</sup>

- Se une de manera potente al dabigatrán, con afinidad mucho mayor que la que tiene el dabigatrán por la trombina.
- Sin efectos protrombóticos ni antitrombóticos, porque es altamente específico para dabigatrán.
- Vida media corta.
- Administración intravenosa.

**Cuadro 3.** Conducta a seguir en pacientes que ya reciben dabigatrán y requieren cirugía

Depuración de creatinina (mL/min)	Semivida (horas)	Momento de la suspensión tras la última dosis de dabigatrán previo a la cirugía	
		Riesgo estándar de hemorragia	Riesgo alto de hemorragia*
>80	13 (11-22)	24 horas	2 a 4 días
50-80	15 (12-34)	24 horas	2 a 4 días
30-50	18 (13-23)	Al menos dos días	4 días
<30**	27 (22-35)	2 a 5 días	>5 días

\* Cirugía mayor: cardíaca, neurocirugía, cirugía abdominal o de un órgano decisivo. Anestesia raquídea.

Otros factores de riesgo hemorrágico: edad avanzada, comorbilidades: cardiopatía, enfermedad respiratoria o hepática. Antiagregantes plaquetarios concomitantes.

\*\* Dabigatrán está contraindicado.

Tomado de: Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:111.



## REFERENCIAS

- García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- Sarmina JS. Oftalmología y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- García-Frade LF. Enfermedad vascular renal. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- Alcazar J, Rodicio J. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:883-893.
- Vargas S, Mundo LF. Trombosis mesentérica. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Editorial Alfíl, 2015.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Connolly S, Eikelboom J, Joyner C. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- García-Frade LF, Solís E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Med Int Mex* 2013;29:171-178.
- Tendera M, Syzdól M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J* 2012;19:4-10.
- Guyatt G, Akl E, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7-41.
- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation.
- García-Frade LF. Embarazo y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- García-Frade LF. Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Editorial Alfíl, 2015.
- Cuevas C, Pérez I. Trombosis venosa cerebral. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- De la Garza, García-Frade LF, Lomelín J. Trombosis en el paciente oncológico. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- Gallegos M. Tromboembolia pulmonar. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- García-Frade LF, Solís E. Trombosis venosa yugular externa. *Med Int Mex* 2014;30:88-91.
- García-Frade LF, Mas AP. Trombosis venosa yugular interna espontánea. *Med Int Mex* 2005;21:477-480.
- García-Frade LF: Enfermedad vascular. Un enfoque clínico. México: Alfíl, 2015.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxabán for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
- van Ryn J, Litzenburger T, Schurer J. Reversal of anticoagulant activity of dabigatran and dabigatran-induced bleeding in rats by a specific antidote (antibody fragment). *Circulation* 2012;126:9928.

### 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](http://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.



## Disciplina y autoridad: elementos en la formación de médicos especialistas profesionales

Rodríguez-Weber FL

### Resumen

La disciplina en los diferentes momentos de las residencias médicas debe ser ejercida por la autoridad con la finalidad de que se facilite el desarrollo y formación de los residentes por parte de los profesionales, evitar agresiones y generar oportunidades de aprendizaje; al aplicar la disciplina, deberá dejarse a un lado el autoritarismo y la permisividad y apoyará su aplicación en la ley y sus normas.

**PALABRAS CLAVE:** disciplina, autoridad.



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):115-117.

## Discipline and authority: elements in the formation of professional specialist physicians.

Rodríguez-Weber FL

### Abstract

Discipline in different moments of the residence medical should be exercised by the authority in order to facilitate the development and training of residents by professionals, avoiding attacks and creating learning opportunities; to apply discipline, resident must put aside the authoritarianism and the permissibility and support its application in law and its rules.

**KEYWORDS:** discipline; authority

Médico Internista. Profesor titular de la Cátedra de Propedéutica Clínica de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Profesor adjunto al curso de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Jefe de la División de Educación Médica del Hospital Ángeles Pedregal. Miembro de la Academia Mexicana de Bioética y de la Academia Nacional de Educación Médica.

Recibido: 6 de noviembre 2015

Aceptado: diciembre 2015

### Correspondencia

Dr. Federico L Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Weber FL. Disciplina y autoridad: elementos en la formación de médicos especialistas profesionales. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):115-117.



Una de las características de los procesos educativos en la etapa profesional y específicamente en la formación de los médicos especialistas es respetar y formar una disciplina de vida. ¿Qué entendemos por disciplina? Puede tener dos significados en el contexto del proceso educativo: se refiere a las áreas de adquisición del conocimiento y al respeto de las leyes o normas establecidas que permiten el desarrollo de una práctica o un conocimiento. Se dice que se respeta la disciplina cuando la persona respeta la normatividad establecida.

En este contexto, está claro que es un elemento de actitud y comportamiento. Disciplina no quiere decir que se tiene que aceptar todo a pesar de no estar de acuerdo; tampoco quiere decir que puede no respetar lo que se dice y con lo que está en desacuerdo. Es parte de la disciplina entender que existen formas y medios para mejorar la normatividad vigente cuando no se está de acuerdo con ella. Se debe reconocer, sin embargo, que hay formas para hacer del conocimiento de las autoridades los puntos de vista divergentes de las normas o las indicaciones para tratar de que se produzca la mejora, sin olvidar que en este proceso de reflexión se debe ponderar el bien común cuando se esgrime algún argumento.

La disciplina exige comprender que existe una autoridad y un orden, reglas en favor del bien común y el reto de alcanzar una meta clara: que en el caso que tratamos es terminar la especialidad y ser un médico con conocimiento suficiente para resolver la mayor parte de los problemas propios del ejercicio de la especialidad en que recibe su formación, con destrezas y valores que le permitan ser un médico especialista, profesional, en todo el sentido de la palabra.<sup>1</sup>

Entonces, la disciplina impuesta durante el periodo de formación llamado residencia médica debe ser respetada: el alumno tendrá que observar el código disciplinario de cada programa en el que esté incluido, de tal manera que la vestimenta, los horarios de trabajo, la relación con las dife-

rentes jerarquías y con subalternos, la forma de elaboración de los trabajos diarios, las sesiones y la comunicación con todos los involucrados deberán respetarse como parte de esta disciplina.

No todas las disciplinas requieren un ejercicio igual; por ejemplo, la disciplina militar, la religiosa, la escolar, la deportiva no son iguales a la disciplina que debe respetar un médico. Los objetivos y la implementación son distintos, a pesar que el concepto de disciplina sea el mismo.

En su función de supervisor, el docente teme caer, a veces, en el autoritarismo que se manifiesta como un falso ejercicio del poder, no legítimo, asentado en la subjetividad, y no en el respaldo legítimo que proporciona la ley. Otras veces cae en el extremo de la permisividad o del dejar hacer. El exceso de permisividad cuando no toma a la ley como marco de referencia y ve como natural cualquier situación es otro extremo. La postura autoritaria y la permisiva dificultan el respeto por la disciplina y el desarrollo de profesionales autónomos y responsables; cuando los términos que se usan en las residencias son los mencionados, la formación del médico especialista es, entonces, incompleta.

Por tanto, poner límites para favorecer el aprendizaje tiene una importancia vital. La aplicación de la disciplina tiene que ser justa y adecuada para las situaciones en las que se aplique; debe aludir al trabajo, al esfuerzo y a la constancia que se requiere conquistar para poseer el conocimiento. Cuando el docente requiera aplicar una sanción, debe tener clara la diferencia entre un mero castigo y una acción que pudiera redituarse en un beneficio educativo. La impulsividad al generar las medidas disciplinarias, así como aplicar un castigo ejemplificador puede originar efectos indeseables y no presupuestados. Darse un poco de tiempo para evaluar la situación, abrirse a la duda razonable o aceptar la incertidumbre que pueden generar las situaciones complejas, facilitaría la oportunidad de reflexión, daría tiempo, incluso,



de compartir situaciones y opiniones con nuestros iguales o con otras autoridades para ampliar las posibilidades de solución. Se trata de hacer del recurso disciplinario una riqueza en el proceso educativo y formativo de los futuros especialistas.

Una de las situaciones que ocurre en el proceso de formación de los médicos especialistas, en estrecha relación con este tema, es la jerarquía de acuerdo con el grado académico en que se encuentren los residentes, lo que genera que la aplicación de la disciplina tome tonos y matices diferentes en cada individuo, según el grado de autoridad que represente y el momento en que se encuentre. No olvidemos que son médicos en formación y que, en muchos casos, la falta de experiencia y madurez hacen del ejercicio de la aplicación de la disciplina y de la autoridad una operación delicada y complicada; muchas veces, en lugar de ayudar al buen desarrollo de los planes establecidos y al alcance de las metas de manera fluida, generan dificultades y contratiempos, en algunas casos infranqueables; dificultades que terminan por generar agresiones y mal trato con un enrarecimiento del ambiente de trabajo y las esperadas consecuencias. Será responsabilidad de las autoridades y profesores proporcionar un marco de referencia suficientemente claro y una supervisión estrecha para detectar cualquier indicio en su inadecuada aplicación por parte de estos actores; esto sin dejar de lado la participación de los mismos en la cadena de enseñanza, ya que representan un elemento esencial en el proceso educativo y su participación también permite ejercitarse en respetar y hacer respetar la disciplina.<sup>2</sup>

Con este marco de referencia ejercido por los profesores y autoridades, cada individuo y cada médico enriquecerá su ejercicio profesional al desarrollar su propia disciplina, que cuando se integra y ya forma parte del ser de cada profesional, la llamaremos autodisciplina;<sup>3-5</sup> ésta estará formada por una serie de pautas y comportamientos que, de manera constante y tenaz,

desarrollará cada profesional en favor de su estabilidad y con el objetivo claro de beneficiar a sus pacientes, haciendo con ello el ejercicio saludable de su profesión .

Cuando las autoridades y profesores tienen los marcos de referencia precisos, ordenados y justos, así como objetivos claros, se facilitará la aplicación de la disciplina de acuerdo con un primer marco de referencia: la Norma Oficial Mexicana NOM-001SSA3-2012<sup>6</sup> y secundariamente a los marcos referidos por las universidades a las que pertenece cada programa y al proporcionado por cada institución. Estos marcos facilitarán, asimismo, que se desarrolle la creatividad de autoridades y profesores al generar estímulos positivos para quien no respete las normas disciplinarias, y otorgar recursos de crecimiento en toda la cadena de enseñanza.

Es determinante entender que todos: autoridades, profesores y residentes de los diferentes años, están involucrados en la práctica disciplinaria; de todos depende el éxito de este ejercicio y, finalmente, cada uno debe ocupar su lugar en el proceso, pero todos deben trabajar en formar la autodisciplina para que desde hoy y hasta siempre su ejercicio profesional sea acorde con la exigencia del mundo, de la autoridad y de la sociedad pero, sobre todo, con la exigencia personal de cada individuo.

## REFERENCIAS

1. Ramírez AJ, Ocampo LR, Rodríguez WF. Profesionalismo en Medicina. Acta Médica Grupo Ángeles 2008;6:133-137.
2. Mejía R, Diego A, Alemán M, Maliandi MR, Lasala F. Percepción del maltrato durante la capacitación de médicos residentes. Medicina (Buenos Aires) 2005;65:295-301.
3. Papalia E, Wendkos OS y Duskin FR. Desarrollo Humano. México: McGraw-Hill, 2004;Cap. 1:4-25.
4. Farías Rodríguez M. El profesor jefe, una misión fundamental. Santiago: Tiberiades, 1994.
5. Gotzens C. La disciplina escolar. Barcelona: Horsori, 2001.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA3-2012, Educación en salud. Para la organización y funcionamiento de residencias médicas.





## Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido

Jiménez-Sánchez JA<sup>1</sup>, Bailón-Becerra A<sup>2</sup>, Domínguez-Borgúa A<sup>3</sup>

### Resumen

Se comunica el caso de una paciente en la quinta década de la vida, que cursa con fiebre de origen desconocido, acompañada de leucocitosis con predominio de neutrófilos; se descartaron focos infecciosos evidentes y enmascarados. Durante su protocolo de estudio se solicitaron anticuerpos anti ADN y ANAS, así como factor reumatoide y complemento, que estuvieron en los valores normales. Se descartaron procesos infecciosos virales. Se tomó frotis de sangre periférica, sin datos de proceso infiltrativo. Se realizaron los estudios de laboratorio de gabinete respectivos al segundo escalón del estudio de fiebre de origen desconocido, sin poder localizar la causa de la fiebre. Finalmente se realizaron estudios por enfermedad específica, con los que se descartaron malaria y brucelosis; se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto. Esta afección es poco común; su prevalencia es de 0.16 casos por cada 100,000 personas, sin preferencia por algún género.

**PALABRAS CLAVE:** fiebre, enfermedad de Still, neutrofilia.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):118-128.

## Still's disease in the adult as cause of unknown origin fever.

Jiménez-Sánchez JA<sup>1</sup>, Bailón-Becerra A<sup>2</sup>, Domínguez-Borgúa A<sup>3</sup>

### Abstract

This article reports the case of a patient in the fifth decade of life who presented with fever of unknown origin accompanied by leukocytosis with predominance of neutrophils; evident and masked infections were discarded. During her study protocol anti DNA y ANAS antibodies were requested, as well as rheumatoid factor and complement which were found in normal values. Viral infectious were discarded. Peripheral blood smears taken without infiltrative process data. Respective laboratory studies of the second step of fever of unknown origin were unable to trace the etiology of fever. Finally studies were performed by specific pathology ruling out malaria and brucellosis, confirming the diagnosis of adult Still's disease. Still's disease is a rare adult disease, reporting 0.16 cases per 100,000 people without preference for any genre.

**KEYWORDS:** fever; Still's disease; neutrophilia



<sup>1</sup> Residente de cuarto año.

<sup>2</sup> Residente de tercer año.

<sup>3</sup> Jefe de servicio.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

Recibido: 10 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. José Andrés Jiménez Sánchez  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Regional Tlalnepantla  
Paseo del Ferrocarril 88  
54090 Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México  
horus04@hotmail.com  
serdna1601@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Jiménez-Sánchez JA, Bailón-Becerra A, Domínguez-Borgúa A. Enfermedad de Still de inicio en el adulto como causa de fiebre de origen desconocido. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):118-128.

# sanfer®

*"El ojo ve sólo lo que la mente está preparada para comprender"*

HENRI BERGSON

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 45 años de edad, con antecedentes heredo-familiares: abuela fallecida que padecía artritis reumatoide.

Antecedentes personales no patológicos: COM-  
BE negativo, tabaquismo negado, etilismo y toxicomanías negados. Antecedentes personales patológicos: negó padecimientos congénitos, crónico degenerativos, alérgicos, transfusionales, traumáticos y exposición a humo de leña. Antecedentes quirúrgicos: dos cesáreas y oclusión tubaria bilateral hacía 28 años.

La paciente inició su padecimiento actual 15 días previos a su ingreso con cuadro caracterizado por lesiones dérmicas eritematosas en ambas palmas, por lo que acudió al servicio médico, en donde le diagnosticaron un proceso alérgico y se le dio tratamiento con loratadina y miconazol; sin embargo, refirió que ocho días previos a su ingreso tuvo fiebre de hasta 39°C, de predominio vespertino-nocturno, que cedió con paracetamol, así como malestar generalizado por mialgias y artralgias, de intensidad 10/10 y lesiones eritematovioláceas distribuidas en todo el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, así como eritema facial. También tuvo taquicardia y escalofrío, por lo que acudió al servicio de urgencias, donde se documentó una infección de las vías urinarias, por lo que se le dio tratamiento antibiótico; sin embargo, continuó con fiebre de las características mencionadas.

La paciente acudió nuevamente a urgencias, en donde se le reportó con signos vitales en parámetros normales con datos de broncoespasmo, además, con un pico febril de 39°C; se descartó un foco infeccioso urinario y pulmonar;

sin embargo, tenía leucocitosis y neutrofilia importante: leucocitos: 16.1, neutrófilos: 90%, núm. 14,490, linfocitos 7%, Hb 15.4, Hto 89%, plaquetas 144,000, glucosa 115.3, BUN 6, urea 12.84, creatinina 0.8, sodio 134.4, potasio 2.8, Cl 103.3, calcio 8.1, fósforo 1.5, magnesio 1.7, TP 14%, 73.1, INR 1.13, TTP 26.4, BT 0.5, BD 0.1, BI 0.4, TGO 49, TGP 28, Alb 3.1, FA 190. DHL 905, factor reumatoide 6.8, reacción en cadena de la polimerasa 180, VSG 28, C3 135, C4 26.5, IgE 206.7, IgA 265.8, IgM 215.5, IgG 1,003. Examen general de orina: no patológico. Radiografía de tórax: ambos campos pulmonares con aumento discreto de la trama bronquial. Ultrasonido abdominal: se realizó rastreo abdominalopélvico, en el que se observaron espacios de Morrison, esplenorrenal, correderas parietocólicas, fosas iliacas y paravesicales sin líquido libre ni colecciones (Figura 1).

A la exploración física a su ingreso se reportó con lesiones eritematovioláceas (Figuras 2 a 4), distribuidas de manera general en el tórax, el abdomen y las extremidades, que desaparecían a la digitopresión, con eritema facial, con lesiones escamosas en ambas palmas y plantas, sin adenomegalias, ingurgitación yugular, síndrome pleuropulmonar ni afección cardiaca.

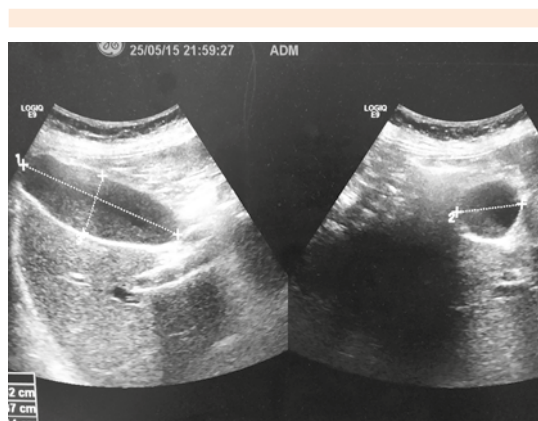


Figura 1.

Neuroflax

Stadlum

Vontrol



**Figura 2.** Lesiones eritematovioláceas.



**Figura 3.** Lesiones eritematovioláceas.

Durante su estancia hospitalaria, la paciente cursó con cuadro febril, sin predominio de horario, con temperatura desde 38.3 hasta 40.2°C, acompañada de malestar generalizado intenso por mialgias y artralgias, con intensidad del dolor en la escala visual análoga de 9/10. A su ingreso se sospechó dermatosis neutrofílica febril aguda, por las características de las lesiones en la piel y por el hallazgo de neutrofilia importante, así como la ausencia de un foco infeccioso. Por ello se le dio tratamiento con esteroide, con prednisona a dosis de 1 mg/kg y en el segundo día de estancia se le realizó examen general de orina de control, con reporte de leucocituria, eritrocituria, por lo que se agregó cefalosporina de tercera generación. En su tercer día de estancia se valoró por el servicio de Dermatología, que consideró



**Figura 4.** Lesiones eritematovioláceas.

que probablemente se trataba del síndrome de Sweet y se sugirió realizar biopsia, misma que reportó: dermis papilar a reticulada con dilatación y congestión vascular con edema de la pared e infiltración de la misma por abundantes eosinófilos, linfocitos y neutrófilos ocasionales, acompañada de edema de predominio en la dermis papilar. Se recabaron cultivos, panel viral y anticuerpos (Cuadro 1). El perfil tiroideo, perfil hormonal para marcadores tumorales y frotis en la sangre periférica estuvieron en los

# sanfer®

parámetros normales; la prueba de naproxeno resultó negativa.

Se realizaron nuevos estudios de imagen, como ultrasonido abdominal y tomografía computada toracoabdominal simple y con doble contraste, que evidenciaron solamente cambios inflamatorios en la vesícula, con el hígado aparentemente normal, sin crecimientos ganglionares o masas sugerentes de neoplasia (Figura 5). La paciente iniciaba con disminución de la cuenta plaquetaria, así como aumento en los valores de las pruebas de funcionamiento hepático, con los valores: AST 889, ALT 302 y DHL 4,590. Se solicitaron reacciones febriles, que reportaron tífico O, H negativos y *Brucella* en 1:180. La prueba de rosa de bengala resultó negativa y la determinación de procalcitonina con valor de menos de 0.5 ng/mL.

Al continuar con el protocolo se descartó malaria; se determinó adenosina desaminasa en suero, que resultó negativa y se tomó mie-



Figura 5.

locultivo, que también resultó negativo. Se suspendieron los medicamentos no necesarios y se descartó fiebre por medicamentos.

La paciente cumplía con los criterios de enfermedad de Still del adulto, por lo que se solicitó ferritina para apoyar el diagnóstico; se encontraron valores de 15,000 ng/dL. Se cumplieron los criterios mayores de temperatura de más de 39°C por más de una semana, leucocitos mayores de 10,000, con más de 80% polimorfonucleares, artralgias por más de dos semanas y criterios menores de disfunción hepática y anticuerpos antinucleares con factor reumatoide negativo.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La enfermedad de Still es un trastorno raro, de causa desconocida, caracterizada por inflamación sistémica manifestada por picos febriles, usualmente mayores de 39°C, exantema asalmonado evanescente, serositis, artritis y participación multiorgánica, con elevación de reactantes de fase aguda, particularmente con factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.<sup>1-9</sup>

### Cuadro 1. Cultivos y otros estudios de la paciente

Urocultivo: <i>Candida albicans</i> positiva
Coprocultivo: <i>E. coli</i> sensible a amikacina, meropenem y tigeciclina
Hemocultivo negativo
Coproparasitoscópico negativo
Guayaco negativo
Coprológico: marrón claro, semidiarreica, moco ++, sangre neg, parásitos neg, almidones neg, fibras musculares neg, pH 6
Panel viral: Ac IgM VEB negativo, Ac anti-hepatitis A IgG positivo, Ac anti-hepatitis A IgM negativo
Ac anti-hepatitis B core IgM negativos, Ac anti-hepatitis B core IgG negativos, Ac anti-hepatitis B E negativos, Ac anti-hepatitis B S negativos, Ac anti-hepatitis C negativos, Ac anti-herpes I IgG positivos, Ac anti-herpes I IgM negativos, Ac anti-CMV IgG e IgM negativos, VIH negativos, ANA y anti-ADN doble cadena negativos

Guayaco: sangre oculta en heces; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.





Antes se consideraba una variante de la artritis reumatoide; sin embargo, de manera reciente se clasifica como síndrome poligénico autoinflamatorio.<sup>6</sup>

Debe su nombre a sir George Frederick Still, quien en 1897 describió a 22 niños con síntomas de lo que hoy se conoce como artritis idiopática juvenil. Eric Bywaters la declaró una entidad autónoma hace casi un siglo, al describir 14 adultos que tenían síntomas similares a los descritos por Still.<sup>1,8,9</sup>

### Epidemiología

En la actualidad no hay consenso acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las distintas poblaciones. La enfermedad de Still en el adulto aparece en todo el mundo, aparentemente con mayor afectación a población japonesa y mayor predilección en mujeres que en hombres; 75% de los casos reportados tienen entre 16 y 35 años; aunque se han descrito casos en sujetos mayores de 60 años. La incidencia es de 0.16 a 0.29 por cada 100,000 personas. La edad media de la población es de 36 años, con dos picos de distribución, entre 15 y 25 años y entre 36 y 45 años.<sup>1,6</sup>

### Etiopatogenia

Se afirma que el origen de la enfermedad es incierto; sin embargo, la interacción entre infecciones virales, factores genéticos y una disregulación inmunológica, que incluye inflamación mediada por citocinas y apoptosis acelerada, puede contribuir a la aparición de la enfermedad.<sup>3,9</sup>

Algunos estudios evaluaron la predisposición genética al asociar la enfermedad con antígenos HLA; algunos de ellos encontraron una fuerte asociación con HLA B17, B18, B35 y DR2 con enfermedad de Still en el adulto y otros reporta-

ron asociación con HLA B14 y DR7, o Bw35 y Cw4 o DR4 y Dw6.<sup>1</sup>

Asimismo, no hay un resultado consistente de la asociación entre la enfermedad de Still en el adulto y el locus HLA; además, no se ha reportado alguna tendencia familiar.<sup>1,9</sup>

Un estudio japonés evaluó polimorfismos del gen de IL-18 y descubrió que la frecuencia de la configuración del diplotipo S01/S01 fue significativamente mayor en pacientes con esta enfermedad que en sujetos sanos.<sup>1</sup>

El ácido nucleico derivado de algunos virus puede dañar las células huésped; éstas actúan como ligando para TLR7 (*toll like receptor 7*) y promueven la inflamación por medio de la generación de citocinas, además de promover el reclutamiento de neutrófilos, un mecanismo patogénico probablemente en común con lupus eritematoso sistémico.<sup>3</sup>

La constelación de síntomas sugerentes de enfermedad de Still en el adulto puede ser un síndrome reactivo, en el que agentes infecciosos desencadenan la enfermedad en el paciente genéticamente predispuesto; éstos incluyen virus, como el de la rubéola, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano tipo 6, echovirus 7, parainfluenza, coxsackievirus B4, adenovirus, influenza A, de la hepatitis B y C, parvovirus B19 y otros agentes microbiológicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdoferi*.<sup>1</sup>

Los pacientes con enfermedad de Still en el adulto activa no tratada tienen alta prevalencia de citocinas Th1 en la sangre periférica, como IL-2, INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Estas citocinas concurren en la activación de macrófagos y células natural killer, seguidos de linfocitos B para la producción de IgG2a y la promoción de inmunidad celular.<sup>1</sup>



## sanfer®

La IL-8 es un factor iniciador de la cascada inflamatoria que incluye INF- $\gamma$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ; estas citocinas se encuentran en mayor cantidad en pacientes respecto a grupos control, lo que puede explicar los síntomas observados en la enfermedad y dar opción a algunas posibilidades terapéuticas.<sup>1</sup>

A diferencia de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, no se considera importante la influencia hormonal en la enfermedad de Still en el adulto. El embarazo no parece ser factor de riesgo para padecer la enfermedad y no incrementa el riesgo de recaída. Los hallazgos en el feto son normales en enfermedad de Still en el adulto.<sup>1</sup>

### Hallazgos clínicos

La evolución "típica" de la enfermedad de Still en el adulto puede llevar varias semanas e incluso afectar a diversos órganos.<sup>1</sup>

La fiebre, por lo regular, es mayor de 39°C, de aparición diaria o dos veces al día, con las temperaturas más altas por la tarde o al anochecer y es transitoria; usualmente precede el inicio de otras manifestaciones y en la mayor parte de los casos representa la razón por la que los pacientes buscan ayuda médica. Su incidencia se estima de alrededor de 96%, de acuerdo con cinco estudios retrospectivos.<sup>1</sup>

El exantema clásico es evanescente, asalmonado, macular o maculopapular y aparece con los picos febriles; se manifiesta en 73% de los pacientes y se localiza predominantemente en las extremidades superiores y el tronco; puede ser levemente pruriginoso en 32% y puede confundirse con una farmacodermia; puede coexistir con el síndrome de Sweet, que es una dermatosis neutrofílica febril aguda, caracterizada por pápulas, placas, nódulos dolorosos, que aunque no es infrecuente, no es diagnosticada.<sup>2</sup>

El exantema típico de la enfermedad de Still se observa con poca frecuencia en otras enfermedades, como colitis ulcerativa, vasculitis o leucemia. De cualquier manera, las manifestaciones cutáneas atípicas no deben excluir la sospecha de enfermedad de Still en el adulto, porque también se describen, como prurito, lesiones acneiformes, dolor cutáneo, erupciones tóxicas, alopecia, angioedema, eritema migratorio crónico, placas o líneas pigmentadas persistentes, granulomas no caseificantes, placas mixtas, urticaria, vesículas-pústulas en manos y pies, piel de naranja difusa y eritema persistente generalizado.<sup>1</sup>

Los hallazgos histológicos muestran reacción inflamatoria no específica en la dermis, con infiltrado perivascular mononuclear o polimorfonuclear leve a moderado.<sup>2</sup>

Las artralgiyas y artritis tienen incidencia de 64 a 100%. La artritis puede ser leve al inicio, oligoarticular y transitoria, pero puede progresar a una forma más severa, destructiva, simétrica y poliarticular en un periodo de varios meses, y usualmente afecta las rodillas, las muñecas, los tobillos, y, a veces, los codos, la cadera, las articulaciones metacarpofalángicas, las metatarsofalángicas, las interfalángicas proximales y distales y la articulación temporo-mandibular.<sup>4,9</sup>

Se describieron cambios en la muñeca seis meses después del inicio de la enfermedad, con estrechamiento progresivo del espacio articular, especialmente carpo-metacarpal, con anquilosis que puede manifestarse en 1.5 a 3 años. Durante la fase inicial aguda de la enfermedad, los estudios de imagen no son de ayuda para establecer el diagnóstico, pero cerca de 41% de los pacientes tienen artritis no erosiva intercarpal y carpometacarpofalángica, con estrechamiento del espacio articular de la muñeca. El líquido sinovial con frecuencia aparece con leucocito-

**Neuroflax****Stadlum****Vontrol**

sis, con predominio de polimorfonucleares, con cultivos negativos y ausencia de cristales.<sup>1-3,9</sup>

Las mialgias generalizadas regularmente aumentan con los picos febriles; tienen incidencia de 56 a 84%.<sup>1,4</sup> La hepatomegalia, alteración en las enzimas hepáticas, o ambas, aparecen en 50 a 75% de los pacientes.<sup>1,5,8</sup> La esplenomegalia afecta a 44% de los pacientes, las linfadenopatías también ocurren frecuentemente; en la biopsia se observa hiperplasia benigna de células B.<sup>5,6,9</sup>

El dolor de garganta es un síntoma típico que precede a la fiebre; ocurre al inicio de la enfermedad (particularmente durante el primer mes) en 69% de los pacientes y se atribuye a la inflamación de las articulaciones cricoaritenoides y a una faringitis aséptica no exudativa.<sup>2,9</sup>

En cuanto a la afectación cardiopulmonar, se reportaron casos con pleuritis (26%) o pericarditis (24%). También se describieron taponamiento, miocarditis, fibrosis pulmonar, derrame pleural y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>1</sup> Las manifestaciones cardíacas poco frecuentes son la insuficiencia mitral y aórtica.<sup>2</sup>

También se describieron complicaciones hematólogicas, como aplasia pura de células rojas, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, pancitopenia (puede deberse a síndrome hemofagocítico), anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 10 mg/dL o menos (comúnmente asociada con la actividad de la enfermedad) y trombocitosis. El linfoma maligno no debe descartarse debido a que puede ser parte de las complicaciones asociadas con la enfermedad. Finalmente, también se describieron casos de coagulación intravascular.<sup>1,9</sup>

El curso clínico se divide en tres grandes patrones con diferente implicación pronóstica:

1. Patrón limitado o monofásico: caracterizado por un episodio simple de enfermedad con síntomas sistémicos como fiebre, exantema, serositis y organomegalia. El tiempo medio de remisión es de nueve meses, con remisión en un año en la mayoría de los pacientes, con pronóstico favorable y escasas complicaciones graves de la enfermedad o del tratamiento.
2. Patrón intermitente o sistémico policíclico, marcado por llamaradas de enfermedad con o sin síntomas articulares; éstas son menos severas y pueden pasar varios años entre una y otra.
3. Patrón crónico articular: caracterizado por enfermedad activa persistente, dominada por manifestaciones articulares. La artritis puede ser severa y seguida de destrucción articular. A diferencia de la artritis reumatoide, la erosión no es temprana y se encuentra factor reumatoide y anticuerpos antipeptidos citrulinados; conlleva el peor pronóstico e implicaciones terapéuticas tempranas y agresivas. El riesgo de cronicidad es proporcional a la concentración de ferritina.<sup>1,6</sup>

#### Laboratorio

La ferritina sérica y su fracción glucosilada generalmente son útiles como prueba diagnóstica y marcador de actividad. La ferritina es una proteína de fase aguda, asociada con el proceso inflamatorio. La inflamación está vinculada con el aumento de la descarga de ferritina por el sistema histiocitos-macrófagos y por hepatocitos dañados. Citocinas como IL-1B, IL-18, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e IL-6 inducen la mayor producción de ferritina. Sus concentraciones séricas más altas aparecen en pacientes con enfermedad de Still en el adulto, respecto a otros padecimientos autoinmunológicos o inflamatorios. Pueden documentarse con fre-



## sanfer®

cuencia concentraciones entre 3,000 y 30,000 ng/mL (intervalo normal de 40 a 200 ng/mL), si bien se reportaron concentraciones mayores de 250,000 ng/mL. El punto de corte sugerente de enfermedad de Still en el adulto es mayor de 1,000 ng/mL (cinco veces por arriba del límite normal), con sensibilidad de 80 a 82% y 41 a 46% de especificidad. Las concentraciones séricas de ferritina se normalizan durante la remisión y esto es útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Las concentraciones mayores de ferritina se asocian con el peor pronóstico.<sup>1,5,6</sup>

Las concentraciones de ferritina sérica también pueden elevarse en infecciones, cáncer, síndrome hemofagocítico o enfermedades hepáticas; su uso en la práctica clínica es limitado.<sup>1</sup>

Una herramienta más específica para el diagnóstico es la fracción de ferritina glucosilada. La glucosilación es un proceso en el que se protege a la ferritina de enzimas proteolíticas. Normalmente es de 50 a 80% de ferritina sérica glucosilada, mientras que en pacientes con enfermedad inflamatoria sólo es de 20 a 50%. Esto se explica por la saturación de los mecanismos de glucosilación que ocurre en las enfermedades inflamatorias y por disminución del aclaramiento de proteínas no glucosiladas por el sistema histofagocítico que ocurre específicamente en la enfermedad de Still en el adulto. La ferritina glucosilada persiste en concentraciones bajas, en la fase activa y en la remisión de la enfermedad, aunque no es útil para vigilar la respuesta al tratamiento.<sup>9</sup>

Aunado a la elevación de la concentración de ferritina sérica cinco veces el valor normal, más una fracción glucosilada de 20% o menos tiene especificidad diagnóstica de 93%, con sensibilidad sólo de 43%.<sup>1</sup>

Con frecuencia se reporta una marcada leucocitosis, a expensas de neutrófilos, probablemente secundaria a hiperplasia granulocítica de la

médula ósea. Sólo 2% de los casos tiene disminución de la cuenta leucocitaria, lo que dificulta aún más el diagnóstico.<sup>6,7,9</sup>

La elevación de DHL, GGT, AST, ALT y las bilirrubinas ocurre en 75% de los pacientes e incluso tienen elevación concomitante con la fiebre y con las exacerbaciones de la artritis.<sup>1,9</sup> El tiempo de evolución natural de la enfermedad de Still aún se desconoce debido a la falta de evidencia.<sup>6</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico es difícil debido a que las características clínicas y bioquímicas de la enfermedad de Still son muy inespecíficas, por lo que deben descartarse, primero, trastornos infecciosos, neoplásicos, alteraciones autoinmunitarias y autoinflamatorias, entre otros.<sup>5,6,8</sup>

Existen varios criterios de clasificación de esta enfermedad, todos desarrollados a través de estudios retrospectivos. Los criterios de Yamaguchi son los de mayor sensibilidad, con 96%, y especificidad de 92%; seguidos de los criterios de Cush y de Calabro, ambos con 81% de sensibilidad (Cuadro 2).<sup>2,5</sup>

En 2002, Fautrel y colaboradores propusieron un nuevo conjunto de criterios de clasificación, que incluían la fracción glucosilada de la ferritina sérica y excluían los criterios de exclusión. Esta clasificación era prometedora, porque tenía sensibilidad de 81% y especificidad de 98.5%; de cualquier manera, debe validarse en distintas poblaciones antes de llegar a ser aceptada en general (Cuadro 3).<sup>1,4</sup>

### Evaluación de la actividad

Para evaluar la actividad sistémica de la enfermedad se requieren dos o más de los siguientes: fiebre mayor a 39°C, exantema típico, leucocitosis mayor a 10,000 o con más de 90% de polimorfonucleares neutrófilos humanos, eleva-



Neuroflax

Stadum

Vontrol

**Cuadro 2.** Criterios de clasificación de Yamaguchi, 2002**Criterios mayores**

- Fiebre de al menos 39°C, intermitente, de duración de una semana o más
- Artralgias o artritis, de al menos dos semanas de duración
- Exantema típico
- Leucocitosis mayor de 10,000 por mm<sup>3</sup>, con 80% o más de polimorfonucleares

**Criterios menores**

- Dolor de garganta
- Linfadenopatías recientes o significativas
- Hepatomegalia o esplenomegalia
- Función hepática anormal
- Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos

**Criterios de exclusión**

- Infección
- Cáncer
- Otras enfermedades reumáticas

\*El diagnóstico requiere cinco o más criterios; dos de ellos deben ser mayores.

**Cuadro 3.** Criterios de clasificación propuestos por Fautrel y colaboradores, 2002**Criterios mayores**

- Fiebre en picos mayores de 39°C
- Artralgias
- Exantema eritematoso transitorio
- Polimorfonucleares mayores de 80%
- Dolor de garganta
- Ferritina glucosilada menor de 20%

**Criterios menores**

- Exantema maculopapular
- Leucocitosis mayor de 10,000 por mm<sup>3</sup>

\*El diagnóstico requiere cuatro o más criterios mayores o tres criterios mayores más dos criterios menores.

ción de la velocidad de sedimentación globular mayor a 20 mm/h. Para evaluar la actividad articular se requieren dos o más de los siguientes: rigidez matinal durante más de 30 minutos, poliartralgias y aumento del líquido sinovial. También puede evaluarse el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) y el DAS-28 (*Disease Activity Score*).<sup>6</sup>

**Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico es de exclusión y los diagnósticos diferenciales pueden ser muchos: afecciones

del tejido conectivo, principalmente lupus eritematoso sistémico,<sup>3</sup> alteraciones granulomatosas, distintos tipos de vasculitis, algunos virus (rubéola, parvovirus B19, coxsackie, HBV, EBV, CMB, VIH), endocarditis bacteriana, tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme y neoplasias, así como síndromes paraneoplásicos, con tumor primario en el pulmón.<sup>1,5</sup>

**Tratamiento**

Las estrategias terapéuticas son empíricas, con información de tratamiento eficaz obtenida de



sanfer®

reportes de casos, estudios retrospectivos y pequeñas series de casos.<sup>8</sup>

El tratamiento de la enfermedad de Still en el adulto incluye antiinflamatorios no esteroides, glucocorticoides, y FARMES (fármacos modificadores de la enfermedad, como hidroxicloroquina, metotrexato, etc.) para controlar la artritis y las manifestaciones sistémicas.<sup>1,4</sup>

La primera línea de tratamiento la constituyen los antiinflamatorios no esteroides contra síntomas músculo-esqueléticos y fiebre, pero en monoterapia sólo controlan a 12% de los pacientes. La indometacina y el naproxeno parecen ser más efectivos para controlar la enfermedad, en comparación con los salicilatos.<sup>4,8</sup>

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Still en el adulto es tratada con esteroides durante el curso de la enfermedad, con respuesta de 76 a 95%. De acuerdo con el patrón clínico, los pacientes pueden necesitar incrementar el tratamiento con esteroides: la prednisona se requiere en 57% de los pacientes, con un patrón de alivio espontáneo, en 67% con patrón intermitente y en 77% con patrón articular crónico.<sup>1,7,9</sup>

No existen estudios prospectivos clínicamente controlados acerca de la prescripción de FARMES en la enfermedad de Still en el adulto. En la práctica clínica su administración se recomienda para pacientes en los que falló la combinación de esteroides y antiinflamatorios no esteroides o cuando es necesario disminuir los esteroides.<sup>4</sup>

Para el tratamiento de la enfermedad de Still en el adulto se prescriben diversos fármacos que incluyen metotrexato, ciclosporina A, sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro, penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida, talidomida, inmunoglobulina intravenosa en dosis altas, agentes

anti-TNF- $\alpha$ , anakira y rituximab, con respuesta total de 40% en los estudios.<sup>8</sup>

La poliartritis es particularmente susceptible al metotrexato, aliviándola por completo en muchos pacientes, mientras que las manifestaciones sistémicas aún no están bien delimitadas. Se recomienda iniciar con dosis de 5 mg semanales y ajustar de acuerdo con la respuesta, con máximo de 20 mg.<sup>4</sup> En una serie de seis casos tratados con ciclosporina A se reportó alivio en 66% de los casos y mejoría en 33%.<sup>1,5</sup>

El tratamiento con sulfasalazina reportó alta toxicidad (60 vs 15% con otros medicamentos), por lo que hay que evitarla en pacientes con enfermedad de Still en el adulto.<sup>1</sup>

Pueden prescribirse dosis altas de inmunoglobulina para lograr el alivio y control temprano de la enfermedad antes de la administración de esteroides.<sup>8</sup>

Una remisión prolongada también se logra con trasplante autólogo de células madre, al seleccionar CD 34.<sup>1</sup>

Los agentes anti-TNF- $\alpha$  también se prescriben en estudios no controlados. En una serie observacional de 12 pacientes, la adición de etanercept para los regímenes preestudio de prednisona, metotrexato y antiinflamatorios no esteroides logró el aumento en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas mayor a 63%. Aunque el infliximab, un quimérico monoclonal anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , parece ser efectivo en la enfermedad de Still en el adulto, un estudio de ocho pacientes, realizado en Europa, intentó evaluar el tiempo para lograr un resultado en pacientes tratados con infliximab después de fallar con otros tratamientos con esteroides y FARMES: la respuesta clínica y serológica mejoró rápidamente en 7 de 8 pacientes y 5 de ellos lograron alivio por largo tiempo, a pesar de discontinuar el tratamiento.<sup>8</sup>





El antagonista de receptor de IL-1 surgió recientemente y es una nueva posible opción terapéutica. La IL-6 es una citocina importante, implicada en la patogénesis de la enfermedad de Still en el adulto, y puede ser un objetivo prometedor, especialmente con el desarrollo del anticuerpo monoclonal anti-IL-6 humano tocilizumab. Está descrito un caso de enfermedad de Still en el adulto resistente, tratada exitosamente con rituximab.<sup>5,8</sup> Los factores de mal pronóstico incluyen resistencia a corticoesteroides, velocidad de sedimentación globular elevada y edad avanzada.<sup>7,8</sup>

## REFERENCIAS

1. Bagnari V, Colina M, et al. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30:855-862.
2. Lee SJ, et al. Adult onset Still's disease as a cause of acute severe mitral and aortic regurgitation. *Korean J Intern Med* 2005;20:264-267.
3. Chen DY, Lin CC, et al. Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013;15:39.
4. Fujii T, Akizuki M, et al. Methotrexate treatment in patients with adult-onset Still's disease—retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:144-148.
5. Wu N, Li Q, Gu CX, et al. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer* 2011;11:487.
6. Colina M, Ciancio G, et al. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:279-285.
7. Kim HA, An JM, et al. Therapeutic responses and prognosis in Korean adult-onset Still's disease. *Nice, France*, 2011;23-25.
8. Kim HA, Sung JM. et al. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's Disease. *Rheumatol Int* 2012;32:1291-1298.
9. Diaz-Zamora G. Adult-onset Still disease masqueraded as sepsis. *Infect Dis Clin Pract* 2010;18:341-343.

## 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](http://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.



## Gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con neuropatía periférica

Thioctacid®

Morales-Hernández AE<sup>1</sup>, Valdez-Rojas L<sup>2</sup>, Hernández-Salcedo DR<sup>3</sup>

### Resumen

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación de células plasmáticas que producen inmunoglobulinas iguales entre sí, que reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M. En el grupo de gammapatías monoclonales, la de significado incierto es la más común y se define por la existencia de un componente monoclonal IgG, IgA o IgM en el suero. Cerca de 10% de los pacientes con gammapatías monoclonales tienen neuropatía periférica, que puede estar relacionada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína asociada con la mielina. La neuropatía periférica es la única complicación neurológica clínicamente significativa de la gammapatía monoclonal de significado incierto. Comunicamos el caso de un paciente masculino de 63 años de edad con un cuadro de un mes de evolución, caracterizado por dolor en la cara lateral del tobillo derecho, acompañado de parestesias en toda la extremidad. Al realizarle exámenes de rutina se encontró una discreta elevación de las proteínas séricas totales a expensas de globulina, motivo por el que se le realizaron pruebas complementarias, que reportaron aumento de las cadenas ligeras kappa y lambda libres, así como de gammaglobulina; datos compatibles con gammapatía monoclonal. El estudio de este paciente se completó mediante estudios electrofisiológicos y aspirado de la médula ósea, que apuntaron hacia la misma hipótesis diagnóstica. En el estudio de pacientes con diagnóstico clínico de neuropatía se deben incluir hipótesis metabólicas, degenerativas, secundarias a sobrepeso y obesidad, malformaciones anatómicas y, en este caso, secundarias a proliferación de las células plasmáticas subyacente es de gran importancia porque requiere diagnóstico, vigilancia y tratamiento adecuados, siempre y cuando esté indicado.

**PALABRAS CLAVE:** gammapatía monoclonal de significado incierto, neuropatía periférica.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):129-145.

## Monoclonal gammopathy of undetermined significance related to peripheral neuropathy.

Morales-Hernández AE<sup>1</sup>, Valdez-Rojas L<sup>2</sup>, Hernández-Salcedo DR<sup>3</sup>

### Abstract

Monoclonal gammopathy is a heterogeneous group of disorders characterized by the proliferation of plasma cells producing immunoglobulins

<sup>1</sup> Residente de tercer año.

<sup>2</sup> Residente de segundo año.

<sup>3</sup> Jefe de servicio.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 12 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dra. Alba Morales Hernández  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Ángeles, Clínica Londres  
Durango 66  
06700 Ciudad de México  
draalbamh@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Morales-Hernández AE, Valdez-Rojas L, Hernández-Salcedo DR. Gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con neuropatía periférica. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):129-145.

equal to each other, which are called monoclonal immunoglobulins or M component. Within the group of monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance is the most common and is defined by the presence of component monoclonal IgG, IgA or IgM in serum. About 10% of patients with peripheral neuropathy monoclonal gammopathy, which may be related to a monoclonal antibody with reactivity to myelin associated glycoprotein. Peripheral neuropathy is the only clinically significant neurological complication of monoclonal gammopathy of undetermined significance. We present the case report of a male 63-year-old with an affection of a month of evolution, characterized by pain in the lateral aspect of the right ankle, accompanied by numbness in the whole limb. The routine tests showed slight elevation of total serum globulin proteins at the expense; additional tests were performed, which reported increased free kappa and lambda light chains and gammaglobulin, which agreed with monoclonal gammopathy. The study of the patient was completed by electrophysiological studies and bone marrow aspirate, which indicated the same diagnostic hypothesis. In the study of patients with symptoms of neuropathy, we should include metabolic, degenerative, secondary hypothesis overweight and obesity, anatomical malformations and, in this case, secondary to proliferation of plasma cells. The recognition of the underlying plasma cell disorder is of great importance, as it requires a proper diagnosis, monitoring and treatment provided when indicated.

**KEYWORDS:** monoclonal gammopathy of undetermined significance; peripheral neuropathy

<sup>1</sup> Residente de tercer año.

<sup>2</sup> Residente de segundo año.

<sup>3</sup> Jefe de servicio.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres.

#### Correspondence

Dra. Alba Morales Hernández  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Ángeles, Clínica Londres  
Durango 66  
06700 Ciudad de México  
draalbamh@hotmail.com

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años de edad, con antecedentes de importancia como: apnea obstructiva del sueño diagnosticada hacía cinco años, en tratamiento con presión positiva de la vía aérea de dos niveles (BiPAP) por las noches y medidas higiénico-dietéticas, obesidad grado 3, en tratamiento nutricional desde hacía tres meses, tabaquismo desde los 15 años de edad hasta la actualidad, a razón de dos cajetillas diarias (índice tabáquico 96 cajetillas/año), consumo de alcohol una vez por semana, sin llegar a la embriaguez. Inició su padecimiento actual hacía un mes, con dolor en la cara lateral del tobillo derecho, de intensidad 6/10, tipo punzante, acompañado de parestesias en toda la extremidad, que predominaban en la cara

posterior. Recibió múltiples tratamientos analgésicos desde el inicio del cuadro, que incluyeron betametasona, indometacina/dexametasona, etoricoxib, metocarbamol, ketorolaco/tramadol y ketoprofeno, sin alivio de los síntomas, por lo que se decidió su ingreso hospitalario para realizarle protocolo de estudio. Ingresó con los siguientes signos vitales: peso: 119.2 kg, talla: 1.61 cm, índice de masa corporal: 45.4, presión arterial: 140/80 mmHg, frecuencia cardiaca: 80 lpm, frecuencia respiratoria: 22 rpm, saturación de oxígeno: 95% aire ambiente, temperatura: 36.5°C. Se le encontró neurológicamente íntegro, orientado en las cuatro esferas, con escala de Glasgow de 15 puntos, en buen estado de hidratación, ingurgitación yugular grado II, mecánica respiratoria adecuada, campos pulmonares con ruidos respiratorios existentes, con adecuada

## Thioctacid®

distribución, ruidos cardiacos rítmicos, de buena intensidad y frecuencia, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, no doloroso, peristalsis existente, miembros pélvicos con godet más bimalleolar bilateral, con sensibilidad conservada y fuerza 5/5 de la escala de Daniels, signo de Laségue positivo en el miembro pélvico derecho, pulsos existentes, llenado capilar inmediato, el resto sin daño aparente. Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: leucocitos 8,600, neutrófilos 3,900, linfocitos 3,900, monocitos 700, eosinófilos 100, basófilos 0, hemoglobina 14.9, hematócrito 46.3, volumen corpuscular medio 88, hemoglobina corpuscular media 32.2, ancho de la distribución eritrocitaria 15.2, plaquetas 209, glucosa 97 mg/dL, urea 14, creatinina 0.7, ácido úrico 7.5, colesterol 187, triglicéridos 126, AST 33, ALT 62, fosfatasa alcalina 96, deshidrogenasa láctica 181, bilirrubina total 0.4, bilirrubina directa 0.2, bilirrubina indirecta 0.2, proteínas totales 8.6, albúmina 3.6, globulinas 5.1, factor reumatoide menor de 10, hierro 68, captación de hierro 302, porcentaje de saturación de hierro 21%, sodio 137, potasio 4.1, cloro 109, calcio 9.3, fósforo 3.7, magnesio 2.0. Debido a que las proteínas totales y la globulina estaban ligeramente elevadas, se solicitaron estudios complementarios: IgG 2,675 (700-1,600) ++, IgA 256 (70-400), proteína de Bence-Jones negativa, beta 2 microglobulina 3,060 (700-3,400).

Se realizó ultrasonido abdomino-pélvico para descartar hepatoesplenomegalia, que reportó: hígado con datos sugerentes de infiltración grasa, esteatosis hepática moderada, vesícula biliar con lito de 0.8 cm, colelitiasis, ambos riñones y el bazo sin alteraciones, páncreas no visible por grasa abundante en el área, próstata de tamaño adecuado, vejiga con vaciamiento total posmicción, vesículas seminales ecográficas sin alteraciones.

Además, se solicitaron radiografías de tórax (Figura 1), de húmero, cúbito y radio (Figura 2), de



**Figura 1.** Radiografía de tórax que únicamente muestra cardiomegalia grado 1.



**Figura 2.** Radiografía del húmero, cúbito y radio, normal.

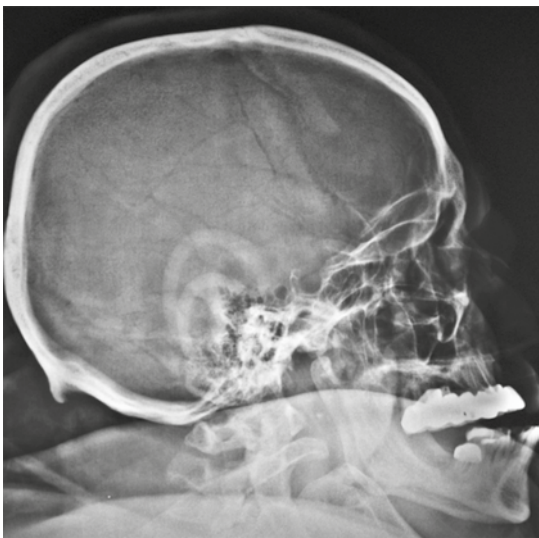
pelvis (Figura 3) y de cráneo (Figura 4). Todas se reportaron normales, sin lesiones líticas evidentes o con alguna otra alteración osteoarticular.

Cadenas libres kappa-lambda en suero: cadena libre kappa ligera: 35.4 (3.3-19.4) mg/dL ++++. Cadena ligera lambda libre: 1.8 (0.25-1.6) ++++. Proteínas totales en suero 8.4 g/dL (6-8), lo que sugería una gammapatía monoclonal.

Electroforesis de proteínas: albúmina 3.6, alfa 1 globulina 0.3 (0.1-0.3), alfa 2 globulina 1.0



**Figura 3.** Radiografía de la pelvis sin alteraciones evidentes.



**Figura 4.** Radiografía de cráneo, sin evidencia de lesiones líticas.

(0.5-1), beta globulina 1.2 (0.6-1.6) g/dL, gammaglobulina 2.3 (0.6-1.5) g/dL. Kappa-lambda cadenas ligeras: kappa 804 (74-295), lambda 192 (32-156), relación kappa-lambda 4.2 (1.3-2.5).

La inmunofijación reveló dos concentraciones que migraban a la región gamma, de tipo IgG

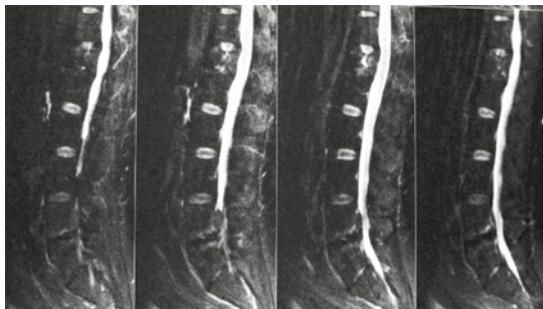
kappa proteínas monoclonales. Se realizó aspirado de médula ósea con resultado de 8% de células plasmáticas. Al persistir con los síntomas y debido al conocimiento de la relación que existe entre las gammopatías monoclonales y las neuropatías periféricas, se realizó estudio electrofisiológico (electromiografía y potenciales evocados), que concluyó: polineuropatía motora, predominio de mononeuropatía del peroné derecho con desmielinización segmentaria distal, con cambios mayormente axonales en todos los trayectos, pero especialmente proximales; no obstante, proporcional y relativamente simétrica entre las tibiales de cada lado.

Debido a los resultados de la electromiografía y los potenciales evocados, se solicitó resonancia magnética de columna, que demostró aplastamiento de L1 con retrolistesis de la misma (Figuras 5 a 7). La tomografía por emisión de positrones-tomografía computada no mostró evidencia de actividad metabólica tumoral.

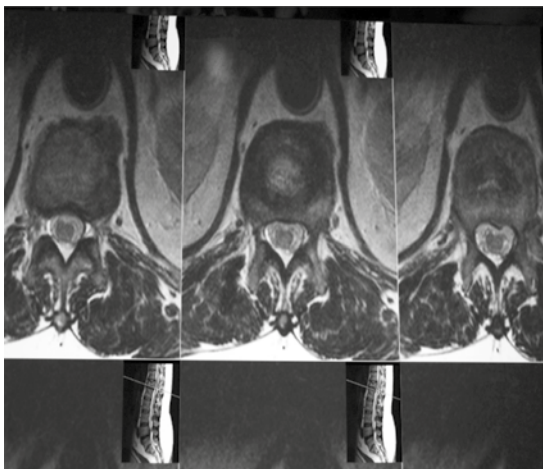


**Figura 5.** Corte sagital de resonancia magnética de la columna vertebral con aplastamiento y retrolistesis de L1.

## Thioctacid®



**Figura 6.** Corte sagital de resonancia magnética de la columna vertebral, en donde se aprecia aplastamiento de L1, sin daño de las raíces nerviosas.



**Figura 7.** Corte axial de resonancia magnética de la columna vertebral, en la zona de L1, sin lesión ósea evidente.

### DISCUSIÓN

Las gammopatías monoclonales constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación estable o progresiva de células plasmáticas, que producen inmunoglobulinas (Ig) iguales entre sí, que reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M.<sup>1</sup>

La existencia de un componente proteico monoclonal en el suero constituye un hallazgo relativamente frecuente en personas de edad avanzada. En pacientes mayores de 70 años, la prevalencia de esta alteración alcanza 3% cuando se usa un método convencional de electroforesis; mientras que con técnicas de electroforesis de alta resolución sobre gel de agarosa, la prevalencia llega a ser de 10% en sujetos mayores de 60 años.<sup>1</sup>

La prevalencia de gammopatía monoclonal de significado incierto en población general es relativamente alta y existe relación en los aumentos de gammopatía monoclonal de significado incierto y edad avanzada. Los hombres padecen con mayor frecuencia gammopatía monoclonal de significado incierto que las mujeres.<sup>2</sup> La influencia de predisposición genética es apoyada principalmente por los hallazgos de que la incidencia de la gammopatía monoclonal de significado incierto varía según el origen étnico y que una pequeña parte de los casos son familiares.<sup>3</sup> La exposición a radiación, benceno y otros disolventes orgánicos, herbicidas e insecticidas también puede jugar un papel relevante; sin embargo, el número de casos reportados de cada uno de estos factores de riesgo es pequeño.<sup>3</sup>

Las anomalías citogenéticas primarias parecen tener un papel importante en la evolución de gammopatía monoclonal de significado incierto.<sup>4</sup> La mayor parte, si no es que todos los casos de esta enfermedad y mieloma múltiple, tienen anomalías cromosómicas que pueden detectarse por hibridación *in situ* fluorescente, cariotipo espectral multicolor, hibridación genómica comparativa o perfiles de expresión génica.<sup>5,6</sup>

El porcentaje de casos que demuestra cada anomalía varía según el método de detección utilizado y estadio de la enfermedad. La mayor parte de los casos de gammopatía monoclonal de significado incierto parecen iniciar en conjunción



## MEDA

con cualquiera de los eventos de translocación que involucran la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) locus (aproximadamente 40%), con la inestabilidad genética que se manifiesta por las trisomías (aproximadamente 40%) o con ambos: translocaciones y trisomías (10%).<sup>7</sup>

Entre las translocaciones de inmunoglobulinas de cadenas pesadas, la respuesta inmunitaria primaria da lugar a la formación de anticuerpos IgM dirigidos al antígeno ofensor. Cuando se expone al mismo antígeno de nuevo, puede haber un “cambio de clase”, que se produce cuando los genes que codifican para la parte variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) cambian del gen que codifica para la región constante de IgM, para moverse al lado del gen que codifica para la región constante de IgG (o IgA).<sup>8</sup> Esto se denomina “interruptor de recombinación” o “cambio de clase”; como resultado se obtiene un anticuerpo hecho por los cambios en las células de plasma de tipo IgM a IgG o IgA (respuesta inmunitaria secundaria). Aproximadamente la mitad de los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto son causados por eventos de translocación (errores) que se producen en el momento del interruptor de recombinación de inmunoglobulinas.<sup>9</sup>

Estas translocaciones afectan el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) en el cromosoma 14q32 y dan como resultado la yuxtaposición de un oncogén junto al locus IgH; esto resulta en la expresión aberrante del oncogén afectado y se piensa que es un paso crítico en la evolución de la gammapatía monoclonal de significado incierto. Los casos que incluyen estos reordenamientos se denominan IgH translocación gammapatía monoclonal de significado incierto o gammapatía monoclonal de significado incierto no hiperdiploide. Las translocaciones más frecuentes se comunican en el Cuadro 1.<sup>10</sup>

Los productos de esta translocación actúan a continuación como factores de transcrip-

ción, receptores de factores de crecimiento y mediadores del ciclo celular para promover el crecimiento y la replicación. Este proceso establece el clon gammapatía monoclonal de significado incierto.<sup>10</sup>

El porcentaje de casos que muestran translocaciones IgH aumenta a medida que la enfermedad progresa de gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple. Las translocaciones IgH están en casi 50% de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto o mieloma múltiple, en 55 a 73% de los sujetos con mieloma múltiple, 85% de las leucemias de células plasmáticas y más de 90% de las líneas celulares *in vitro* del mieloma humano. Esto puede reflejar el hecho de que ciertos tipos de translocaciones de gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple (por ejemplo, t(14; 16), t(14; 20) pueden ser más agresivos que el tipo hiperdiploide de gammapatía monoclonal de significado incierto.<sup>11</sup> La mayor parte de los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto que no tienen los desplazamientos que afectan la IgH demuestran inestabilidad genética, que se manifiesta por la existencia de las trisomías. Este subconjunto de gammapatía monoclonal de significado incierto se conoce como IgH GMSI no translocado o gammapatía monoclonal de significado incierto hiperdiploide. El término hiperploide se refiere a la ganancia de numerosos cromosomas (trisomías) en la población celular clonal. La hiperploide en el mieloma múltiple implica típicamente uno o más cromosomas numerados impares, con excepción de los cromosomas 1, 13, y 21. La hiperploide puede dar lugar a la sobreexpresión de genes localizados en los cromosomas afectados. Estos genes pueden promover el crecimiento y la replicación que lleva al clon GMSI.<sup>12</sup>

En la respuesta aberrante a la estimulación antigénica, los sucesos que generan las anomalías citogenéticas no se conocen, pero se considera que el detonante de estos cambios



## Thioctacid®

**Cuadro 1.** Anormalidades citogenéticas asociadas con gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI)

Anormalidades citogenéticas	Porcentaje aproximado de GMSI	Genes desreguladores por cambios citogenéticos
Translocaciones IgH primarias que implican cromosoma 14q32 (gammapatía monoclonal de significado incierto no hiperdiploide)		
t(11;14)(q13;q32)	25	CCND1 (cyclin D1)
t(4;14)(p16;q32)	15	FGFR-3 y MMSET
t(14;16)(q32;q23)	5	C-MAF
t(6;14)(p21;q32)	3	CCND3 (cyclin D3)
t(14;20)(q32;q11)	2	MAFB
Hiperdiploidía (gammapatía monoclonal de significado incierto hiperdiploide)	45	Múltiples genes desregulados debido a trisomías recurrentes que implican cromosomas impares, con excepción de los cromosomas 1, 13 y 21
Desconocido	Menor de 5	Ni translocación IgH ni hiperdiploidía

está relacionado con la estimulación antigénica. La razón por la que un estímulo antigénico produce la señal anormal, proliferativa de células plasmáticas, no es clara; sin embargo, el aumento en la tasa de proliferación de estas células plasmáticas incrementa el riesgo de daño cromosómico, que evade los mecanismos de reparación estándar.<sup>13</sup> Entonces, se cree que los cambios cromosómicos resultantes conducen a la creación de un clon de células plasmáticas, responsable de la sobreproducción de un solo tipo de inmunoglobulina. Esta inmunoglobulina monoclonal detecta e identifica a la gammapatía monoclonal de significado incierto como una entidad. Los posibles mecanismos de esta respuesta mejorada a la infección-exposición incluyen la expresión anormal de los receptores tipo Toll y la sobreexpresión de IL-6 receptores en las células plasmáticas; los receptores tipo Toll son moléculas de la superficie celular que detectan y responden a la infección microbiana; son un componente de muestra no específica o de defensa inmunitaria “innata” y actúan como receptores que reconocen patrones moleculares en los antígenos.<sup>14</sup> Los ligandos para estos receptores son componentes de microbios patógenos y a menudo se llaman patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs). Los estudios *in vitro* muestran que las líneas celulares del mieloma humano y las células de

mieloma primarias expresan una amplia gama de receptores tipo Toll. Los ligandos de receptores tipo Toll específicos causan proliferación y aumento de células de mieloma, supervivencia y resistencia a la apoptosis inducida por dexametasona.<sup>15</sup>

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina que estimula el crecimiento y la supervivencia de ambas células plasmáticas normales y anormales. IL-6 parece ser necesaria para la supervivencia de las células de mieloma. Cuando se comparan con las células plasmáticas normales, las células plasmáticas en la gammapatía monoclonal de significado incierto demuestran la sobreexpresión del receptor alfa-cadena de IL-6 (CD126). Estudios *in vitro* demostraron que la inhibición de IL-6 detiene la proliferación de líneas celulares de mieloma.<sup>15</sup> La IL-6 *in vivo* es producida por el microambiente de la médula ósea y actúa de manera paracrina para estimular las células plasmáticas. La adhesión de las células plasmáticas al estroma de la médula ósea también parece desencadenar la secreción de IL-6. La secuencia de eventos asociados con la sobreexpresión de esta interleucina aún no está clara. La estimulación de la IL-6 a las células del plasma da como resultado la regulación al alza de Bcl-xL y MCL-1, factores que mejoran la supervivencia de las células del plasma.

## MEDA

Otras vías que pueden estar implicadas en la estimulación de células plasmáticas mediante IL-6 incluyen: JAK/STAT, ras/MAP quinasa y JNK/SAPK. En el grupo de gammapatías monoclonales, la de significado incierto es la más común y se define por la existencia de un componente monoclonal IgG, IgA o IgM en suero, menor a 3 g/dL, ausencia o pequeñas cantidades de cadenas livianas monoclonales libres en orina (proteinuria inferior a 1 g/24 horas), ausencia de lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal secundaria al componente monoclonal<sup>16,17</sup> y, si se analizara, la médula ósea con menos del 10% de infiltración por células plasmáticas.<sup>16</sup> El término gammapatía monoclonal de significado incierto se introdujo a finales del decenio de 1970 por Kyle para indicar la existencia de una proteína monoclonal en sujetos sin evidencia de mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis u otro trastorno linfoproliferativo relacionado con las células plasmáticas.<sup>17</sup> El mieloma indolente lo describieron Kyle y Greipp en 1980, quienes estudiaron a pacientes con más de 10% de células plasmáticas en la médula ósea y en suero, con existencia de proteína M mayor de 3 g/dL y que tenían un curso asintomático de la enfermedad; sin embargo, sin requerir tratamiento durante cinco años después del diagnóstico.<sup>17</sup>

En el mismo año, Alexania acuñó el término mieloma indolente para describir a los pacientes con más de 15% de células plasmáticas en la médula ósea y menos de tres lesiones líticas, concentraciones mínimas de proteínas monoclonales, en función del tipo de inmunoglobulina: 25 g/L para la inmunoglobulina G y 10 g/L para la inmunoglobulina A, con un tiempo para progresión mayor a dos años.<sup>17</sup>

La definición actual de mieloma asintomático lo determinó el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (IMWG), cuando en 2003 se llegó al consenso de más de 10% de células plas-

máticas en la médula ósea o más de 3 g/dL de proteína M en suero, sin tener daño orgánico. El principal objetivo era utilizar pruebas sencillas para identificar a los pacientes que no ameritan tratamiento y en los que el riesgo del tratamiento supera los beneficios.<sup>17</sup>

En el Cuadro 2 se mencionan los criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, mieloma asintomático, macroglobulinemia de Waldenström y amiloidosis primaria. En el Cuadro 3 se describen las definiciones de gammapatía monoclonal en cuanto a la progresión de esta enfermedad hacia la malignidad. Se describe como gammapatía con riesgo bajo de premalignidad, alto riesgo de premalignidad y malignidad establecida.

Muchos años de observación de esta enfermedad generaron la hipótesis de que podría haber dos tipos de gammapatía monoclonal de significado incierto: una con un patrón evolutivo y otra con patrón estable, independientemente de los factores pronóstico iniciales. De esta manera, la gammapatía monoclonal de significado incierto evolutiva podría considerarse los estadios iniciales de un mieloma múltiple u otra enfermedad linfoproliferativa y la de patrón estable, una verdadera gammapatía monoclonal benigna y estable, que para su transformación neoplásica necesitaría un segundo evento desencadenante. Para determinar esto sería interesante el estudio de la expresión génica de estos subtipos de gammapatía y observar si existe alguna diferencia entre ambos.

### Asociaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas de las gammapatías monoclonales son poco frecuentes, pero muy variadas. La neuropatía periférica no es infrecuente: cerca de 10% de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto la padecen y puede estar asociada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína



## Thioctacid®

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple y otros

Variable	GMSI	Mieloma múltiple asintomático	Mieloma múltiple	Macroglobulinemia de Waldenström	Amiloidosis primaria
Células plasmáticas de médula ósea (%)	< 10	≥ 10	≥ 10	> 10	< 10
Proteínas monoclonales (g/dL)	y < 3	y o ambas ≥ 3	y o ambas ≥ 3	y > 3	y < 3
Manifestaciones clínicas	Ausentes	Ausentes	Existentes	Existentes	Existentes

asociada con la mielina. La neuropatía periférica es la única complicación neurológica clínicamente significativa de la gammapatía monoclonal de significado incierto. La mayor parte es IgG; sin embargo, la gammapatía IgM es la responsable de la mayor parte de los casos de síntomas de neuropatía (típicamente con cadenas alfa). Esto probablemente se debe al hecho de que la IgM es el anticuerpo más susceptible a una reacción cruzada con antígenos neuronales (60%), seguido por IgG (30%) e IgA (10%).

Las manifestaciones neurológicas de las gammapatías monoclonales consisten principalmente en neuropatías periféricas. En la serie de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto, la prevalencia de la neuropatía sintomática es de 8 a 36%. La gammapatía monoclonal IgM es más frecuente (60%) que la IgG o IgA (10%). Por el contrario, la gammapatía monoclonal es principalmente del tipo IgM en 10% de los casos de neuropatías periféricas aisladas.<sup>18</sup> En la gammapatía monoclonal IgM se observó neuropatía sintomática incluso en 50% de los pacientes.

Las neuropatías periféricas suelen ser simétricas y predominantemente distales. En al menos dos tercios de los casos, la neuropatía está vinculada con la actividad de anticuerpos IgM contra los antígenos neuronales (por lo general, glicoproteína asociada con la mielina, sulfátidos

o gangliósidos).<sup>18</sup> En el Cuadro 4 se resume la relación entre las alteraciones de células plasmáticas y neuropatía periférica.

### *Neuropatías asociadas con la actividad antiglicoproteína asociada con la mielina*

La actividad antiglicoproteína asociada con la mielina se reporta en casi 50% de las neuropatías asociadas con gammapatía monoclonal IgM<sup>13</sup> y casi 80% de los casos se trata de gammapatía monoclonal de significado incierto. La neuropatía es distal, simétrica y con sensibilidad alterada, acompañada de temblor de las extremidades superiores; la progresión es gradual. Los estudios electrofisiológicos muestran neuropatía desmielinizante. La biopsia de nervio muestra desmielinización segmentaria con vainas de mielina anormalmente espaciadas.

### *Neuropatías asociadas con actividad antisulfátido*

La actividad antisulfátido de IgM se asocia con neuropatías axonales (principalmente sensoriales) y neuropatías desmielinizantes sensorio-motoras.<sup>18</sup>

### *Neuropatías asociadas con actividad antigangliósido (síndrome CANOMAD)*

La gammapatía monoclonal IgM puede tener actividad de anticuerpos contra gangliósidos



**Cuadro 3.** Definiciones de las gammopatías monoclonales: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y trastornos relacionados (Continúa en la siguiente página)

Tipo de gammapatía monoclonal	Premalignidad con riesgo bajo de progresión (1-2% por año)	Premalignidad con riesgo alto de progresión (10% anual)	Maligno
Gammopatías monoclonales IGG e IGA (no IGM)	IgM no GMSI  Deben cumplirse los tres criterios:  -Proteína monoclonal en suero menor de 3 g/dL  -Células plasmáticas clonales de la médula ósea menores de 10%	Mieloma múltiple latente  Ambos criterios deben cumplirse:  -Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA) mayor o igual a 3 g y células plasmáticas en la médula ósea, o ambas, mayores o iguales a 10%  -Ausencia de daño de órgano, como lesiones óseas líticas, anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal que pueden atribuirse a células plasmáticas de algún trastorno proliferativo	Mieloma múltiple  Los tres criterios deben cumplirse, excepto como se indica:  -Células clonales plasmáticas en la médula ósea mayores o iguales a 10%  -Presencia en suero o proteína monoclonal urinaria (excepto en pacientes con mieloma múltiple no secretor)  -Evidencia de daño de órgano que puede atribuirse a un trastorno subyacente proliferativo de células plasmáticas, específicamente:  -Hipercalcemia: calcio sérico mayor de 11.5 mg/dL Insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 2 mg/dL o aclaramiento estimado menor de 40 mL/min  -Anemia: normocítica, normocrómica, con un valor de hemoglobina menor de 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o con un valor de hemoglobina menor de 10 g/dL  -Lesiones óseas: las lesiones líticas u osteopenia severa se atribuyeron a un trastorno proliferativo celular o a fracturas patológicas  Cadena ligera en mieloma múltiple
Gammopatías monoclonales de cadenas ligeras	GMSI-cadena ligera  Todos los criterios deben cumplirse:  -Relación de cadena ligera libre anormal (menor de 0.26 o mayor de 1.65)	Proteinuria idiopática de Bence-Jones  Todos los criterios deben cumplirse:  -Proteína monoclonal urinaria en proteínas en la orina	



# Thioctacid®

**Cuadro 3.** Definiciones de las gammapatías monoclonales; gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y trastornos relacionados (Continúa en la siguiente página)

Tipo de gammapatía monoclonal	Premalignidad con riesgo bajo de progresión (1-2% por año)	Premalignidad con riesgo alto de la progresión (10% anual)	Maligno
Gammapatía mono-clonal IgM	<p>-Aumento de la concentración adecuada de involucrados de la cadena ligera (aumento de cadena ligera libre kappa en pacientes con relación de más de 1.65 y el aumento de lambda de cadena ligera en pacientes con relación de menos de 0.26)</p> <p>-Ninguna expresión de inmunoglobulina de cadena pesada de inmunofijación</p> <p>-Células plasmáticas clonales de la médula ósea menores a 10%</p> <p>Ausencia de daño de órgano, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas</p>	<p>-Electroforesis mayor o igual a 500 mg por 24 horas y células clonales plasmáticas de la médula ósea mayores o iguales a 10%</p> <p>-Ninguna expresión de inmunoglobulina de cadena pesada de inmunofijación</p> <p>-Ausencia de daño de órgano, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas que pueden atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas</p>	<p>Macroglobulinemia de Waldenström</p> <p>Todos los criterios deben cumplirse:</p> <p>-Gammapatía monoclonal IgM (independientemente del tamaño de la proteína M), mayor o igual a 10% de la infiltración linfoplasmaática de la médula ósea (generalmente intertrabecular) por linfocitos pequeños que exhiben diferenciación celular plasmática y un inmunofenotipo típico (por ejemplo, IgM+ superficie, CD5+/CD10, CD19+, CD20+, CD23) que excluye satisfactoriamente otros trastornos linfoproliferativos, incluyendo leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto</p>
Gammapatía mono-clonal IgM GMSI	<p>Los tres criterios deben cumplirse:</p> <p>-Proteína monoclonal en suero menor de 3 g/dL</p>	<p>Macroglobulinemia de Waldenström asintomática</p> <p>Ambos criterios deben cumplirse:</p> <p>-Proteína monoclonal IgM sérica mayor o igual a 3 g/dL e infiltración linfoplasmaática de la médula ósea mayor o igual a 10%</p>	<p>Macroglobulinemia de Waldenström</p> <p>Todos los criterios deben cumplirse:</p> <p>-Sin evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia que puede atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente</p>
Gammapatía mono-clonal IgM	<p>-Linfoplasmocitarios de células clonales de la médula ósea menores de 10%</p>	<p>-Sin evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia que puede atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente</p>	<p>-Evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o que puede atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente IgM de mieloma</p>



**Cuadro 3.** Definiciones de las gammopatías monoclonales: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y trastornos relacionados (Continuación)

Tipo de gammapatía monoclonal	Premalignidad con riesgo bajo de progresión (1-2% por año)	Premalignidad con riesgo alto de progresión (10% anual)	Maligno
	-Ausencia de daño de órgano, como anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o que puede atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente	Todos los criterios deben cumplirse:	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Trastorno proliferativo monoclonal sintomático de las células plasmáticas, caracterizado por un suero de proteína monoclonal IgM, independiente de su tamaño</li> <li>-La existencia de 10% de células plasmáticas en la biopsia de médula ósea</li> <li>-Existencia de lesiones óseas líticas relacionadas con enfermedad de células plasmáticas subyacente y la traslocación (11;14), o ambas, en la fluorescencia de hibridación <i>in situ</i></li> </ul>

**Cuadro 4.** Alteraciones de células plasmáticas y neuropatía periférica

Neuropatía periférica	Enfermedades asociadas	IG	Incidencia de neuropatía periférica	Síntomas	Tratamiento
Neuropatía desmielinizante sensitiva mayor que la motora	GMSI anti-GAM positivos	IgM	37% GMSI	Marcha atáxica progresiva lenta, temblor, deformidad en las articulaciones, Romberg positivo en hombres mayores de 50 años, curso favorable	Conservador, vigilancia; en casos severos se sugiere esteroides, plasmaféresis, quimioterapia, Ig, rituximab
	MW anti-GAM positivos GMSI anti-GAM negativos	IgG, IgA	5% WM	Crónico, simétrico, progresivo, sensibilidad distal o sensitiva motora	Conservador
	MW anti-GAM negativos	IgM		CIDP similar	Tratar la enfermedad de base

MM: mieloma múltiple; MW: macroglobulinemia de Waldenström; CIDP: polineuropatía desmielinizante crónica periférica; GAM: glicoproteína asociada con la mielina; Ig: inmunoglobulina.



## Thioctacid®

(GQ1b, GD1b, GT1b, GD3 y GD2). En estos casos, la neuropatía es sensorial, con ataxia, y puede o no haber afección motora, así como oftalmoplejía recurrente y actividad de la inmunoglobulina monoclonal dirigida contra el antígeno Pr2 de la membrana del eritrocito (crioaglutininas). Para este síndrome se propuso el acrónimo CANOMAD, por las siglas en inglés de Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM Monoclonal protein, cold Agglutinins, and Disialosyl Antibodies; en español: neuropatía crónica atáxica con oftalmoplejía, proteína M, crioaglutininas y anticuerpos antidisialosil.<sup>18</sup>

### *Neuropatías sin actividad de anticuerpos*

Éstas representan aproximadamente un tercio de las neuropatías asociadas con gammapatía monoclonal de IgM. En esta configuración, la gammapatía monoclonal de IgM está vinculada con la enfermedad de Waldenström o linfoma en dos tercios del total de casos y otros mecanismos pueden estar implicados, como vasculitis, crioglobulinas, hiperviscosidad, amiloidosis, etcétera. Las manifestaciones clínicas tienden a consistir en mononeuritis o multineuritis, en lugar de polineuropatía.

### *Neuropatías y gammapatías monoclonales IgG*

La relación entre neuropatías y gammapatías monoclonales por IgG es mucho menos evidente que con IgM. La actividad de anticuerpos contra las glicoproteínas del nervio se demuestra con poca frecuencia en la práctica; por tanto, no es necesario buscar esta actividad en un paciente con IgG.

### *Neuropatía relacionada con gammapatía monoclonal*

La mayoría de los casos de neuropatía por gammapatía monoclonal de significado incierto

se deben a gammapatía monoclonal por IgG. La prevalencia de la neuropatía sintomática es de aproximadamente 3%. La mitad de los pacientes tienen síntomas de neuropatía desmielinizante crónica, muy similares a los de la polineuritis inflamatoria crónica. Es determinante buscar un plasmocitoma óseo solitario, debido a las implicaciones terapéuticas; algunos casos están relacionados con el mieloma múltiple.

El aspecto más típico es el de una neuropatía secundaria a mieloma en forma de osteocondensación; en esta forma poco frecuente de mieloma, la neuropatía aparece en incluso 50% de los casos y a menudo es la primera manifestación. Estos pacientes tienen una evolución rápida inicial de neuropatía sensorial, con la participación axonal que conduce a déficit motor severo.

### *Neuropatías y gammapatías monoclonales IgA*

Es una afección poco frecuente y su vínculo no está establecido de manera formal. Independientemente del tipo de gammapatía monoclonal, la gammapatía monoclonal de significado incierto asociada con una neuropatía periférica parece llevar a mayor riesgo de transformación maligna que en la población general con gammapatía monoclonal de significado incierto. En una serie de 176 pacientes, la tasa anual de transformaciones malignas fue de 3%, en comparación con 1% en la población general.<sup>18</sup>

### **Diagnóstico**

La gammapatía monoclonal de significado incierto se detecta, por lo general, después de un análisis de sangre de rutina, al revelar una concentración elevada de las proteínas totales (y la electroforesis de proteínas del suero de seguimiento muestra un pico monoclonal). Esta gammapatía por lo regular es un hallazgo



## MEDA

incidental, porque los pacientes suelen ser asintomáticos. El examen físico es normal cuando una gammapatía monoclonal se debe a gammapatía monoclonal de significado incierto. La palidez, dolor de huesos o masas de tejidos blandos sugieren mieloma; mientras que la hepatoesplenomegalia, la púrpura y el edema son característicos de la macroglobulinemia de Waldenström o amiloidosis.<sup>19</sup> Se recomienda solicitar los estudios mencionados en el Cuadro 5 para los pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal de significado incierto.

La electroforesis de proteínas es el método preferido para la detección de una proteína monoclonal. La inmunofijación distinguirá la clase de inmunoglobulina y tipo de cadena ligera en cuestión. Utilizar la densitometría para la medición de la proteína monoclonal en suero, mediante electroforesis, es más fiable y menos costoso. Los pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras por lo regular tienen una concentración sérica de proteínas monoclonales muy baja; sin embargo, la excreción de la cadena ligera en orina suele superar 1 g en 24 horas. La medición de  $\beta$ 2-microglobulina, sugerido anteriormente como parte de la evaluación basal y el seguimiento, no demostró ser predictiva de la transformación maligna. El aspirado de médula

ósea y la biopsia de hueso generalmente se realizan para descartar el diagnóstico de mieloma múltiple. La concentración de proteína monoclonal menor de 3 g/dL, la ausencia de una cantidad sustancial de cadenas ligeras en orina y un aspirado de médula ósea con células plasmáticas menor de 10% (en ausencia de lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal) son criterios consistentes para pensar en el diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto.<sup>20</sup>

Pocos estudios describen las anomalías cromosómicas encontradas en las enfermedades precursoras del mieloma múltiple. La escasez de células plasmáticas en la médula ósea de estos pacientes, junto con la baja capacidad proliferativa de estas células, son una barrera para el establecimiento de un cariotipo.

El análisis de hibridación fluorescente *in situ* podría ser una alternativa en el estudio de los antecedentes genéticos de discrasias de células plasmáticas. Se estudiaron cambios citogenéticos, como supresión, delección de p53, translocación del locus de la cadena pesada y ploidía, en todos los grupos de discrasias de células plasmáticas. La mayoría de los pacientes tenían al menos una alteración cromosómica para la región estudiada (89% en gammapatía monoclonal de significado incierto, 98% en mieloma múltiple asintomático y 99% en mieloma múltiple). La incidencia de la delección 16q23 y TP53 también aumentó de manera progresiva y significativa de gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple. Una nueva disposición que involucra el locus de la cadena pesada se detectó con frecuencias similares para: t (6; 14), t (11; 14) y t (14; 16), t (4; 14), mismas que eran poco frecuentes en la gammapatía monoclonal de significado incierto, pero mostraron la misma incidencia en mieloma múltiple asintomático y en mieloma múltiple. Estos resultados ponen

**Cuadro 5.** Estudios requeridos por sospecha de gammapatía monoclonal de significado incierto

Historia clínica completa y examen físico
Concentración de hemoglobina
Calcio sérico y creatinina sérica
Estudios de proteínas como: concentración total de proteínas y electroforesis de proteínas séricas (pico monoclonal de proteínas séricas)
Proteínas de 24 horas y electroforesis urinaria (pico monoclonal urinario)
Inmunofijación sérica y urinaria (tipo de pico monoclonal)
Determinación de cadenas ligeras, con radio (kappa y lambda)
Aspirado de médula ósea
Serie ósea



## Thioctacid®

de manifiesto que ninguna de las aberraciones cromosómicas son exclusivas de un solo grupo de diagnóstico, sino que son consistentes en muchos eventos oncogénicos de superposición de gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple.<sup>20</sup> Otros factores que son estudiados son la angiogénesis medular, mutaciones del oncogén N-Ras y K-Ras y el porcentaje de células plasmáticas circulantes; sin embargo, su valor pronóstico y utilidad clínica aún no están claramente establecidos. Se recomienda el control de estos pacientes con proteinograma electroforético cada seis meses y si permanecen estables, pueden controlarse cada dos a tres años, si no aparecen síntomas sugerentes de malignización. Los pacientes con riesgo intermedio o alto deben tener un seguimiento cada seis meses y luego cada año, de por vida.<sup>20</sup>

### Clasificación de riesgo

La progresión de gammapatía monoclonal de significado incierto a un trastorno proliferativo de células plasmáticas sintomático o trastorno linfoproliferativo es de 1% por año. Ningún factor puede diferenciar si un paciente con gammapatía monoclonal de significado incierto tendrá un curso clínico benigno, maligno o linfoproliferativo. Numerosos estudios investigaron los posibles predictores de progresión de la enfermedad. De éstos, tres factores de riesgo se combinaron para crear un modelo de estratificación de riesgos, que es útil para predecir el riesgo de progresión de la gammapatía monoclonal de significado incierto (no-IgM e IgM) a mieloma múltiple o una enfermedad maligna relacionada<sup>19</sup> (Cuadro 6).

### Tratamiento

En el caso de las gammapatías asintomáticas se recomienda observar y esperar hasta que la enfermedad sea sintomática. Sin embargo, los ensayos clínicos se realizaron en pacientes asin-

tomáticos para retrasar la progresión a alguna enfermedad sintomática. Los medicamentos prescritos en los tratamientos recientes contra mieloma múltiple tienen menos efectos secundarios que las quimioterapias convencionales y pueden tomarse en consideración para retrasar la aparición de una enfermedad sintomática; no obstante, el tratamiento de los trastornos de células plasmáticas asintomáticos podría conducir a la resistencia a los medicamentos o a la selección clonal de una enfermedad más agresiva. Los tratamientos que principalmente se probaron en mieloma incluyen agentes alquilantes como melfalán, fármacos inmunomoduladores como talidomida y, más recientemente, lenalidomida, bisfosfonatos (ácido zoledrónico), pamidronato, antagonista del receptor de la interleucina tipo 1 y curcumina. No se observó ninguna ventaja en la supervivencia global en los pacientes tratados en comparación con los no tratados y, además, diferir el tratamiento resultó ser una alternativa razonable, porque no se encontró ventaja alguna cuando se inició el tratamiento al momento del diagnóstico. Los bisfosfonatos entraron en la práctica clínica como complemento útil para el tratamiento sintomático de mieloma múltiple y en ensayos

### Cuadro 6. Factores de riesgo

El suero de proteína monoclonal menor o igual a 1.5 g/dL	
No-IgG GMSI (es decir, IgA, IgM, IgD, GMSI)	
Relación de cadenas ligeras libres en suero anormal (es decir, la relación de kappa para lambda en cadenas ligeras libres menor de 0.26 o mayor de 1.65)	
El riesgo absoluto de progresión de la enfermedad de más de 20 años para los pacientes con diversas combinaciones de factores de riesgo es:	
Tres factores de riesgo (riesgo alto de GMSI)	-58%
Dos factores de riesgo (riesgo alto-intermedio de GMSI)	-37%
Un factor de riesgo (riesgo intermedio-bajo de GMSI)	-21%
No hay factores de riesgo (riesgo bajo de GMSI)	-5%

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

# MEDA

controlados redujeron los eventos relacionados con el esqueleto. Por tanto, algunos ensayos investigaron sus posibles efectos antitumorales y su capacidad potencial para reducir el recambio óseo en pacientes con mieloma múltiple asintomático. A grandes rasgos, las polineuropatías secundarias a gammapatía monoclonal de significado incierto aparecen de manera insidiosa y progresan lentamente durante meses o años. La forma más común de aparición es distal, simétrica y sensitivo-motora. La forma menos frecuente de aparición es la neuropatía predominantemente sensitiva, que afecta a aproximadamente 20% de los pacientes.<sup>21</sup> Las extremidades inferiores se ven afectadas antes y en mayor medida que las superiores. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o ausentes. Los estudios electrofisiológicos comúnmente muestran evidencia de desmielinización y degeneración axonal. Las biopsias de nervio sural muestran la pérdida de fibras nerviosas de manera segmentaria.<sup>21</sup>

El tratamiento de la enfermedad de células plasmáticas subyacente es, a menudo, ineficaz en el control o alivio de la neuropatía, e incluso, el tratamiento de la malignidad subyacente puede causar o exacerbar la neuropatía. El tratamiento sintomático es necesario, aunque no siempre tiene éxito. El daño al sistema nervioso central es poco frecuente, puede tener distintas causas y síntomas y, por lo general, conlleva un mal pronóstico, con opciones de tratamiento limitadas.

## CONCLUSIÓN

En este trabajo se revisaron los criterios diagnósticos de las alteraciones de las células plasmáticas, con la finalidad de insistir en la posible evolución de la benignidad a la malignidad de estas alteraciones, como es el caso de la progresión de la gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple, amiloidosis primaria u otra discrasia sanguínea, en un porcentaje

pequeño de 1% al año. Durante esta revisión se mencionaron las complicaciones sistémicas más frecuentes, principalmente neurológicas, debido a que en pacientes con cuadros sugerentes de neuropatías, cuya causa es difícil de determinar o incierta, es importante realizar un abordaje diagnóstico extenso. No debemos limitarnos a tratar de encontrar una causa mecánica, que aunque suele ser un hallazgo frecuente, no es la única posibilidad diagnóstica. En el estudio del paciente con datos clínicos de neuropatía, debemos incluir hipótesis metabólicas, degenerativas, secundarias a sobrepeso y obesidad, malformaciones anatómicas y, en este caso, secundarias a proliferación de células plasmáticas. Debido a la alta incidencia y prevalencia de enfermedades linfoproliferativas en el mundo, es nuestro compromiso reconocer enfermedades como la gammapatía monoclonal de significado incierto para proveer una atención médica adecuada a los pacientes, así como un seguimiento estrecho para identificar cualquier indicio de progresión a malignidad. El reconocimiento del trastorno de células plasmáticas subyacente es de gran importancia porque requiere un diagnóstico, vigilancia y tratamiento adecuados, siempre y cuando esté indicado.

## REFERENCIAS

1. De Rivas Otero B, Álvarez Álvarez B. Gammapatía monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso. 2006;32.
2. Kyle RA, Therneau TM. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-1369.
3. Presto DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137:68-97.
4. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:4585-4590.
5. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood* 2002;99:1745-1757.
6. Willis TG, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood* 2000;96:808-822.



## Thioctacid®

7. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-2221.
8. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004;64:1546-1558.
9. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002;100:1417-1424.
10. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001;20:5611-5622.
11. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569-4575.
12. Magrangeas F, Lodé L, Willeme S, et al. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19:191-194.
13. Jago G, Bataille R, Geffroy-Luseau A, et al. Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* 2006;20:1130-1137.
14. Mantovani A, Garlanda C. Inflammation and multiple myeloma: the Toll connection. *Leukemia* 2006; 20:937-938.
15. Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, et al. Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2006;20:1138-1144.
16. Mariel Emilce Alejandre, Federico Sackmann, et al. Gammopatía monoclonal de significado incierto: factores de pronóstico, evolución y riesgo. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2013;47:71-84.
17. Bories C, Jagannath S. Asymptomatic monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* 2014;14:78-86.
18. Decaux O, et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009;20:457-461.
19. Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;355:2765-2770.
20. Rajkumar SV, Lacy MQ. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev* 2007;21:255-265.
21. Sobol U. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014;120:1083-1099.

### 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](http://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.



## Hiperparatiroidismo primario normocalcémico

Jiménez-Sánchez JA<sup>1</sup>, Izaguirre-Gutiérrez VF<sup>1</sup>, Casillas-Becerril MA<sup>2</sup>, Aguirre-Domínguez JA<sup>2</sup>, Cepeda-Jiménez M<sup>2</sup>

### Resumen

Comunicamos el caso de un paciente con debilidad, fatiga y ansiedad; antecedentes de importancia: litiasis renal, que requirió nefrectomía; cursaba además con infecciones recurrentes de las vías urinarias; refirió un cuadro de pancreatitis previa. Acudió al servicio médico por padecer infecciones recurrentes, por lo que se le inició protocolo de estudio para descartar alguna enfermedad de base, como litiasis renal, que padecía el paciente, así como nefrocalcinosis, por lo que le se inició estudio para descartar hiperparatiroidismo primario, aunque no tenía hipercalcemia, y siempre cursó con normocalcemia. Se encontraron valores elevados de la hormona paratiroidea y concentraciones normales de vitamina D; se descartaron otras causas, como hiperparatiroidismo secundario.

**PALABRAS CLAVE:** nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo, normocalcemia.

Italdermol® G



Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):146-151.

## Normocalcemic primary hyperparathyroidism.

Jiménez-Sánchez JA<sup>1</sup>, Izaguirre-Gutiérrez VF<sup>1</sup>, Casillas-Becerril MA<sup>2</sup>, Aguirre-Domínguez JA<sup>2</sup>, Cepeda-Jiménez M<sup>2</sup>

### Abstract

We report the case of a patient with weakness, fatigue, anxiety; a history of kidney stones that required nephrectomy; he also had recurrent urinary tract infections and referred prior pancreatitis. Patient assisted to the medical service for recurrent infections, therefore study protocol began to rule out underlying diseases, being among the most common kidney stones that the patient had and nephrocalcinosis, so study was initiated to rule out primary hyperparathyroidism although hypercalcemia was not found, patient had always a normocalcemic course, finding high levels of parathyroid hormone and normal vitamin D levels, discarding other causes of secondary hyperparathyroidism.

**KEYWORDS:** nephrolithiasis; hyperparathyroidism; normocalcemic

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.  
Hospital Regional Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM).

Recibido: 16 de septiembre 2015

Aceptado: diciembre 2015

### Correspondencia

Dr. José Andrés Jiménez Sánchez  
Paseo del Ferrocarril 88  
54090 Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México  
horus04@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Jiménez-Sánchez JA, Izaguirre-Gutiérrez VF, Casillas-Becerril MA, Aguirre-Domínguez JA, Cepeda-Jiménez M. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):146-151.



## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad, que acudió al servicio de Urgencias del Hospital Regional Tlalnepantla, del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), por tener infección multirresistente de las vías urinarias.

Tenía los siguientes antecedentes de importancia: antecedentes heredofamiliares: padre con diabetes mellitus e hipertensión arterial; madre con diabetes mellitus.

Antecedentes personales patológicos: diabetes mellitus secundaria a pancreatectomía desde hacía ocho años, en tratamiento con insulina lispro-protamina 30-0-20 UI, con regular control glucémico, neuropatía diabética desde hacía cinco años, en tratamiento con carbamacepina. Dislipidemia tratada con atorvastatina 40 mg cada 24 horas, hipertensión arterial sistémica desde hacía un año, tratada con captopril 25 mg cada 24 horas.

Refirió antecedentes de nefrectomía izquierda hacía ocho años, secundaria a litiasis renal. Pancreatitis aguda hacía ocho años, con complicaciones de necrosis, por lo que se le realizó pancreatectomía. Se sometió a litotripsia del riñón derecho dos años antes, aparentemente sin complicaciones. Además, refirió antecedentes de infecciones recurrentes de las vías urinarias desde hacía tres años. Factores alérgicos negados, tabaquismo negado, etilismo positivo desde hacía 20 años, a razón de cada ocho días, sin llegar a la embriaguez.

Inició su padecimiento tres meses previos a su ingreso con astenia, adinamia, síntomas de irritación urinaria y sensación de palpitations, por lo que acudió al servicio de Urgencias de nuestro hospital, donde se le diagnosticó infección de las vías urinarias. Se le dio tratamiento y se solicitó

urocultivo; se le envió a la consulta externa de Medicina Interna para continuar con su valoración. En este servicio se encontró al paciente con hiperglucemia y resultado de urocultivo con más de 100,000 UFC/mL, *E. coli* con sensibilidad única a carbapenémicos.

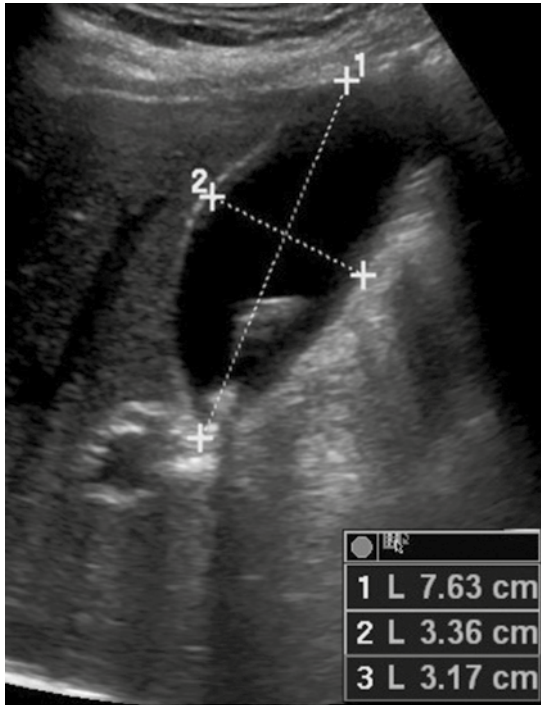
Ingresó a hospitalización a cargo del servicio de Medicina Interna. Durante su estancia se solicitaron y reportaron estudios paraclínicos, con biometría hemática en los límites normales, glucosa 190 mg/dL, cromo 1.0 mg/dL (VN: 0.6-1.2 mg/dL), sodio 136 mEq/L (VN: 135-145 mEq/L), potasio 5.2 mEq/L (VN: 3.5-5.5 mEq/L), calcio total 8.3 mg/dL (VN: 8.5-10.5 mg/dL), fósforo 3.4 mg/dL (VN: 2.5-4.5 mg/dL), fosfatasa alcalina total 113 UI/L (VN: 90-280 UI/L), albúmina 3.6 g/dL (VN: 3.5-4.5 g/dL); en todas las determinaciones el método usado fue fotometría automatizada.

Se le inició tratamiento con antibiótico a base de carbapenémico y se solicitó ultrasonografía hepática y vía biliar, así como radiografía anteroposterior de la región cervical, que reportaron litiasis vesicular sin datos de agudización (Figura 1) y calcificación de las arterias cervicales (Figura 2).

Por el antecedente de infección recurrente de las vías urinarias, se solicitó ultrasonografía renal, en la que se observaron datos de nefrocalcinosis derecha, relación corteza-médula conservada y ausencia quirúrgica del riñón izquierdo. Debido a los hallazgos referidos, se inició protocolo de estudio por litiasis renal; la tomografía axial computada de abdomen valorada por el servicio de Urología evidenció nefrocalcinosis (Figura 3). Al considerar la alteración mineral, se realizó ultrasonografía de la tiroides (Figura 4), que reportó glándula tiroides normal e imagen en el polo superior izquierdo de probable relación con crecimiento de la glándula paratiroides.

Italdermol® G

UROCLASIO® NF



**Figura 1.** Ultrasonografía del hígado y de la vía biliar con hallazgos de litiasis vesicular no agudizada.



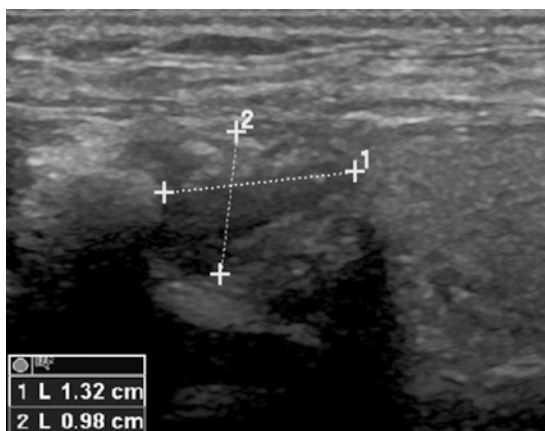
**Figura 2.** Radiografía anteroposterior de cuello, que reportó calcificación de las arterias cervicales.



**Figura 3.** Tomografía axial computada simple de abdomen, en la que se observan datos de nefrocalcinosis derecha y ausencia quirúrgica del riñón derecho.

También se solicitaron pruebas de función de la paratiroides con determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) de 643 pg/mL (VN: 10-65 pg/mL, método de electroquimioluminiscencia), 25-hidroxivitamina D 42 ng/dL (VN: mayor de 30 ng/dL, método de radioinmunoanálisis), calcio iónico 4.9 mg/dL (VN: 4.5-5.2 mg/dL, método de electrodo ión selectivo). Se analizaron electrolitos urinarios, en los que se encontró calciuria en 24 horas de 232 mg (VN: mayor de 300 mg/24 horas, método fotometría automatizada). Se repitieron los estudios y todos estaban en los límites normales, a excepción de PTHi, que continuaba arriba de los límites normales.

Al continuar con el protocolo de estudio se solicitó gammagrama tiroideo, con reporte de la glándula tiroidea en situación habitual, morfología conservada, con adecuada captación del trazador, con biodistribución heterogénea del mismo porque tenía la zona de hipercapta-



**Figura 4.** Ultrasonografía tiroidea, en la que se observa nódulo tiroideo en el lóbulo izquierdo.

ción del trazador en proyección anatómica del polo superior del lóbulo izquierdo. A las cuatro horas se observó lavado parcial del trazador, con retención persistente del mismo en el polo superior izquierdo.

Durante la estancia del paciente en el servicio de Medicina Interna se descartó enfermedad renal, hepática, gastrointestinal con síndrome de malabsorción u otra afección metabólica que pudiera elevar las concentraciones de PTHi, así como la administración previa de diuréticos, por lo que se llegó al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario normocalcémico.

## DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia y la nefrolitiasis ocurre en 4 a 15% de los casos.<sup>1,2</sup> Los pacientes se caracterizan por tener debilidad, fatiga, ansiedad y daño cognitivo cuando las concentraciones de calcio están elevadas.<sup>3</sup> Se ha descrito hiperparatiroidismo primario con normocalcemia en personas a las que se examinó la densidad mineral de hueso.<sup>4</sup> Es una nueva entidad del hiperpa-

radioidismo primario clínicamente clásico;<sup>5</sup> su reconocimiento oficial en el mundo lo anunció recientemente un grupo internacional de trabajo, que detalló su naturaleza y relevancia.<sup>6</sup>

## Epidemiología

No existen datos epidemiológicos concretos del hiperparatiroidismo primario con normocalcemia. Lundgren y colaboradores estudiaron a más de 5,000 mujeres posmenopáusicas de 55 a 75 años, en una encuesta europea; reportaron que 16% tenía una concentración normal de calcio sérico (menor de 9.9 mg/dL) y hormona paratiroidea elevada.<sup>5,7</sup>

## Fisiopatología

En la actualidad aún no se conoce por completo el proceso fisiopatológico, historia natural y cuadro clínico de esta enfermedad; tampoco existe un consenso en cuanto al diagnóstico y tratamiento.<sup>8</sup> Sin embargo, el hiperparatiroidismo primario con normocalcemia se distingue por calcio ionizado normal en el paciente, asociado con concentraciones consistentemente elevadas de la hormona paratiroidea, sin causas obvias secundarias de la elevación de ésta,<sup>9,10</sup> donde el abanico de posibles causas secundarias se dirige a descartar enfermedad renal crónica (con una tasa de filtración glomerular de 60 mL/min/1.72 m<sup>2</sup>), deficiencia de vitamina D (menos de 20-30 ng/mL), medicamentos asociados con incremento de la hormona paratiroidea (hidroclorotiazida y litio) y trastornos gastrointestinales asociados con mala absorción de calcio.<sup>11,12</sup>

Rao y su grupo sugieren que existe un patrón bifásico, en el que primero hay elevación asintomática de la hormona paratiroidea con normocalcemia, con posterior progresión al clásico hiperparatiroidismo primario hipercalcémico. La primera fase se debe a una resistencia del órgano a los efectos de la hor-



**Italdermol® G**

**UROCLASION® NF**

mona paratiroidea. Maruani y colaboradores, después de realizar una carga oral de calcio en sujetos normocalcémicos, mostraron una supresión inadecuada de la hormona paratiroidea. Así, con base en esta premisa, se propone que es un estado previo en la historia natural del hiperparatiroidismo primario.<sup>9,13</sup>

Se ha descrito que el reemplazo de estrógenos en mujeres en la posmenopausia con hiperparatiroidismo primario hipercalcémico disminuye de manera significativa la hipercalcemia y el calcio urinario, por lo que la deficiencia de estrógenos en este grupo de pacientes desenmascara el estado de hipercalcemia. Sin embargo, esto no explica por completo la enfermedad en todos los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico.<sup>14,15</sup>

#### Cuadro clínico

La ausencia de hipercalcemia no presupone que los pacientes estén asintomáticos. Se propone que la incidencia de litiasis podría ser similar a la que se reporta en el hiperparatiroidismo hipercalcémico (20%). En una serie de 34 pacientes con hiperparatiroidismo hipercalcémico, la manifestación clínica más frecuente fue la nefrolitiasis (35% de los casos), 18% tenía hipercalciuria, 18% osteoporosis y 6% condrocalcinosis.<sup>9</sup> En otro grupo de pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico (media de edad: 59 años, 95% mujeres, 16% premenopáusicas), la osteoporosis fue el síntoma más frecuente (59%), 11% tenía fracturas por fragilidad y 14% tenía litiasis renal. Sin embargo, a diferencia del hiperparatiroidismo hipercalcémico, en el que la afectación ósea predominante fue en el radio, en este caso la osteoporosis lumbar (38%) y la femoral (41%) fueron más frecuentes que en el tercio distal del radio (22%).<sup>16</sup>

De manera similar al hiperparatiroidismo hipercalcémico, se encontraron alteraciones

metabólicas frecuentes en el hiperparatiroidismo normocalcémico. Comparados con controles, estos pacientes tienen un índice de masa corporal mayor, así como concentraciones más elevadas de glucosa, colesterol VLDL, colesterol LDL/HDL, triglicéridos y ácido úrico, y concentraciones más bajas de colesterol HDL.<sup>17</sup>

#### Diagnóstico

Se realiza con base en las concentraciones elevadas de la hormona paratiroidea, confirmadas al menos en dos ocasiones, en ausencia de hipercalcemia. Para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con normocalcemia es fundamental descartar las causas de hiperparatiroidismo secundario. De éstas, la deficiencia de vitamina D es la causa más frecuente de hormona paratiroidea elevada y calcio sérico normal. Las concentraciones de 25-OH vitamina D deben ser superiores a 30 ng/mL. Además, existen datos que muestran que éstos son los valores de 25-OH vitamina D que permiten una mineralización adecuada del osteoide. Para ello puede ser necesario administrar vitamina D durante un periodo corto (dos o tres meses) hasta alcanzar la suficiencia de vitamina D. Si la hormona paratiroidea persistiera elevada y el calcio se mantuviera normal, tras descartar todas las posibles causas de hiperparatiroidismo secundario, puede realizarse el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con normocalcemia (Cuadro 1).<sup>9,18</sup>

#### Tratamiento

El hiperparatiroidismo primario con normocalcemia se reconoció en 2009 por el tercer panel de trabajo internacional para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario asintomático.<sup>6</sup> Desde ese entonces, es poco el conocimiento acerca de la enfermedad y no es posible aplicar las guías para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, se sugiere la vigilancia



**Cuadro 1.** Causas de hiperparatiroidismo secundario

Insuficiencia renal
Disminución de la síntesis de calcitriol
Hiperfosfatemia
Ingestión disminuida de calcio
Disminución en la absorción intestinal de calcio
Deficiencia de vitamina D
Cirugía bariátrica
Enfermedad celíaca
Enfermedad pancreática (malabsorción de grasa)
Pérdida renal de calcio
Hipercalciuria idiopática
Diuréticos de asa
Fármacos inhibidores de la resorción ósea
Bisfosfonatos
Denosumab
Síndrome del hueso hambriento

continua de las concentraciones séricas de calcio y de hormona paratiroidea y la densidad mineral ósea. Si el curso de la enfermedad evoluciona con disminución de la densidad mineral ósea, fracturas o litiasis renal, entonces se sugiere un abordaje quirúrgico, incluso en pacientes que tengan concentraciones normales de calcio.<sup>19</sup>

**REFERENCIAS**

1. Marocci C, Cetain F. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011;365:2389-2397.
2. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2377-2385.
3. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:351-365.
4. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-5352.
5. Díaz Soto G, Julián MT, Puig-Domingo M, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones* 2012;11:390-396.
6. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-339.
7. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population based screening 8 years ago. *World J Surg* 2002;26:931-936.
8. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:106-109.
9. Maruani G, Hertig A, Paillard H, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-4648.
10. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-39.
11. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): Institute of Medicine, 2011; National Academies Press (US).
12. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-502.
13. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1294-1298.
14. Gallagher JC, Nordin BE. Treatment with oestrogens of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *Lancet* 1972;1:503-507.
15. Selby PL, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1986;314:1481-1485.
16. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3001-3005.
17. Hagström E, Lundgren E, Rastad J, et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006;155:33-39.
18. Calvi LM, Bushinsky DA. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1257-1260.
19. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-39.



# Mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>2</sup>, Fernández-Tamayo N<sup>3</sup>, Martínez-Maya HJ<sup>4</sup>

## Resumen

La ataxia telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ATM (ataxia telangiectasia mutado, 11q22.3) y se caracteriza por inestabilidad cromosómica con prevalencia de 1/300,000 casos. El hepatocarcinoma de células claras es una variante histológica poco frecuente, con prevalencia de 0.4-37%. Después de una búsqueda exhaustiva de la bibliografía únicamente se encontraron tres casos de ataxia telangiectasia con hepatocarcinoma de células claras, pero en México no se ha informado ningún caso. Se comunica el caso excepcional de una mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico, atendida en un hospital de tercer nivel en Puebla.

**PALABRAS CLAVE:** ataxia telangiectasia, hepatocarcinoma de células claras.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):152-156.

## 23-year-old female patient with ataxia telangiectasia and metastatic clear cell hepatocellular carcinoma.

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>2</sup>, Fernández-Tamayo N<sup>3</sup>, Martínez-Maya HJ<sup>4</sup>

## Abstract

Ataxia telangiectasia (AT) is an autosomal recessive disease (AR), caused by mutations in the gene ATM (ataxia telangiectasia mutated, 11q22.3) and is characterized by chromosomal instability prevalence of 1/300,000 cases. The clear cell hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare histologic variant, with a prevalence of 0.4 to 37%. After an exhaustive search of the literature only 3 cases of HCC AT were found, but no case has been reported in Mexico. Exceptional case of a 23-year-old woman with metastatic HCC and AT is reported in a tertiary hospital in Puebla.

**KEYWORDS:** ataxia telangiectasia; clear cell hepatocellular carcinoma

Italdermol® G



<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna del Hospital de Especialidades 5 de mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>2</sup> Clínica de Hígado. UMAE Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla.

<sup>3</sup> Departamento de Patología, ISSSTEP, Puebla.

<sup>4</sup> Residente de Oncología quirúrgica, IMSS, UMAE núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruíz Cortines, Veracruz.

Recibido: 22 de septiembre 2015

Aceptado: septiembre 2015

## Correspondencia

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar Marcelino  
Departamento de Medicina Interna, ISSSTEP,  
Puebla

Av. Venustiano Carranza 810  
72550 Puebla, México  
samsara20\_12@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Salazar-Marcelino AE, Mendoza-Torres MA, Fernández-Tamayo N, Martínez-Maya HJ. Mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):152-156.



## ANTECEDENTES

La ataxia telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ATM, involucrado en la respuesta celular ante el daño al ADN; se describen más de 500 mutaciones<sup>1</sup> y se distingue por inestabilidad cromosómica,<sup>1,2</sup> inmunodeficiencia celular-humoral<sup>3</sup> y susceptibilidad a cáncer (40% de los casos de tipo linforreticular, epitelial o ambos).<sup>4-6</sup>

Su prevalencia es de 1/400,000 casos.<sup>3</sup> En términos clínicos se manifiesta con marcha atáxica, disartria, retardo mental, apraxia ocular, telangiectasias, inmunodeficiencia, infecciones frecuentes<sup>4,6</sup> y elevación de  $\alpha$ -fetoproteína (más de 95%).

El hepatocarcinoma de células claras es una variante histológica poco frecuente, que se distingue por hepatocitos neoplásicos con citoplasma claro por acumulación de glucógeno o lípidos en su interior.<sup>7</sup> Su prevalencia es de 0.4-37%.<sup>8</sup> Algunos autores consideran diagnóstica la existencia de más de 30% de células claras.<sup>9,10</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 23 años de edad, originaria y residente de Tonalapa, Puebla, soltera, católica, analfabeta por parálisis cerebral infantil. Negó diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Tenía ataxia telangiectasia con las siguientes características: marcha atáxica, disartria, hipomimia facial, neuropatía periférica, telangiectasia ocular bilateral, rompimientos cromosómicos espontáneos, IgG, IgA e IgE bajas. La tomografía axial computada (TAC) de cráneo mostró atrofia cerebelosa no específica y dilatación del IV ventrículo. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquía a los 13 años, menstruaciones irregulares, vida sexual nula.

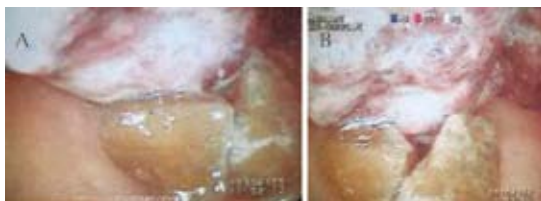
Un mes previo a su ingreso, la paciente inició con evacuaciones disminuidas en consistencia de características melénicas en número de tres por día sin datos de descompensación hemodinámica inicial. Acudió al servicio de urgencias por padecer astenia y adinamia acompañadas de náusea, sin vómito, con exacerbación de los síntomas de tres días de evolución, progresó a discapacidad severa de la clasificación *Disability Rating Scale* (DRS). En esa valoración se encontró con presión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 130 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm, glucosa capilar de 143 mg/dL, temperatura 36.5°C talla 1.20 m, peso 40 kg, uresis 0.3 mL/kg/h, con edad aparente menor a la cronológica, palidez generalizada de tegumentos, en postración, somnolienta, con disartria, conjuntiva pálida, telangiectasia ocular bilateral, mucosa oral deshidratada, *pectus excavatum*, las regiones pulmonares se auscultaron sin agregados, sin integrar síndrome pleuropulmonar agudo en ese momento; ruidos cardiacos rítmicos aumentados en frecuencia, soplo pansistólico en foco aórtico intensidad 6/6, abdomen en batea, peristalsis presente, hepatomegalia 2x2x4 cm, sin esplenomegalia, no se palparon adenomegalias, con extremidades hipotérmicas, hipotróficas, llenado capilar en cuatro segundos, tacto rectal positivo para melena. Exámenes de laboratorio: Hb 3.7 g/dL, Hto 12.4%, CMHC 29.8 g/dL, VCM 77.7 fl, plaquetas 616,000 mm<sup>3</sup>, leucocitos 7,800 mm<sup>3</sup>, neutrófilos 6,600  $\mu$ L, linfocitos 800  $\mu$ L, TP 10.8 seg al 103.3%, INR 0.98, TTP 18.5 seg. Glucosa 108 mg/dL, BUN 9 mg/dL, creatinina 0.4 mg/dL, Na 141 mmol, K 4.2 mmol, Cl 106 mmol, BT 0.6 mg/dL, BD 0.18 mg/dL, ALT 95 UI/L, AST 103 UI/L, FA 453 UI/L, DHL 160 UI/L, albúmina 2.6, panel viral para hepatitis A, B, C negativos, ACE: 0.26 ng/mL, Ca 19-9: 10.71 U/mL, Ca 125: 33.1, Ca 15-3: 8.9, AFP (alfafetoproteína): 16,564 ng/mL. Previa autorización de consentimiento informado, se realizó endoscopia alta temprana, con seda-

**Italdermol® G**

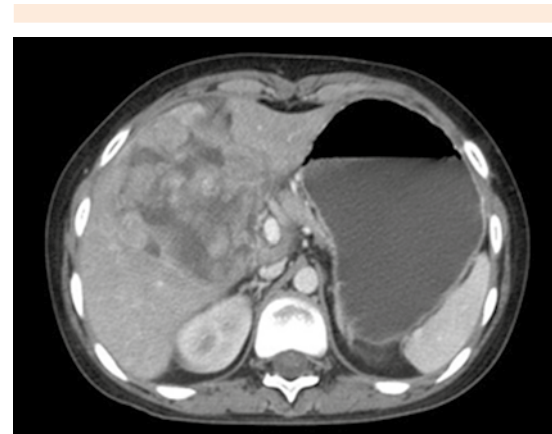
**UROCLASIO®NF**

ción por parte de anestesiología; se observó el estómago de forma y distensibilidad normales, mucosa de cuerpo pálida, el hiato se observó cerrado, en el duodeno en la zona del bulbo se encontró una lesión excreciente, friable, que obstruía la luz duodenal al 100%; no fue posible el paso a la segunda porción (Figura 1), se tomaron las siguientes biopsias:<sup>11,12</sup> de antro gástrico, tumor compatible con carcinoma poco diferenciado, existencia disociada por un lado de glándulas gástricas con foveolas levemente alargadas, infiltrado severo crónico dado por células plasmáticas y linfocitos; además, se observaron fragmentos que mostraban una neoplasia en nidos sólidos, mantos y células aisladas, de tamaño mediano, cúbicas con mitosis atípicas moderadas y núcleos irregulares con nucléolo evidente. Histoquímica: azul alciano, negativo en células neoplásicas, en reacciones de inmunohistoquímica: CD 117 se interpretó negativo, cóctel de citoqueratinas y antígeno de membrana epitelial positivo en células neoplásicas, ACE (antígeno carcinoembrionario) negativo. La biopsia de duodeno reportó carcinoma poco diferenciado, los cortes histológicos examinados mostraron una neoplasia maligna epitelial formada por una proliferación difusa de células pleomórficas que habían perdido su polaridad, mostraban anisonucleosis, hiperromatismo, nucléolo prominente, el tumor estaba extensamente ulcerado. La tomografía axial computada toraco-abdomino-pélvica con

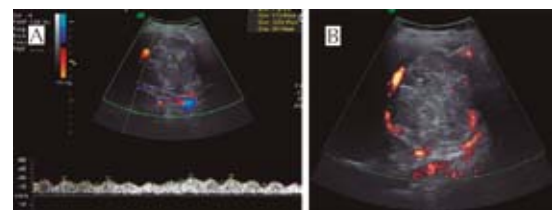
medio de contraste oral negativo mostró hígado con densidad heterogénea a expensas de imagen multilobulada de 83 x 64 x 75 mm en los segmentos IV B, VI, VIII (Figura 2), con múltiples zonas centrales hipodensas, realce heterogéneo de la lesión sin lavado rápido de la misma, desplazando estructuras de hilio hepático y la curvatura menor del estómago, adecuada interfase entre las paredes gástricas, resto normal. Se realizó biopsia hepática percutánea guiada por ultrasonido (Figura 3) que evidenció una neoplasia maligna poco diferenciada, con patrón de crecimiento sólido, con septos finos fibro-



**Figura 1.** Endoscopia que muestra duodeno a nivel del bulbo; se encontró una lesión excreciente, friable, que obstruía la luz duodenal al 100%.



**Figura 2.** Tomografía abdominal que muestra el hígado con densidad heterogénea a expensas de imagen multilobulada de 83 x 64 x 75 mm en los segmentos IV B, VI, VIII, con múltiples zonas centrales hipodensas, realce heterogéneo de la lesión sin lavado rápido de la misma, desplazando estructuras de hilio hepático y la curvatura menor del estómago.



**Figura 3.** Imagen del ultrasonido utilizado para guiar la biopsia hepática.

vasculares; la neoplasia estaba compuesta por células medianas de citoplasma claro (glucógeno focal PAS positivo), leve pleomorfismo y núcleos redondos centrales, la tinción de PAS fue positiva en cuerpos de Mallory y cuerpos globulares acidófilos; inmunohistoquímica: AFP, Hepar-1 y CK 18 positivo multifocal en células neoplásicas, CK 5/6, MUC 5 y OCT 4 negativos, con impresión diagnóstica de carcinoma hepatocelular variante de células claras (Figura 4); se realizó estudio de inmunohistoquímica sincrónico en las biopsias de hígado y estómago, la positividad a Hepar-1, AFP y CK18 confirmó neoplasia primaria hepática,<sup>13-18</sup> la negatividad de MUC 5 y OCT 4 descartó neoplasia primaria gástrica y germinal.

## DISCUSIÓN

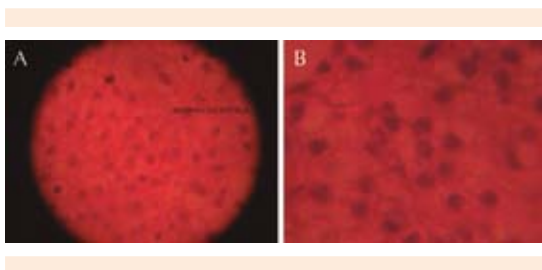
El patrón de referencia para el diagnóstico de hepatocarcinoma de células claras es el estudio histopatológico y es imprescindible distinguir el hepatocarcinoma de células claras primario de metástasis de otros tumores de células claras, como el renal, suprarrenal u ovárico; para ello se requiere la inmunohistoquímica. La correlación clínica aún es esencial, además de las pruebas diagnósticas.<sup>7,19</sup>

Entre las herramientas diagnósticas del hepatocarcinoma está el ultrasonido que tiene sensibilidad de 60 a 90% y especificidad de 90%; la tomografía computada con 67.5% de

sensibilidad y 98% de especificidad y cuando el patrón tumoral es mayor de 2 cm es del 100% para diagnosticar hepatocarcinoma de células claras.<sup>14,19</sup> La elevación de alfafetoproteína puede considerarse diagnóstica de hepatocarcinoma de células claras; sin embargo, la ataxia telangiectasia está por sí sola asociada con concentraciones elevadas de alfafetoproteína y puede elevarse hasta más de 10,000-1,000,000 ng/mL en este contexto clínico y aunque no hay un corte específico para el diagnóstico, los valores superiores a 400 ng/mL en asociación con tumor hepático pueden considerarse diagnósticos en la mayoría de los casos.<sup>19</sup> La paciente del caso aquí comunicado tuvo alfafetoproteína mayor a 16,000 ng/mL. Las metástasis extrahepáticas al dudodeno en hepatocarcinoma de células claras no se habían reportado, aunque en este caso se explica por contigüidad, pero en autopsias se encontró en 40 a 57% de los pacientes, con frecuencia a los pulmones (50%) y los ganglios linfáticos regionales (20%).

La supervivencia y el pronóstico son similares o ligeramente mejores a los del hepatocarcinoma de células no claras. Las opciones terapéuticas son: hepatectomía, trasplante hepático, inyección percutánea de etanol, termoablación según el tamaño y la etapificación del tumor.<sup>20</sup> Las Asociaciones Americana y Europea del Estudio del Hígado recomiendan la estratificación según el grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, que valora criterios como extensión del tumor, estado funcional del paciente y función hepática; nuestra paciente estaba en estadio E (terminal), con supervivencia sólo de tres meses con cuidados paliativos.

Comunicamos un caso en México de una mujer joven con inestabilidad cromosómica sin datos clínicos ni paraclínicos de cirrosis, que tuvo mayor susceptibilidad para padecer cáncer por falta en la reparación de ADN y sufrió hepa-



**Figura 4.** Carcinoma hepatocelular variante de células claras.

## Italdermol® G



tocarcinoma de células claras, caracterizado por ser una variedad histológica rara que se asienta sobre un hígado no cirrótico, además de metástasis al hígado y el estómago, cuyas manifestaciones iniciales fueron hemorragia del tubo digestivo alto y choque hipovolémico grado III, con escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 4; sin cumplir los criterios de Milán para recibir trasplante hepático.<sup>14,19</sup>

### CONCLUSIÓN

La complejidad de los síndromes con inestabilidad cromosómica como la ataxia-telangiectasia, así como cada paciente hacen del diagnóstico un reto que debe enfrentarse para lograr una meta, por lo que es necesario un trabajo multidisciplinario para de primera instancia sospechar e identificar de manera oportuna una neoplasia, y ofrecer el seguimiento y tratamiento óptimos.

### Agradecimiento

Los autores expresan su gratitud a la Dra. María del Pilar Cruz Domínguez por su invaluable esfuerzo en la redacción del caso.

### REFERENCIAS

- Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. *Br Med Bull* 2007;81-82:129-147.
- Reliene R, Schiestl RH. Experimental antioxidant therapy in ataxia telangiectasia. *Clin Med Oncol* 2008;2:431-436.
- Navarrete-Meneses MP, Perez-Vera P. Síndromes de inestabilidad cromosómica asociados con inmunodeficiencia: aspectos citogenéticos de importancia en el diagnóstico. *Pediatrics* 2012;21:13-22.
- Zielen S, Schubert R. Workshop report: European workshop on ataxia telangiectasia. *J Neurogenet* 2011;25:78-81.
- Gatti-Richard A. Ataxia-telangiectasia [Louis-Bar syndrome]. *Gene Reviews* 2010;15:2.
- Monterrubio Ledezma, Corona Rivera y col. Ataxia telangiectasia. Diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos. *Gac Méd Méx* 2013;149:448-453.
- Oliveira AM, Erickson LA, Burgart LJ, Lloyd RV. Differentiation of primary and metastatic clear cell tumors in the liver by *in situ* hybridization for albumin messenger RNA. *Am J Surg Pathol* 2000;24:177-182.
- EmileJF, Lemoine A, Azoulay D, Debuire B, et al. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2001;38:225-231.
- Núñez. Clear cell hepatocarcinoma. *Gastroenterología y hepatología* 2003;26:614-618.
- Patil MM. Ataxia telangiectasia with hepatocellular carcinoma. *Indian Pediatrics* 2009;46.
- Targownik LE, et al. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2007.
- Spiegel B. Endoscopy for acute upper GI tract hemorrhage: sooner is better. *Gastrointest Endosc* 2009;70.
- Colina. Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Pat* 2007;40.
- Bisceglie. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and liver disease*. 10<sup>th</sup> ed. 2015;1603-1628.
- Sola Gallego. Caracterización inmunohistoquímica de los tumores hepáticos. Una aproximación práctica al diagnóstico del hepatocarcinoma. *GH* continuada 2010;9:30-36.
- Kakar S, Gown A, Goodman Z, Ferrell LD. Best practices in diagnostic immunohistochemistry. Hepatocellular carcinoma *versus* metastatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1648-1654.
- Matsuura S, Aishima S, Taguchi K, Asayama Y, et al. "Scirrhous" type hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin 1. *Histopathology* 2005;47:382-390.
- Chu P, Ishizawa S, Wu E, Weiss LM. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol* 2002;26:978-988.
- Kamath. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and liver disease*. 10<sup>th</sup> ed. 2015;1254-1260.
- Vílchez Rabelo A, Fundora Y, Molina Martín AA, Villegas T y col. Hepatocarcinoma de células claras: variante poco frecuente de carcinoma hepático. *Cir Esp* 2014;92:636.



Thioctacid®

## Manuel Ramiro H

### Ángeles Mastretta

#### *El viento de las horas*

Planeta, Seix Barral. México 2015

Para un autor no es fácil que su primera obra publicada sea un éxito unánime de público, crítica y ventas. Primero porque hacerlo con la ópera prima tiene enormes dificultades desde para la publicación de la obra hasta para su difusión y ventas, pero una vez conseguido todo esto hace que toda su obra posterior sea comparada con el éxito que significó su primera publicación, siendo siempre un punto de referencia que en ocasiones significa dificultades e incluso parálisis creativa. Ángeles Mastretta tuvo un enorme triunfo con *Arráncame la vida*, una obra premiada, laureada, multitraducida, bien acogida por la crítica y muy vendida. Sin embargo, siguió publicando obras de gran calidad y también de enorme éxito. *Mujeres de ojos grandes* es una serie de cuentos magníficamente escritos, realizados con una gran imaginación e ingenio, relacionados sin estar unidos, consiguiendo una obra realmente encantadora y brillante, le siguieron *Puerto libre* y *Mal de amores*. En una reunión

de críticos literarios a la que asistí se mencionó que las grandes obras sobre la infidelidad femenina eran *La Regenta*, *Madame Bovary* y *Anna Karenina*, a mí me parece que la *Regenta* de "Clarín" es la mejor; sin embargo, en las tres las mujeres son infelices y sufren a rabiar; por eso *Mal de amores* me parece ahora la mejor novela de la infidelidad de la mujer, no sólo porque está magníficamente escrita y lograda, sino porque el personaje es feliz y hace feliz a mucha gente en el marco de una época difícil y atribulada. Después de varias otras obras Mastretta nos presenta ahora *El viento de las horas*; es difícil decir a qué género pertenece, tiene visos de ensayo, de obra de reflexión, de remembranza, de planes de futuro; está magníficamente escrita y lograda, a lo largo del libro hace recuerdos que han marcado su vida y además de darle significado, parece haber delineado su camino. Es un libro de alegría, de optimismo; sin embargo, hay momentos en que muestra preocupación por el paso del tiempo y su preocupación por escribir tres libros que tiene en mente. Esperamos que Ángeles Mastretta lo consiga y que nosotros podamos leerlos.

## Manuel Ramiro H

### Octavio Curiel

#### *Larga cabalgata desde las montañas de Líbano hasta las playas de Puerto Vallarta*

Ediciones Sin Nombre. México 2015

Conozco a Octavio Curiel desde hace muchos años, fuimos compañeros en la Facultad de

Medicina desde 1963, los dos somos internistas, hicimos juntos la residencia en el CH 20 de Noviembre y fuimos compañeros en la aventura de iniciar el andamiaje y los inicios de su funcionamiento en el Hospital 1° de Octubre, hemos sido amigos entrañables durante estos ya muy largos años, nuestras familias han coincidido en





momentos de gran felicidad y otros de no tanta. He sido testigo de su gran capacidad como médico y como profesor. Conocía su gran cultura, su muy acendrada y variada capacidad para leer e incluso había yo leído alguno de los cuentos que ha escrito, pero es una gran y agradable sorpresa leer *Larga cabalgata*, es una novela muy bien escrita, muy bien lograda, bien documentada y consigue lo más difícil: el interés del lector desde la primera página. Es una sorpresa, bienvenida, atestiguar su capacidad como escritor, parece la obra de un escritor con gran experiencia y es su primera novela y su primera obra publicada. En

ella nos brinda la posibilidad de conocer, recrear e imaginar la inmigración a una zona del país no tan ampliamente conocida como otras, y cómo la vida va jugando hasta conseguir un mestizaje más en nuestro país que es gran mosaico de mestizos sin fin. Felicito ampliamente a Octavio por haberse decidido a escribir esta novela, le agradezco la posibilidad de leerla y deseo firmemente que escriba y publique muchas más. La obra puede adquirirse en las librerías del Fondo de Cultura Económica. Estoy seguro que quien la lea se sorprenderá de la capacidad con la que está escrita y deseará leer más de Octavio Curiel.

## **Manuel Ramiro H**

**Alfredo Torres Viloría**

***Temas Selectos de Medicina Interna 2015***

Colegio de Medicina Interna de México, Nieto Editores. México 2015

Nuevamente aparece la publicación periódica, que venía siendo una afortunada costumbre, de *Temas Selectos* por el Colegio de Medicina Interna de México; sin embargo, ahora lo hace de manera extraordinaria, consiguiendo una obra muy cuidada, muy interesante y en algunos aspectos novedosa. Torres Viloría amalgama un gran grupo de expertos conocedores a plenitud del tema que desarrollan y logran un verdadero libro de actualización en Medicina Interna. Toca, por supuesto, los temas más frecuentes a los que los internistas nos enfrentamos y lo hace amplia y profundamente, pero abarca otros

menos frecuentes en los textos, que quizá sean tanto más importantes que los clásicos y que demuestran cómo la Medicina Interna no es una especialidad estable, sino que crece y va incluyendo áreas novedosas, siempre pensando en la integralidad del individuo y sus padecimientos, es cierto que quizá vaya dejando a un lado otras áreas que van pasando a ser del dominio de otras especialidades. Es un libro muy bien logrado, cuidadosamente terminado, actualizado, que seguramente será de gran utilidad tanto para el internista en formación como para la actualización del internista en ejercicio. Mis más sinceras felicitaciones a Torres Viloría, a todos los autores y una vez más al Colegio de Medicina Interna de México que con esta obra demuestra su interés por la actualización de los especialistas en Medicina Interna.



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. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado de un dispositivo de almacenamiento (USB o CD-RWD) con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).  
Además, 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](http://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.
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. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, edi-

toriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.

8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, 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 trata 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 permite, 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](http://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. **Trasmisión 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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

# Evipress®



UROCLASIO® NF  
Citrato de potasio - Ácido cítrico

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**  
Solución  
Fórmula: Cada 100 mL contienen:  
Citrato de potasio monohidratado..... 30.0 g  
Ácido cítrico anhídrido equivalente a..... 5.0 g  
de Ácido cítrico monohidratado  
Vehículo cbp.....100.0 mL

Cada 5 mL proveen 14 mEq de potasio, equivalentes a 14 mEq de bicarbonato  
Polvo  
Fórmula: Cada sobre contiene:  
Citrato de Potasio Monohidratado.....1.500 g  
Ácido Cítrico Anhídrido equivalente a.....0.250 g  
de Ácido Cítrico Monohidratado  
Excipiente cbp.....2.500 g

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada TABLETA contiene: Clorhidrato de Lercanidipino 10 mg. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de leve a moderada. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** Lercanidipino es un calcioantagonista perteneciente al grupo de las dihidropiridinas cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales L del calcio situados en la membrana del músculo liso vascular y cardiaco dependientes del potencial de membrana, bloqueando su entrada al interior de la célula en consecuencia el descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriales condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de presión arterial. Lercanidipino después de su administración oral se absorbe completamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 1.5 a 3 horas (10 o 20 mg respectivamente) que se prolongan durante 24 horas de actividad antihipertensiva, debido a su afinidad por la membrana lipídica. Lercanidipino por su elevada selectividad vascular carece de efectos inotrópicos negativos. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas distribuyéndose ampliamente, a los tejidos. Lercanidipino se metaboliza ampliamente a nivel hepático por la isoenzima CYP 3A4 dando lugar a metabolitos inactivos y se excreta alrededor del 50% por la orina. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, insuficiencia renal o hepática severa o durante el primer mes tras un infarto de miocardio. **PRECAUCIONES GENERALES:** Pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, patología del seno cardíaco sin marcapaso, y enfermedad isquémica coronaria. Es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria sin embargo se recomienda precaución. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se administre durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Por su acción vasodilatadora los efectos más frecuentemente encontrados han sido rubor, edema periférico, palpitaciones, taquicardia, cefalea, mareos y astenia, se han reportado también fatiga, dispepsia, náusea, vómito, epigastralgia, diarrea, poliuria, erupción cutánea, somnolencia y migraja, caso raro de hipotensión e hiperplasia gingival. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Se recomienda precaución con medicamentos que se metabolizan en el Citocromo P450 3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina carbamacepina, terfenadina, astemizol, ciclosporina, betabloqueadores que son metabolizados en el hígado etc.), ya que puede incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de Lercanidipino. En pacientes tratados con digoxina deben ser observados para controlar los signos de toxicidad de la misma. La administración con anticonvulsivos puede reducir el efecto antihipertensivo de Lercanidipino. El alcohol y el zumo de pomelo pueden potenciar el efecto hipotensor de Lercanidipino. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Aumento reversible en las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han encontrado datos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad, sin embargo a dosis altas (12 mg/Kg/día), en ratas indujo pérdida pre y postimplantación, retraso en el desarrollo fetal y durante el parto produjo distocia. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 1 comprimido de 10 mg al día 15 minutos antes de las comidas, pudiendo incrementar a 20 mg dependiendo de la respuesta individual. El aumento de la dosis debe ser gradual ya que para manifestarse el efecto antihipertensivo máximo deben transcurrir dos semanas. En ancianos no se requiere ajuste de la dosis. No hay experiencia en niños. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Hasta el momento no se ha presentado, sin embargo se recomienda apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina IV para la bradicardia y vigilancia de 24 horas. **PRESENTACIONES:** Caja con 10, 20 y 30 tabletas de 10 mg. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey 221 Celaya, Gto. 38137.

Reg. No. 339M2005 SSA IV. Autorización IPPR: GEAR-05330060101259/R2005.

No. de entrada: 123300202C0080

Aviso No. 153300202C4915 SSA.

# Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

**ITALDERMOL® G Triticum vulgare y Gentamicina FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada 100 g de Crema contienen: Extracto acuoso de *Triticum vulgare* ..... 15 g Sulfato de Gentamicina equivalente a ..... 100 mg de Gentamicina Excipiente cbp.....100 g **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%. **PRECAUCIONES GENERALES:** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de Italdermol G® no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **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:** Ninguna. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Tópica. Italdermol® G crema: Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosis tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con tubo con 10g, 30g ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. **NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Hecho en México por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan 3218 Santa Úrsula Coapa, Coyoacán C.P. 04850, México, D.F. **NUMERO DE REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV IPP oficina No. 093300CT050725 ®= Marca Registrada **Referencia 1.** Carducci M, et al. Bacteriologic study and clinic observations about the use of fitostimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Terapia* 1988;Vol.LXVIII(11):1-13.

Aviso de publicidad No: 143300202C7563 SSA



Senosiain®

EVP-01A-12

Italmex  
P H A R M A

Italmex  
P H A R M A

# Italdermol<sup>®</sup> G

*Triticum vulgare y Gentamicina*

*Estimula y favorece la cicatrización*

**Rápida recuperación  
en heridas infectadas**

## Triple acción:

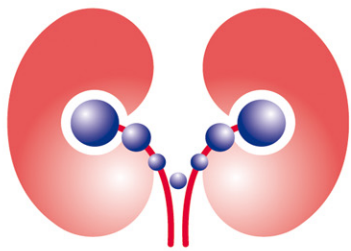
- Cicatrizante
- Regeneradora<sup>(1)</sup>
- Antibiótica

**Tubo con 30 g**



Con Gentamicina al 0.1%  
Aplicar 2 veces al día

**Italmex**  
P H A R M A



# UROCLASIO<sup>®</sup> NF

Citrato de Potasio/Ácido Cítrico

## Disuelve y resuelve<sup>®</sup> los cálculos urinarios mixtos<sup>1,2</sup>

*Ahora también en sobres.*

**Mayor  
comodidad al  
mismo precio**



**30 sobres  
de 2.5 g c/u**



**Frasco con  
150 ML**

**Italmex**  
P H A R M A

