

Potencia

ANTIHIPERTENSIVA¹



CARDIO
Metabólico



Presentaciones

80 mg / 14 y 30 comp.
160 mg / 14 y 30 comp.
320 mg / 14 comp.



Presentaciones

80 / 12.5 mg con 14 y 30 tab.
160 / 12.5 mg con 14 y 30 comp.
160 / 25 mg con 14 y 30 comp.
320 / 12.5 mg con 14 y 30 comp.
320 / 25 mg con 30 comp.



Pera mayor información consulte la información para prescribir del producto
MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Referencias: 1.- Siddiqui N, Husain A, Chaudhry L, et al. Pharmacological and pharmaceutical profile of valsartan: A review. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2011; 01(04): 12-19

NP4: MX1705647551
No. Aviso SSA: 173300202C3556





Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex
P H A R M A

neocholal-s

Silybum marianum

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex
P H A R M A

**EDITORIAL**

- 439 **La pseudociencia y los falsos investigadores**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 443 **Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico**
José Antonio de Jesús Batún-Garrido, Oscar Alejandro García-Padrón, Éufrates Hernández-Núñez, Francisco Olán, Marisol Salas-Magaña
- 452 **Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides**
Bernardo Cacho-Díaz, Héctor Spínola-Marano, Martín Granados-García, Gervith Reyes-Soto, Daniel Cuevas-Ramos, Ángel Herrera-Gómez, Eduardo Olvera-Manzanilla
- 459 **Extubación fallida en una unidad de cuidados intensivos de la Ciudad de México**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, María del Carmen Marín-Romero
- 466 **Correlación clínica del triage con el diagnóstico clínico de ingreso y egreso realizado en los pacientes que acuden al servicio médico de urgencias de un hospital privado**
Mayra Abigail Velázquez-Guzmán, Alba Edna Morales-Hernández, Ignacio Fonseca-Carrillo, Antonio Brugada-Yáñez
- 476 **Experiencia clínica con un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11- Fos cc. Actilight) en el alivio del estreñimiento y otros síntomas digestivos**
Miguel Ángel Valdovinos-Díaz, Ana Teresa Abreu y Abreu, Alberto C Frati-Munari

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 487 **Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual**
Orestes de Jesús Cobos-Quevedo, Gildardo Alfonso Hernández-Hernández, José María Remes-Troche
- 503 **ISGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2**
Diana Morales-Olvera, Abigail Obregón-Aguilar, Morelos Tonatiuh Pérez-Mendoza, Paola Zanabria-Giles, Guillermo Fanghanel-Salmón, Leticia Sánchez-Reyes
- 511 **Triglicéridos y riesgo cardiovascular**
Jaime Carranza-Madrigal
- 515 **Taupatía en la enfermedad de Alzheimer**
Javier de la Fuente-Rocha

CASOS CLÍNICOS

- 522 **Anemia perniciosa en una paciente con artritis reumatoide y vitiligo**
Juan Pablo Rivas-de Noriega, Diego Ontañón-Zurita, Alonso Turrent-Carriles
- 526 **Infarto de miocardio tipo 2 con elevación del segmento ST**
Daniel Manzur-Sandoval, Pedro Valdez-Hernández, Jorge Oseguera-Moguel
- 533 **Tratamiento de tabaquismo intenso después de un infarto agudo de miocardio**
Octavio Campollo-Rivas, Ofelia Patricia Torres-Delgado, Magaly Becerra-García
- 540 **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Alejandra Alarcón-Sotelo, Jorge Alberto Riancho-Guzmán, José Samuel Almeida-Navarro, Erika Salinas-Lezama
- 548 **Miocardopatía por estrés secundaria a evento vascular cerebral isquémico**
Gabriela González-Hernández, Iván Alfonso González-Rosas, Ángel Augusto Pérez-Calatayud, Raúl Carrillo-Esper

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 555 **Todo esto te daré**
Manuel Ramiro H
- 556 **Patria**
Manuel Ramiro H

Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

cicatrizante y regenerador

Líder en el mercado

En heridas infectadas que requieran reepitelización
- Rápida y completa formación de tejido de granulación ⁽¹⁾

Triple acción

Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

Aplicar 2 veces al día.



Lunarium®

Único Bromuro de Pinaverio
micronizado + Dimeticona.

La mejor combinación al mejor precio.

 **Fase de mantenimiento:**
1 cápsula
2 veces al día.¹

 **Fase Aguda:**
1 cápsula
3 veces al día.¹



Cápsulas de
gelatina blanda

1932 **85** 2017
AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA
Italmex
P H A R M A

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2017-2018

Presidente

Eduardo Meneses Sierra

Vicepresidente

Jorge Alberto Rodríguez García

Primer Secretario (Secretaría General)

Ramón Jesús Barrera Cruz

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Rodolfo Rincón Pedrero

Tesorero

Luz Gabriela Jardines De la Luz

Primer Vocal (Comunicación Social)

María Eugenia Galván

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Nikos Christo Secchi Nicolás

Primer Secretario Suplente

Eva María Perusquia Frías

Protesorero

Carlos Reyes Zavala

Segundo Secretario Suplente

Rosalía García Peña

Primer Vocal Suplente

Julio César Dávila Valero

Segundo Vocal Suplente

Javier Pedraza Chávez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersnobich

Alberto Lifshitz 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)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cidillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

4

Volumen 33
julio-agosto, 2017

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

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

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

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

Su eficacia sigue intacta...

- ▶ Considerado el tratamiento de primera línea ⁽¹⁾
- ▶ Mantiene a su paciente libre de crisis ⁽²⁾
- ▶ Control antiepiléptico rápido y duradero ⁽³⁾

El estándar
de oro en
epilepsia



1932 **85** 2017

AÑOS AL SERVICIO DE LA MEDICINA MEXICANA

Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S®
fenitoína sódica



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 439 **La pseudociencia y los falsos investigadores**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 443 **Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico**
José Antonio de Jesús Batún-Garrido, Oscar Alejandro García-Padrón, Éufrates Hernández-Núñez, Francisco Olán, Marisol Salas-Magaña
- 452 **Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides**
Bernardo Cacho-Díaz, Héctor Spínola-Maróño, Martín Granados-García, Gervith Reyes-Soto, Daniel Cuevas-Ramos, Ángel Herrera-Gómez, Eduardo Olvera-Manzanilla
- 459 **Extubación fallida en una unidad de cuidados intensivos de la Ciudad de México**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, María del Carmen Marín-Romero
- 466 **Correlación clínica del triage con el diagnóstico clínico de ingreso y egreso realizado en los pacientes que acuden al servicio médico de urgencias de un hospital privado**
Mayra Abigail Velázquez-Guzmán, Alba Edna Morales-Hernández, Ignacio Fonseca-Carrillo, Antonio Brugada-Yáñez
- 476 **Experiencia clínica con un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11- Fos cc. Actilight) en el alivio del estreñimiento y otros síntomas digestivos**
Miguel Ángel Valdovinos-Díaz, Ana Teresa Abreu y Abreu, Alberto C Frati-Munari

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 487 **Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual**
Orestes de Jesús Cobos-Quevedo, Gildardo Alfonso Hernández-Hernández, José María Remes-Troche
- 503 **iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2**
Diana Morales-Olvera, Abigail Obregón-Aguilar, Morelos Tonatiuh Pérez-Mendoza, Paola Zanabria-Giles, Guillermo Fanghanel-Salmón, Leticia Sánchez-Reyes
- 511 **Triglicéridos y riesgo cardiovascular**
Jaime Carranza-Madrigal
- 515 **Taupatía en la enfermedad de Alzheimer**
Javier de la Fuente-Rocha

EDITORIAL

- 439 **Pseudoscience and false researchers**
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

- 443 **Metabolic syndrome and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus**
José Antonio de Jesús Batún-Garrido, Oscar Alejandro García-Padrón, Éufrates Hernández-Núñez, Francisco Olán, Marisol Salas-Magaña
- 452 **Brain metastases in patients with thyroid cancer**
Bernardo Cacho-Díaz, Héctor Spínola-Maróño, Martín Granados-García, Gervith Reyes-Soto, Daniel Cuevas-Ramos, Ángel Herrera-Gómez, Eduardo Olvera-Manzanilla
- 459 **Failed extubation in an intensive care unit of Mexico City**
Miguel Ángel Sosa-Medellín, María del Carmen Marín-Romero
- 466 **Clinical correlation of triage with clinical diagnosis at entering and discharge in patients assisting to emergency room of a private hospital**
Mayra Abigail Velázquez-Guzmán, Alba Edna Morales-Hernández, Ignacio Fonseca-Carrillo, Antonio Brugada-Yáñez
- 476 **Clinical experience with a synbiotic (*Bifidobacterium longum* AW11- Fos cc. Actilight) in the relieve of constipation and other digestive symptoms**
Miguel Ángel Valdovinos-Díaz, Ana Teresa Abreu y Abreu, Alberto C Frati-Munari

REVIEW ARTICLES

- 487 **Gluten-related disorders: Current state**
Orestes de Jesús Cobos-Quevedo, Gildardo Alfonso Hernández-Hernández, José María Remes-Troche
- 503 **iSGLT2 and its potential nephroprotector effect in patients with diabetes mellitus 2**
Diana Morales-Olvera, Abigail Obregón-Aguilar, Morelos Tonatiuh Pérez-Mendoza, Paola Zanabria-Giles, Guillermo Fanghanel-Salmón, Leticia Sánchez-Reyes
- 511 **Triglycerides and cardiovascular risk**
Jaime Carranza-Madrigal
- 515 **Taupathy in Alzheimer's disease**
Javier de la Fuente-Rocha



CASOS CLÍNICOS

- 522 **Anemia perniciosa en una paciente con artritis reumatoide y vitiligo**
Juan Pablo Rivas-de Noriega, Diego Ontañon-Zurita, Alonso Turrent-Carriles
- 526 **Infarto de miocardio tipo 2 con elevación del segmento ST**
Daniel Manzur-Sandoval, Pedro Valdez-Hernández, Jorge Oseguera-Moguel
- 533 **Tratamiento de tabaquismo intenso después de un infarto agudo de miocardio**
Octavio Campollo-Rivas, Ofelia Patricia Torres-Delgado, Magaly Becerra-García
- 540 **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Alejandra Alarcón-Sotelo, Jorge Alberto Riancho-Guzmán, José Samuel Almeida-Navarro, Erika Salinas-Lezama
- 548 **Miocardopatía por estrés secundaria a evento vascular cerebral isquémico**
Gabriela González-Hernández, Iván Alfonso González-Rosas, Ángel Augusto Pérez-Calatayud, Raúl Carrillo-Esper

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 555 **Todo esto te daré**
Manuel Ramiro H
- 556 **Patria**
Manuel Ramiro H

CLINICAL CASES

- 522 **Pernicious anemia in a female patient with rheumatoid arthritis and vitiligo**
Juan Pablo Rivas-de Noriega, Diego Ontañon-Zurita, Alonso Turrent-Carriles
- 526 **Type 2 myocardial infarction with ST segment elevation**
Daniel Manzur-Sandoval, Pedro Valdez-Hernández, Jorge Oseguera-Moguel
- 533 **Treatment of severe smoking after an acute myocardial infarction**
Octavio Campollo-Rivas, Ofelia Patricia Torres-Delgado, Magaly Becerra-García
- 540 **Kikuchi-Fujimoto disease**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Alejandra Alarcón-Sotelo, Jorge Alberto Riancho-Guzmán, José Samuel Almeida-Navarro, Erika Salinas-Lezama
- 548 **Stress cardiomyopathy secondary to ischemic cerebral vascular event**
Gabriela González-Hernández, Iván Alfonso González-Rosas, Ángel Augusto Pérez-Calatayud, Raúl Carrillo-Esper

THE INTERNIST'S CORNER

- 555 **Todo esto te daré**
Manuel Ramiro H
- 556 **Patria**
Manuel Ramiro H

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



La pseudociencia y los falsos investigadores

Med Int Méx. 2017 July;33(4):439-441.

Pseudoscience and false researchers.

Alberto Lifshitz

Las pseudociencias incluyen una variedad de materias basadas en prácticas, experiencias y creencias, que no utilizan el método científico pero que se ostentan como ciencias. Su número es enorme y han logrado impresionar a mucha gente a lo largo de la historia y lo siguen haciendo aún en la actualidad. Algunas tienen una denominación propia y otras no. Son ejemplos las que han aparecido como contraparte de algunas ciencias: la astrología para la astronomía, la parapsicología para la psicología, la alquimia para la química, la numerología para las matemáticas. Probablemente la medicina es una de las que ha tenido que alternar con más pseudociencias, entre las que se incluyen muchas de las llamadas medicinas alternativas, las alternativas de la medicina y las medicinas complementarias, algunas no sin ciertos éxitos terapéuticos, como los que han tenido a lo largo de la historia muchos remedios que ahora se han mostrado como ineficaces. En muchos casos han contado con el apoyo de una publicidad que pondera como principales atributos el que son atóxicos y “naturales”. La lista de falsas ciencias y falsos investigadores a lo largo de los tiempos es interminable, pero muchos han sido identificados más o menos fácilmente. No obstante, muchas de estas pseudociencias y de estos pseudocientíficos siguen teniendo adeptos con base en anécdotas que pueden tener su explicación en el efecto placebo o en la tendencia de ciertas enfermedades a curarse solas (*vis medicatrix natura*).

Pero hay otra versión de la pseudociencia: aquella que da la apariencia de científica porque aparentemente ha seguido algunos pasos del método, pero que verdaderamente es una estrategia

Secretaría de Enseñanza Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia

Dr. Alberto Lifshitz
alberto464@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. La pseudociencia y los falsos investigadores. Med Int Méx. 2017 jul;33(4):439-441.



mercadotécnica o publicitaria. Promueve productos o servicios, a través de ciertos indicios que aunque no resisten un análisis metodológico serio, son capaces de deslumbrar a quienes, acaso, los ven con superficialidad, sobre todo si se publican en revistas prestigiadas. Su propósito no es contribuir a incrementar el acervo cognitivo de la humanidad sino vender su producto, y con alguna frecuencia lo logran. También son pseudociencia las investigaciones bien intencionadas pero con defectos metodológicos, como son algunas tesis o trabajos realizados por novatos sin la debida supervisión y asesoría. La literatura está plena de pseudociencia y no todos los lectores poseen la capacidad de discernirla, de tal manera que muchas prácticas comunes adoptadas por la profesión están guiadas por ella.

Podríamos decir que los falsos investigadores científicos son los que hacen pseudociencia y que basta identificar a ésta para reconocerlos. Pero resulta que también en la ciencia más formal hay falsos científicos.

La ciencia ha sido objeto de muchos incentivos, pues no cabe duda de que es necesario promoverla y estimularla, sobre todo en países como México. Ser investigador científico viste, permite el acceso a ciertas élites y no rara vez significa un ingreso económico adicional. Lograr ser reconocido como investigador científico suele ser el resultado de un largo e intenso esfuerzo, de una formación académica sólida, una disciplina personal a toda prueba, de superar una serie de sinsabores derivados de críticas, no siempre bien intencionadas, envidias y ataques gratuitos, además de la necesidad de someterse a las exigentes decisiones de cuerpos editoriales y otros colegiados, reiterada, insistente y pacientemente, con argumentos sólidos y convincentes.

Pero hay otras maneras de incorporarse a este colectivo, si bien hay que hacer mucho equilibrio para no ponerse en evidencia. Y no me refiero

sólo al plagio o a la investigación fraudulenta, bien ilustrados en la literatura científica y por desgracia cada vez más frecuentes, sino a algo tal vez más ingenuo como el de aceptar ser incluido entre los autores por una contribución mínima (como aportar algunos pacientes o hacer correcciones gramaticales al manuscrito) o porque se es una autoridad del servicio clínico o del hospital. También se puede alcanzar este estado al proporcionar cierta información para uno de los muchos supuestos "estudios multicéntricos" que ciertas farmacéuticas llevan a cabo con fines publicitarios, comerciales o burocráticos, o al someterse, obediente y acríticamente, a instrucciones provenientes de una central en el extranjero, sin necesidad de tener una participación intelectual. También se puede uno sentir investigador cuando publica sólo reflexiones o análisis sin verdaderas aportaciones, o cuando informa de un caso que le llegó casualmente. No se trata de desacreditar los reportes de caso o los escritos reflexivos que también contribuyen a perfeccionar el conocimiento, pero no pueden calificarse válidamente como investigación científica.

El medio está, pues, lleno no sólo de pseudociencia sino también de falsos científicos. El mayor inconveniente no es el engaño a los cuerpos colegiados ni a las instituciones financiadores de la ciencia, sino que los lectores médicos tomen por ciertas las conclusiones y procedan en consecuencia con sus pacientes.

El verdadero investigador suele estar dominado por una pasión aunque trate de controlarla. Su proyecto es su prioridad. A veces hasta se olvida de comer y pierde de vista la hora de la salida. Pero entre ellos, mezclados, están los vividores, los que sólo aspiran a prestigio, fama e incentivos. Además, los científicos reconocen las limitaciones de su investigación, en tanto que los pseudocientíficos más bien exaltan las virtudes de su trabajo y soslayan los inconvenientes.



Una característica de los investigadores es que reconocen su ignorancia.

Si se hace un análisis a fondo podrá verse que, lamentablemente, varios consagrados basan su prestigio en simulaciones, lo que no les impide conseguir financiamientos, acceso a centros académicos, vinculación con investigadores verdaderos, y todo ello puede aceptarse si finalmente aprenden a investigar. La trascendencia del conocimiento científico es tal que condena el futuro, se perpetúa, se perfecciona e influye fuertemente en la sociedad. La pseudociencia, en cambio, provoca falsas seguridades, desvía los caminos, eterniza los errores.

Lo más obscuro son entonces las consecuencias de la pseudociencia para quienes practican la medicina y sobre todo para los pacientes.

Muchas mentiras y recomendaciones inútiles o dañinas se han perpetuado a lo largo de los años por la falta de rigor en la generación del conocimiento. Los incentivos para la investigación tienen el riesgo de pervertirse cuando lo importante es alcanzar objetivos intermedios sin la visión sobre la calidad del resultado.

Los movimientos de la epidemiología clínica, la medicina basada en evidencias, la medicina translacional han buscado que los lectores nos habilitemos para distinguir la ciencia de la pseudociencia, pero ésta puede estar tan bien hecha que nos rebase. Además, los lectores que no hacen ciencia frecuentemente carecen de los atributos cognitivos y metodológicos para discernir lo científico de lo promocional, lo falso de lo verdadero, lo válido y confiable de lo que no lo es.



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

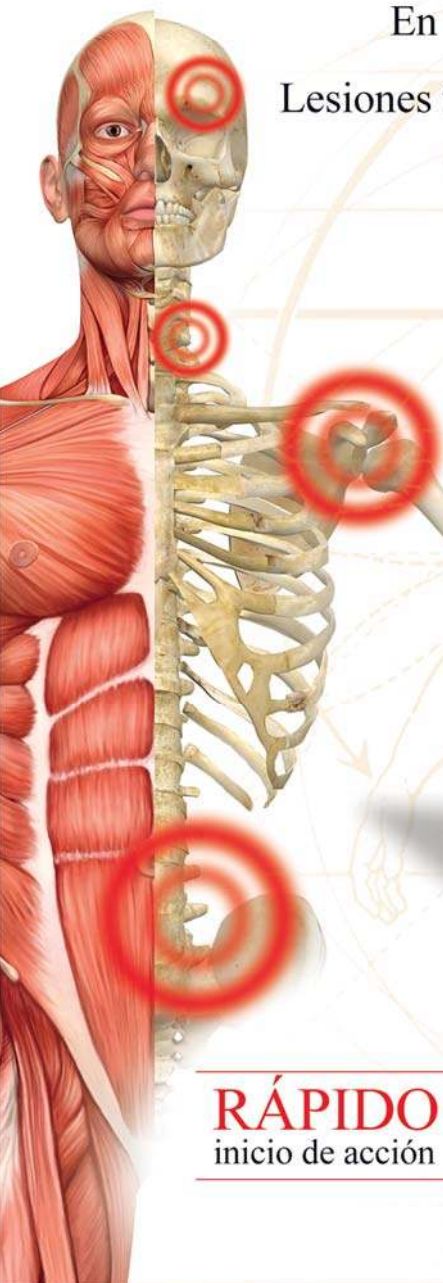
Estudios comparativos muestran superioridad de

Stadium

Dexketoprofeno trometamol

Vs. KETOROLACO

Rapidez de acción	15 min	45 min
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.

Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.

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

RÁPIDO
inicio de acción



Num. de Entrada: 153300202C1711

EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO





Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Batún-Garrido JAJ¹, García-Padrón OA¹, Hernández-Núñez E¹, Olán F¹, Salas-Magaña M²

Resumen

OBJETIVO: determinar la frecuencia del síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico y su relación con la actividad de la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, transversal y observacional en el que de junio de 2015 a junio de 2016 se incluyeron pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios SLICC 2012, la actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice SLEDAI 2K. Se estableció la existencia de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios NECP ATP III. Las variables categóricas se compararon con χ^2 y las continuas con U de Mann-Whitney o t de Student. Finalmente se utilizó un modelo de regresión logística multivariante para determinar la asociación de las variables estudiadas y el síndrome metabólico.

RESULTADOS: se incluyeron 102 pacientes de los que 41% tenía síndrome metabólico (60% de los hombres y 39% de las mujeres). Las principales alteraciones fueron hipoalbuminemia (75.5%), perímetro abdominal aumentado (63%) e hipertrigliceridemia (60%). Se observó que a mayor número de componentes del síndrome metabólico existía mayor actividad de la enfermedad. Un índice SLEDAI 2K ≥ 4 se asoció independientemente con síndrome metabólico (RR 2.89; IC 1.21-6.89; $p=0.017$). La administración de hidroxiquinona se asoció de manera independiente con la ausencia de síndrome metabólico (RR 0.48; IC 0.19-0.39; $p=0.14$). Se encontró significación entre la actividad de la enfermedad y la hipoalbuminemia ($p=0.007$) y la hipertrigliceridemia ($p=0.035$).

CONCLUSIONES: existe frecuencia alta de síndrome metabólico en las pacientes con lupus eritematoso sistémico, la cual se asocia con la actividad de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso sistémico, síndrome metabólico, actividad de la enfermedad.

¹ Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco.

² Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Recibido: 17 de noviembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. José Antonio de Jesús Batún Garrido
antonio_bg1986@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Batún-Garrido JAJ, García-Padrón OA, Hernández-Núñez E, Olán F, Salas-Magaña M. Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):443-451.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):443-451.

Metabolic syndrome and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.

Batún-Garrido JAJ¹, García-Padrón OA¹, Hernández-Núñez E¹, Olán F¹, Salas-Magaña M²

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency of metabolic syndrome in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity and cardiovascular risks factors.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, cross-sectional and observational study including patients diagnosed with systemic lupus erythematosus according to the SLICC 2012 criteria, disease activity was evaluated through SLEDAI 2K from June 2015 to June 2016. The presence of metabolic syndrome was established according to the NECP ATP III criteria. Categorical variables were compared with χ^2 and the continuous ones with Mann-Whitney U or Student t. Finally, a logistic regression multivariate model was used to determine the association of the studied variables and the metabolic syndrome.

RESULTS: One hundred two patients were included; from which 41% of the patients presented with metabolic syndrome (60% of men and 39% of women). The main alterations were hypoalbuminemia (75.5%), elevated abdominal circumference (63%) and hypertriglyceridemia (60%). It was observed that with a higher number of components of the metabolic syndrome a major disease activity existed. An SLEDAI 2K index ≥ 4 was associated independently with the presence of metabolic syndrome (RR 2.89; IC 1.21-6.89; $p=0.017$). Hydroxychloroquine use was associated in an independent manner with the absence of the metabolic syndrome (RR 0.48; IC 0.19-0.39; $p=0.14$). Statistic significance was found between disease activity and hypoalbuminemia ($p=0.007$) and hypertriglyceridemia ($p=0.035$).

CONCLUSION: There is a high frequency of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus, which is associated with disease activity.

KEYWORDS: systemic lupus erythematosus; metabolic syndrome; disease activity

¹ Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco.

² Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Correspondence

Dr. José Antonio de Jesús Batún Garrido
antonio_bg1986@hotmail.com

ANTECEDENTES

El síndrome metabólico es una agrupación de factores de riesgo cardiovascular que incluye

obesidad central, dislipidemia, hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, descrita y denominada inicialmente por Reaven y su grupo en 1970



como síndrome X.¹ Se ha observado que los hombres con diagnóstico de síndrome metabólico tienen riesgo cardiovascular hasta cuatro veces mayor que el de la población en general. De la misma forma, las mujeres con síndrome metabólico tienen el doble de riesgo de padecer un evento adverso mayor de tipo cardiovascular.²

El síndrome metabólico está estrechamente relacionado con la inflamación crónica, ésta es una de las principales causas de la aparición de los componentes de éste.³ El estado proinflamatorio puede estar presente incluso antes de que se desarrolle el síndrome.⁴

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, que cursa con inflamación crónica y afecta preferentemente a mujeres en edad fértil. Su compleja patogénesis se caracteriza por hiperreactividad de células dendríticas, linfocitos B y T, con producción de auto-anticuerpos que culmina en la formación de inmunocomplejos, que son responsables del daño en diferentes tejidos.⁵ Se sabe que los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen mayor riesgo de episodios vasculares, enfermedad arterial periférica, coronaria o cerebrovascular, esto debido a la inflamación crónica, a un proceso de aterosclerosis acelerada y a la mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales.⁶ Debido a estas características de la enfermedad, existe mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico comparados con la población general.^{1,7} No se comprende en su totalidad la existencia de enfermedad cardiovascular de forma prematura en los pacientes con lupus eritematoso sistémico; se ha hablado de diferentes mecanismos, por un lado, la inflamación condiciona el aumento en las concentraciones de triglicéridos y citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la

interleucina 6 (IL-6), lo que subsecuentemente lleva a resistencia a la insulina y daño endotelial.⁸ Esto también es una característica de los pacientes con síndrome metabólico, quienes tienen mayores concentraciones en suero de marcadores inflamatorios y de activación endotelial, que indican la existencia de mayor disfunción endotelial y riesgo de aterosclerosis.⁹

Se ha observado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen menor número de células progenitoras endoteliales,^{10,11} estas células juegan un papel importante en la reparación endotelial, que las involucra como parte de la patogénesis de la aterosclerosis.¹²

Este estudio se realizó con el objetivo de determinar la relación entre la actividad de la enfermedad y el síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico para establecer la importancia del control adecuado de la enfermedad y así disminuir los factores de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal y observacional. Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios de clasificación SLICC (*Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics*) 2012,¹³ que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, Tabasco, de junio de 2015 a junio de 2016. Con el previo consentimiento informado de los pacientes, se les aplicó un cuestionario y se revisaron los expedientes clínicos, se registraron las variables: edad, género, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus y el tratamiento administrado FARME (azatioprina, micofenolato de mofetilo, hidroxiclороquina) y glucocorticoides.

A cada paciente se le extrajeron 10 mL de sangre venosa en la región antecubital por la mañana (8:00-9:00 horas), con ayuno previo mínimo de 8 horas, para medir las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol de alta densidad (c-HDL), proteína C reactiva ultrasensible (Us-PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y glucosa. Las concentraciones de colesterol de baja densidad (c-LDL) se obtuvieron de manera indirecta a través de la fórmula de Friedewald.

Se pesó a los pacientes con una balanza marca Health O Meter previamente calibrada, descalzos y con ropa ligera; los resultados se expresaron en kilogramos. Se midió la estatura por medio de un tallímetro integrado a la balanza, los resultados se expresaron en metros. Con estos resultados se calculó el índice de masa corporal (IMC) usando la fórmula peso/talla² (kg/m²); los resultados se clasificaron en los intervalos de bajo peso: <18.5 kg/m², peso normal: 18.5-24.9 kg/m²; sobrepeso: 25-29.9 kg/m² y obesidad >30 kg/m².

Con el paciente en posición de bipedestación se midió con cinta métrica el perímetro abdominal (PA) a nivel umbilical de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud. Después de un reposo de 20 minutos, se les tomó la presión arterial con un esfigmomanómetro de columna de mercurio marca American Diagnostic Corporation.

Se usaron los criterios ATP-III¹⁴ para clasificar a nuestra población con la presencia o ausencia de síndrome metabólico, requiriendo la existencia de tres o más de los siguientes parámetros: perímetro abdominal ≥ 88 cm en mujeres o ≥ 102 cm en hombres; triglicéridos ≥ 150 mg/dL, c-HDL ≤ 50 mg/dL en mujeres o ≤ 40 mg/dL en hombres, glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL, presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o la administración de algún fármaco antihipertensivo.

Se determinaron los factores relacionados con la enfermedad, como el tiempo de duración, la actividad de la enfermedad mediante el índice SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*), se clasificó como inactividad o actividad leve menor a 4 puntos, moderada de 4 a 8 puntos y grave más de 8 puntos;¹⁵ se determinó la existencia de nefritis lúpica según la definición del grupo SLICC:¹³ proteinuria ≥ 500 mg/24 horas o proteinuria/creatinina ≥ 50 mg/mmol, existencia de cilindros eritrocitarios o biopsia renal compatible con nefropatía lúpica más anticuerpos antinucleares (ANA) o anti-DNA-ds. Se determinaron los anticuerpos por medio de la técnica de ELISA (Orgentec Diagnostika, Alemania), expresando como valores de corte normales resultados negativos para los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticoagulante lúpico (AL). Se consideraron normales las concentraciones de anti-DNA-ds de 0-5.2 UI/mL, anticardiolipina (aCL) IgG 0-23 e IgM 0-11, beta-2-glicoproteína-I (B2GPI) IgG 0-20 e IgM 0-15. Las concentraciones séricas de las proteínas del complemento se determinaron por medio de la técnica de nefelometría (Beckman Coulter Izasa, California, Estados Unidos), se consideraron rangos normales de C3 de 90-180 mg/dL, C4 10-40 mg/dL y CH50 200-288 U/mL.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis por medio del paquete estadístico SPSS 22.0; un valor $p \leq 0.05$ se consideró resultado significativo.

El cumplimiento de la distribución normal de las variables se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes y se compararon con la prueba χ^2 . Las variables continuas de distribución no normal se presentaron como mediana y rango intercuartil y se compararon con la prueba no paramétrica



U de Mann-Whitney. Las variables continuas de distribución normal se presentaron como media y desviación estándar y se compararon con la prueba t de Student. Finalmente se utilizó un modelo de regresión logística multivariante para determinar la asociación de las variables estudiadas y el síndrome metabólico.

RESULTADOS

Se evaluaron 102 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, de los que 41% padecía síndrome metabólico (60% de los hombres y 39% de las mujeres). El 75.5% tenía hipoalfalipoproteinemia, 63% perímetro abdominal aumentado, 60% hipertrigliceridemia, 20.5% presión arterial diastólica elevada, 19% hiperglucemia, 18% presión arterial sistólica elevada. La media del perímetro abdominal fue de 87.1 ± 9.6 cm, la del c-HDL 40.7 ± 11.3 mg/dL, la de los triglicéridos 195.1 ± 101.1 mg/dL, la media de la presión arterial sistólica fue 116.2 ± 17.3 mmHg, de la presión arterial diastólica 72.5 ± 9.8 mmHg, la del colesterol total fue 194.9 ± 59.4 mg/dL y la del c-LDL 115.1 ± 48.9 mg/dL.

Predominó el género femenino con 90%. La media de edad de la población estudiada fue de 34.2 ± 11.5 años, la media de la duración de la enfermedad fue 8.15 ± 6.9 . Respecto al IMC la media fue de 26.7 ± 5 kg/m², predominó el peso normal con 40%, seguido del sobrepeso con 31%, obesidad con 27% y 2% tuvo peso bajo.

Respecto a los antecedentes crónico-degenerativos, 29% padeció hipertensión arterial sistólica, 6% diabetes mellitus y 14% tenía tabaquismo positivo.

De acuerdo con los reactantes de fase aguda y con la serología, la media de la Us-PCR fue 9.9 ± 8.9 mg/dL y de la VSG fue 32.1 ± 19.7 mm. Respecto a la positividad de los anticuerpos, 83% tenía ANA, 65% anti-SM, 50% anti-DNA-ds, 25.5% aCL, 23.5% AL y 18% anti B2GPI. El 72.5% tuvo

hipocomplementemia C3, 41% C4 y 19% CH50. El **Cuadro 1** resume los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes con lupus eritematoso sistémico según padecían síndrome metabólico o no, determinando la asociación entre éstas y la existencia de síndrome metabólico mediante χ^2 y la prueba U de Mann-Whitney.

Según el índice de actividad, 41% de los pacientes tenía actividad leve, 27.5% actividad moderada y 31%, grave. En la **Figura 1** se observa cómo a mayor número de elementos que conforman el síndrome metabólico, mayor es el índice de actividad de la enfermedad.

Respecto al tratamiento administrado y su relación con el síndrome metabólico, se encontró significación con la menor incidencia de síndrome metabólico y la administración de hidroxicloroquina y mayor incidencia con glucocorticoides (**Cuadro 2**). Se realizó análisis de regresión logística multivariante usando el síndrome metabólico como variable dependiente, y la administración de hidroxicloroquina, glucocorticoides, actividad de la enfermedad por SLEDAI 2K y la nefritis lúpica (**Cuadro 3**). La actividad de la enfermedad se asoció independientemente con la aparición de síndrome metabólico y la administración de hidroxicloroquina se asoció independientemente con la ausencia de síndrome metabólico. En el **Cuadro 4** se resume la asociación entre la actividad de la enfermedad y los componentes del síndrome metabólico según los criterios del NCEP ATP III, con significación entre la enfermedad activa y las concentraciones de triglicéridos y c-HDL.

DISCUSIÓN

En este estudio podemos observar la alta frecuencia de síndrome metabólico en lupus eritematoso sistémico, incluso mucho mayor que la reportada en otras series en las que varía de 25 a 39%.^{7,16-19} Esta frecuencia encontrada es

Cuadro 1. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome metabólico (continúa en la siguiente columna)

Variable	Con síndrome metabólico n=42	Sin síndrome metabólico n=60	p
Mujer (%)	36 (86)	56 (93)	0.202
Edad media ± desviación estándar	37.3±12.1	32.1±10.8	0.068
IMC ± media (DE)	29.1±4.9	25±4.4	0.001
Perímetro abdominal, mediana (RIQ)	90.5 (89-100)	79 (77-89)	0.000
Diabetes mellitus (%)	6 (14)	0	0.002
Hipertensión arterial (%)	18 (42.9)	12 (20)	0.012
Tabaquismo (%)	10 (24)	4 (7)	0.013
PCR ≥2 mg/dL	35 (83.3)	35 (58.3)	0.007
VSG mediana (RIQ)	30 (24-43)	27 (16-36)	0.257
Colesterol total, media ± desviación estándar	206.6±63.1	186.7±56.4	0.178
c-HDL, mediana (RIQ)	36 (35-40)	42.5 (35-50)	0.051
Triglicéridos, mediana (RIQ)	197 (150-243)	141 (116.8-193.3)	0.024
c-LDL, media ± desviación estándar	125.2±53.7	108.1±44.8	0.153
Glucosa, mediana (RIQ)	94 (86-120)	89 (83.3-92)	0.030
Tiempo de evolución, mediana (RIQ)	6 (4-9)	5.5 (3-10)	0.242
SLEDAI-2K ≥4 (%)	30 (71.4)	30 (50)	0.030
Presión arterial sistólica, mediana (RIQ)	120 (100-140)	110 (102-120)	0.101
Presión arterial diastólica, mediana (RIQ)	70 (70-80)	70 (60-80)	0.353
C3 bajo (%)	30 (71.4)	44 (73.3)	0.831
C4 bajo (%)	24 (57.1)	18 (30)	0.006
Nefritis lúpica (%)	16 (38.1)	10 (16.7)	0.014
AL positivo (%)	8 (19)	16 (26.6)	0.371

Cuadro 1. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome metabólico (continuación)

Variable	Con síndrome metabólico n=42	Sin síndrome metabólico n=60	p
Anti B2GPI positivo (%)	4 (9.5)	14 (23.3)	0.071
aCL positivo (%)	10 (23.8)	16 (26.6)	0.744
Anti SM	28 (66.7)	38 (63.3)	0.728

RIQ: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; c-HDL: lipoproteína de alta densidad; c-LDL: lipoproteína de baja densidad; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; C3: complemento 3; C4 complemento 4; AL: anticoagulante lúpico; B2GPI: beta-2-glicoproteína-I; aCL: anticardiolipinas; Anti SM: anti-Smith.

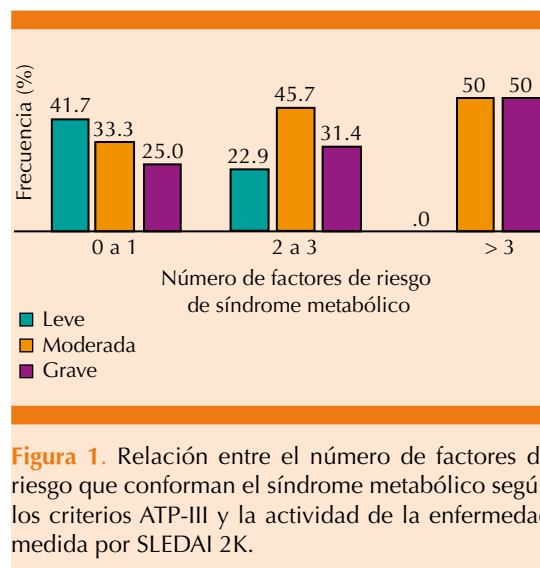


Figura 1. Relación entre el número de factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico según los criterios ATP-III y la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI 2K.

mayor que la reportada en la población en general en nuestro país (27%).²⁰ Esto puede deberse a que nuestra población de pacientes con lupus eritematoso sistémico tiene mayor riesgo cardiovascular y mayor frecuencia de dislipidemia comparada con otras poblaciones,²¹ con mayor índice aterogénico debido al incremento de los



Cuadro 2. Relación entre el tratamiento administrado y la aparición de síndrome metabólico en los pacientes con lupus eritematoso sistémico

Medicamento	Administración/ no administración, núm.	Incidencia de síndrome metabólico en usuarios	Incidencia de síndrome metabólico en no usuarios	p
Hidroxicloroquina	72/30	44%	67%	0.0007
Micofenolato de mofetilo	34/68	35%	44%	0.393
Azatioprina	48/54	37.5%	44%	0.476
Glucocorticoides	78/24	49%	17%	0.005

Cuadro 3. Análisis multivariado de las variables estudiadas y su asociación con el síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Análisis multivariado	RR (IC 95%)	Valor de p
SLEDAI 2K ≥ 4	2.89 (1.21-6.89)	0.017
Nefritis lúpica	1.76 (0.75-4.14)	0.193
Administración de hidroxicloroquina	0.48 (0.19-0.39)	0.014
Administración de glucocorticoide	1.33 (0.34-5.11)	0.678

RR: riesgo relativo; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* 2000.

Cuadro 4. Asociación entre la actividad de la enfermedad mediante SLEDAI 2K y los componentes del síndrome metabólico según NCEP ATP III

Componente del síndrome metabólico	SLEDAI 2K<4 n=42 (%)	SLEDAI 2K ≥ 4 n=60 (%)	p
Glucosa ≥ 110 mg/dL	17	20	0.670
Perímetro abdominal ≥ 88 cm mujeres o ≥ 102 cm hombres	62	63	0.883
Presión arterial sistólica ≥ 150 mmHg	14	20	0.456
Presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg	17	23	0.412
HDL ≤ 40 mg/dL hombres o ≤ 50 mg/dL mujeres	62	85	0.007
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	48	68	0.035

SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* 2000; HDL: lipoproteína de alta densidad.

triglicéridos y al descenso del c-HDL, ambos criterios del síndrome metabólico.

Diferentes estudios han demostrado mayor frecuencia de los componentes del síndrome metabólico en los pacientes con lupus eritematoso sistémico comparados con sus grupos controles.¹⁸⁻²¹ Nuestra evidencia reportó que los pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome metabólico tuvieron de manera significativa mayores concentraciones de triglicéridos, glucosa sérica y mayor perímetro abdominal, comparada con otras series. Esta mayor alteración en la grasa abdominal, lípidos y glucosa puede deberse a las características propias de la población mexicana, dos de las principales son la hipertrigliceridemia y obesidad en América Latina,²² factores que influyen en la resistencia a la insulina y en mayor riesgo cardiovascular.

Encontramos que a mayor actividad de la enfermedad, mayor asociación con la aparición de síndrome metabólico, incluso ningún paciente con síndrome metabólico tenía actividad leve. En la bibliografía la asociación entre la actividad de la enfermedad y el síndrome metabólico en los pacientes con lupus eritematoso sistémico es muy heterogénea, hay estudios que reportan significación^{19,23,24} y otros refieren que no hay relación significativa.^{1,9,18,20,21,25} El síndrome metabólico puede asociarse con mayor actividad debido a que la inflamación se relaciona de manera directa con aumento de la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hi-

pertensión arterial, la resistencia a la insulina y la dislipidemia.²⁶ Asimismo, los pacientes con mayor actividad requieren mayor dosis y frecuencia de fármacos asociados con aumento de los factores de riesgo de síndrome metabólico, como es el caso de los glucocorticoides. También se ha observado que los pacientes con mayores puntuaciones de SLEDAI 2K tienen concentraciones más altas de PCR, VSG, hipocomplementemia C3 y mayor frecuencia de nefropatía lúpica,⁶ todos éstos son factores de riesgo cardiovascular no tradicionales. Por último, es bien sabido que la obesidad se asocia con incremento en la liberación de adipocinas por parte del tejido adiposo, como la leptina y la visfatina, y disminución en la liberación de adiponectina, lo que trae como resultado el aumento de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, todo esto podría explicar por qué los pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome metabólico tienen mayor actividad de la enfermedad.²⁷

Comparamos la asociación entre la actividad de la enfermedad y los componentes del síndrome metabólico, encontramos significación con las concentraciones bajas de c-HDL y la elevación de triglicéridos. Esto se debe a que el estado proinflamatorio conlleva a la disminución de las concentraciones de colesterol total y c-LDL; sin embargo, también produce mayor descenso de los valores de c-HDL aumentando el índice aterogénico.²¹ Nuestro estudio establece una asociación significativa entre la actividad de la enfermedad en lupus eritematoso sistémico y el incremento de los triglicéridos y un descenso en el c-HDL, de manera que los valores elevados de SLEDAI 2K pueden asociarse con incremento del riesgo cardiovascular.

Respecto al tratamiento administrado y la aparición de síndrome metabólico, se encontró que la administración de hidroxycloquina se asoció con menor frecuencia de síndrome metabólico y la prescripción de glucocorticoides con mayor frecuencia. Al realizar la regresión logística,

nuestros resultados apoyan el factor protector de la hidroxycloquina. Este beneficio sobre una menor frecuencia de síndrome metabólico puede deberse a que se ha asociado con menor aparición de nefropatía lúpica y que se relaciona con disminución de c-HDL y aumento de triglicéridos, además, se ha observado mejoría en el perfil lipídico disminuyendo el índice aterogénico, porque inhibe la hidrólisis de ésteres de colesterol en los lisosomas al aumentar el pH e inactivar las proteasas ácidas.²⁸

Entre las limitaciones de este estudio están que al tratarse de un estudio transversal, no pudo hacerse ninguna asociación causa-efecto, otra es el número pequeño de la población incluida. Entre las ventajas destaca la descripción detallada del tratamiento administrado y que ninguno de nuestros pacientes recibía tratamiento con biológicos, lo que podría disminuir la frecuencia real del síndrome metabólico al asociarse con menor resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

La frecuencia de síndrome metabólico en los pacientes con lupus eritematoso sistémico en este estudio es elevada, y se vincula sobre todo con las concentraciones bajas de c-HDL y las concentraciones altas de triglicéridos. Existe relación significativa entre la actividad de la enfermedad y la aparición del síndrome metabólico, por lo que es de suma importancia el control adecuado de la enfermedad para disminuir el riesgo cardiovascular primando la administración del hidroxycloquina en la medida de lo posible porque se trata de un factor protector contra el síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208-14.



2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
3. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der LA, Smelt AH. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:275-80.
4. Aaksonen DE, Niskanen L, Nyssönen K, Punnonen K, et al. C-reactive protein and the development of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-10.
5. Bengtsson AA, Trygg J, Wuttge DM, Sturfelt G, et al. Metabolic Profiling of systemic lupus erythematosus and comparison with primary Sjögren's syndrome and systemic sclerosis. *Plos One* 2016;11:e0159384.
6. Erdozain JG, Irastorza GR. Síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico: causas y consecuencias. *Med Clin (Barc)* 2015;144:309-11.
7. Parker B, Ahmad Y, Shelmerdine J, Edlin H, et al. An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:1459-65.
8. Demir S, Artim-Esen B, Şahinkaya Y, Pehlivan Ö, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: a cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus* 2016;25:177-84.
9. Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, Tutor-Ureta P, et al. Metabolic syndrome is associated with decreased circulating endothelial progenitor cells and increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:129-36.
10. Westerweel PE, Luijten RK, Hoefer IE, et al. Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:865-70.
11. Moonen JR, de Leeuw K, van Seijen XJ, et al. Reduced number and impaired function of circulating progenitor cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R84.
12. Chironi G, Walch L, Pernellet MG, Gariepy J, et al. Decreased number of circulating CD34⁺KDR⁺ cells in asymptomatic subjects with pre-clinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;191:115-20.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
14. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. For the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
15. Ibáñez D, Gladman D, Urowitz M. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. *J Rheumatol* 2007;34:336-40.
16. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008;17:348-54.
17. Ormseth MJ, Swift LL, Fazio S, Linton MF, et al. Free fatty acids are associated with metabolic syndrome and insulin resistance, but not inflammation in SLE patients. *Lupus* 2013;22:26-33.
18. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:1019-25.
19. Telles RW, Lanna CC, Ferreira GA, Ribeiro AL. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010;19:803-9.
20. Chagas MM, Mont I, Oliveira X, Mendes AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int* 2015. DOI 10.1007/s00296-015-3316-z.
21. Batún-Garrido JAJ, Radillo-Alba HA, Hernández-Núñez E, Olán F. Dislipidemia y riesgo aterogénico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 2016;147:61-6.
22. Escobedo J, Pérez R, Schargrodsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gac Med Mex* 2014;150:128-36.
23. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1530-36.
24. Parker B, Urowitz BM, Gladman DD, Lunt M, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1308-14.
25. García-Villegas EA, Lerman-Garber I, Flores-Suárez LF, Aguilar-Salinas C, et al. Prognostic value of metabolic syndrome for the development of cardiovascular disease in a cohort of premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 2015;144:289-96.
26. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Raya-Álvarez E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. *Semin Fund Esp Reumatol* 2012;13:95-102.
27. Gómez R, Conde J, Gómez J, Lago F, Gualillo O. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatol Clin* 2009;5:6-12.
28. Beyen A, van der Molen A, Geelen M. Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by chloroquine. *Lipids* 1981;16:472-4.

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 ^(1,2)



Seguro y confiable
Vontrol no causa sedación ⁽³⁾



sanfer®



Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides

Cacho-Díaz B¹, Spínola-Marroño H¹, Granados-García M¹, Reyes-Soto G¹, Cuevas-Ramos D², Herrera-Gómez A¹, Olvera-Manzanilla E¹

Resumen

ANTECEDENTES: el cáncer es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo; la neoplasia endocrinológica más frecuente es el cáncer de tiroides. A pesar que la mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides tienen buen pronóstico, 10 a 15% de los pacientes muestra recurrencia de la enfermedad e incluso 5% padece metástasis a distancia. Las metástasis cerebrales del cáncer de tiroides son raras y habitualmente conllevan mal pronóstico.

OBJETIVO: describir las características demográficas y radiológicas, así como el pronóstico clínico de pacientes con cáncer de tiroides que requirieron consulta neurológica.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes atendidos en un centro de referencia de tercer nivel con cáncer de tiroides que requirieron consulta neurológica entre enero de 2010 y enero de 2016. Se estudiaron las concentraciones séricas de tiroglobulina, TSH y anticuerpos anti-tiroglobulina, como se ha sugerido previamente.

RESULTADOS: encontramos siete pacientes con metástasis cerebrales por cáncer de tiroides y las comparamos con registros encontrados en la bibliografía. El género masculino, la edad avanzada y las concentraciones elevadas de tiroglobulina se asociaron con mayor frecuencia de metástasis a distancia de cáncer de tiroides.

CONCLUSIONES: las metástasis cerebrales de cáncer de tiroides son complicaciones poco frecuentes con pronóstico adverso. La tiroglobulina es un marcador tumoral muy útil para el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides ya que está elevada en pacientes con actividad sistémica y muy elevada en sujetos con metástasis cerebrales.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides, metástasis cerebrales, tiroglobulina, tratamiento.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):452-458.

Brain metastases in patients with thyroid cancer.

Cacho-Díaz B¹, Spínola-Marroño H¹, Granados-García M¹, Reyes-Soto G¹, Cuevas-Ramos D², Herrera-Gómez A¹, Olvera-Manzanilla E¹

Abstract

BACKGROUND: Cancer is one of the first causes of both mortality and morbidity in the world. Thyroid cancer is the most common

¹ Unidad de Neurociencias.

² Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 22 de noviembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Bernardo Cacho Díaz
bernardocacho@doctor.com

Este artículo debe citarse como

Cacho-Díaz B, Spínola-Marroño H, Granados-García M, Reyes-Soto G y col. Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):452-458.



endocrine neoplasm. Although most TC patients have a good prognosis, 10 to 15% present recurrent disease and up to 5% show distant metastases. Brain metastases are unusual and are associated with a worse prognosis.

OBJECTIVE: To describe the demographic and radiological characteristics, as well as clinical prognosis of patients with thyroid cancer who required neurological consultation.

MATERIAL AND METHOD: A prospective observational study in which patients with thyroid cancer who required neurological consultation, attended in a tertiary referral cancer center, was done from January 2010 to January 2016. Serum levels of thyroglobulin, TSH and anti-thyroglobulin antibodies were studied, as suggested previously.

RESULTS: We followed around 400 patients with TC and we found seven patients with brain metastases by thyroid cancer and compared them with records found in literature. Male gender, older age and high levels of thyroglobulin were associated with higher incidence of distant metastases of thyroid cancer.

CONCLUSIONS: Brain metastases of thyroid cancer are little frequent complications with adverse prognosis. Thyroglobulin is a very useful tumoral marker for the following of patients with thyroid cancer, because it is high in patients with systemic activity and very high in patients with brain metastases.

KEYWORDS: thyroid cancer; brain metastases; thyroglobulin; treatment

¹ Unidad de Neurociencias.

² Departamento de Endocrinología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Bernardo Cacho Díaz
bernardocacho@doctor.com

ANTECEDENTES

El cáncer de tiroides representa más de 90% de todas las neoplasias endocrinas, pero sólo 1% de las neoplasias en general.¹ El cáncer de tiroides diferenciado surge de las células foliculares y representa más de 90% de los casos de cáncer de tiroides diagnosticados; en este grupo el cáncer de tiroides papilar es el más común (90%), seguido por el cáncer de tiroides folicular (10%).² El cáncer de tiroides diferenciado se trata inicialmente con cirugía (por ejemplo, tiroidectomía radical y estudio de ganglio centinela), seguido de terapia con yodo radiactivo en pacientes con riesgo sustancial de recurrencia.³ El seguimiento con ultrasonido de cuello y la medición de la

concentración de tiroglobulina sérica posterior a estimulación con hormona estimulante de tiroides (TSH) recombinante o posterior al retiro de hormonas tiroideas ayuda a detectar enfermedad persistente o recurrente. Más de 85% de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado se presentan con enfermedad limitada y terminan libres de enfermedad después del tratamiento.⁴ No obstante, cerca de 10 a 15% de los pacientes con cáncer de tiroides tiene enfermedad recurrente e incluso 5% muestra metástasis a distancia al momento de la presentación. En 75% de los pacientes con enfermedad recurrente, la extensión de la enfermedad afecta los ganglios linfáticos del cuello.⁵ No hay ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen el

tratamiento primario o el de las recurrencias.³ Los pacientes con enfermedad recurrente fuera del cuello usualmente se presentan con micro-metástasis en pulmón o infiltración ósea.⁵ Las metástasis cerebrales del cáncer de tiroides son raras, afectan sólo a 0.5 a 2.3% de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado.⁶⁻¹² El pronóstico generalmente es adverso debido a sus altas tasas de morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes atendidos en un centro de referencia de tercer nivel con cáncer de tiroides que requirieron consulta neurológica entre enero de 2010 y enero de 2016. Se describen las características demográficas y radiológicas, así como su pronóstico clínico. Se estudiaron las concentraciones séricas de tiroglobulina, TSH y anticuerpos anti-tiroglobulina, como se ha sugerido previamente.¹³

RESULTADOS

Durante el periodo establecido, 385 pacientes se diagnosticaron con cáncer de tiroides¹⁴ y 61 (16%) fueron referidos para evaluación neurológica. De ellos, a siete pacientes se les detectó metástasis cerebrales. Las características se describen en el **Cuadro 1**. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 59 años (límites: 50 y 72 años) con intervalo promedio entre el diagnóstico del cáncer de tiroides y las metástasis cerebrales de 16 meses (límites: 1-31 meses). Todos los pacientes tenían metástasis en otros sitios al momento de la detección de las metástasis cerebrales. Tres casos tenían metástasis cerebral única, de ellos, dos fueron aptos para resección quirúrgica seguida de radioterapia a cerebro completo. El diámetro máximo promedio fue de 40 mm (límites: 10-57 mm). La supervivencia promedio fue de 17 meses (límites: 1-58 meses). La mayoría de los pacientes falleció debido a

complicaciones relacionadas con las metástasis cerebrales o con la enfermedad sistémica.

La tiroglobulina sérica de pacientes con metástasis cerebrales tuvo una concentración promedio de 8,087 ng/mL (límites: 116-25,551, rango intercuartil [RIC] 300-13,687), la tiroglobulina promedio en los pacientes con cáncer de tiroides y actividad sistémica fue de 210 (límites: 8.4-1,832; RIC 30-125) y en los sujetos con cáncer de tiroides sin actividad tumoral evidenciable, la tiroglobulina fue de 2.4 (límites: 0.2-47; RIC de 0.2-1).

DISCUSIÓN

Reportamos siete pacientes con cáncer de tiroides y metástasis cerebrales, la proporción mujer:hombre de la cohorte fue de 1:2.5, en contraste con la proporción general de 2-4:1 en pacientes con cáncer de tiroides.^{6,15} Algunos autores apoyan la noción de un riesgo relativo mayor para los hombres de padecer metástasis a distancia; después de revisar 131 casos reportados,^{6-8,11,16-29} incluidos nuestros siete pacientes (82 mujeres, 56 hombres), vemos que hay una proporción entre mujeres:hombres de 1.5:1, lo que pone en duda la teoría de una mayor proporción de metástasis cerebrales entre hombres. Las metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides se han asociado con el género masculino, edad avanzada, tumores primarios voluminosos y evidencia de invasión extratiroidea con la aparición de metástasis distantes,^{15,16,18,30} además de ser factores independientes para predecir el pronóstico.³¹⁻³⁴ Hay diversas escalas y herramientas para distinguir el riesgo bajo o alto de muerte por cáncer de tiroides,^{5,34-36} pero su análisis excede el alcance de este trabajo. El intervalo promedio entre el diagnóstico de cáncer de tiroides y metástasis cerebrales fue de 15.7 meses (intervalo: 1-31 meses), igual a otros reportados.^{17,18,25}

**Cuadro 1.** Características de siete pacientes con cáncer de tiroides y metástasis cerebrales

Caso	Sexo	Edad (años)	Histología	Tiempo en meses de diagnóstico entre cáncer de tiroides y metástasis cerebrales	Otras metástasis	Número y tamaño (mm) de la metástasis	Tratamiento	Supervivencia (meses)
1	M	65	Escasamente diferenciado folicular	5	Local, pulmón	U, 41	RCC	7
2	H	62	Bien diferenciado papilar	1	Local, pulmón	M, 38	RCC	1
3	H	50	Bien diferenciado papilar	20	Local, hueso, pulmón	M, 57	RCC	6
4	H	54	Bien diferenciado papilar	29	Local, hueso, pulmón	M, 38	RCC	1
5	H	55	Bien diferenciado papilar	15	Local, pulmón	U, 55	Qx + RCC	58
6	M	56	Bien diferenciado papilar	31	Local, pulmón	U, 41	Qx + RCC	34
7	H	72	Escasamente diferenciado papilar	9	Local, hueso, pulmón	M, 10	RCC	13

U: única; M: múltiple; RCC: radioterapia a cerebro completo; Qx: resección quirúrgica.

La supervivencia media en pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de tiroides tratados en nuestro centro fue de 17 meses, mayor a algunos reportes,⁶ pero similar a otros.^{16,18,25} En términos histológicos, el cáncer de tiroides papilar bien diferenciado se encontró en cinco casos y en dos componente anaplásico (uno folicular y otro papilar). Los pacientes con carcinoma anaplásico tienen supervivencia diferente (en promedio 10 meses en comparación con los 20 meses en los bien diferenciados), en este estudio no se alcanzó significación estadística como lo reportado por otros.¹⁷ Las metástasis a hueso tuvieron un efecto negativo en la supervivencia (promedio 6.7 meses contra 25 meses en pacientes sin metástasis a hueso), igual a lo reportado.¹⁷

En nuestra serie, tres pacientes tuvieron metástasis cerebral única (43%), pero sólo dos se consideraron aptos para resección quirúrgica y radioterapia a cerebro completo. El otro paciente tenía un estado funcional muy deficiente. Anteriormente se pensaba que las metástasis

cerebrales únicas eran raras,¹⁹ pero mientras más casos se han reportado se ha visto que se encuentran en 46% de los pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de tiroides.¹⁶

La cirugía, seguida de radioterapia a cerebro completo como tratamiento contra las metástasis cerebrales, ha mostrado aumento en las tasas de supervivencia.³⁷ En nuestra serie, los pacientes tratados quirúrgicamente tuvieron mejor supervivencia (promedio 46 meses contra 5.6 meses de los que no fueron seleccionados [$p=0.003$]), resultados similares a los de otros estudios.^{6,16} No obstante, un sesgo en la selección es un factor probable que afecte esas tasas, es decir, el hecho de que los pacientes con menos metástasis o metástasis únicas son los considerados aptos para la operación es lo que puede generar tasas más altas de supervivencia. La radiocirugía con bisturí de rayos gamma (*Gamma-Knife*) puede jugar un papel importante en el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de tiroides debido a que es efectiva y poco invasiva.^{16,23,27}

El tratamiento con yodo radiactivo debe considerarse ya que se ha reportado mejor respuesta de metástasis a distancia, incluidas las metástasis cerebrales,^{9,11,24} sin olvidar que existe riesgo de edema cerebral.

La persistencia, recurrencia o metástasis regional del cáncer de tiroides diferenciado usualmente afecta los ganglios linfáticos del cuello y suele detectarse ayudado con las concentraciones séricas de tiroglobulina, auxiliado de un examen físico completo y técnicas de imagen como ultrasonido. En algunos casos, de ser necesario, se utiliza la biopsia por aspiración con aguja fina.³⁸ Las concentraciones seriadas de tiroglobulina son recomendables para el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides,³⁹ particularmente después del uso de TSH recombinante o el cese de la terapia de reemplazo de hormonas tiroideas.⁴⁰⁻⁴² La tiroglobulina es específica y extremadamente útil como marcador tumoral para el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides.^{4,15,43} Nosotros encontramos que existen concentraciones elevadas de tiroglobulina en pacientes con enfermedad sistémica (promedio 210 ng/mL), muy elevadas en los pacientes con metástasis cerebrales (promedio 15,029 ng/mL), a diferencia de los sujetos sin evidencia de enfermedad recurrente o residual (promedio 2.4 ng/mL) con significación estadística ($p < 0.0001$). Las concentraciones de tiroglobulina sérica también se han correlacionado con la supervivencia global.^{44,45}

CONCLUSIÓN

Las metástasis cerebrales de cáncer de tiroides son complicaciones poco frecuentes con pronóstico adverso. El sexo masculino y una edad mayor se han asociado con mayor frecuencia de metástasis a distancia por cáncer de tiroides. Entre pacientes con metástasis cerebrales la resección quirúrgica, cuando está indicada, seguida de radioterapia a cerebro completo es el

tratamiento con mejor tasa de supervivencia. La tiroglobulina es un marcador tumoral muy útil para el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides ya que está elevada en pacientes con actividad sistémica y muy elevada en sujetos con metástasis cerebrales.

REFERENCIAS

1. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 Sep;36(3):753-78, vii. PubMed PMID: 17673127.
2. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89(1):202-17. PubMed PMID: 10897019.
3. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):148-56. PubMed PMID: 17267329.
4. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol/European Federation of Endocrine Societies* 2006;154(6):787-803. PubMed PMID: 16728537.
5. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985 Feb 15;55(4):794-804. PubMed PMID: 3967174.
6. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3637-42. PubMed PMID: 9360519.
7. Ota T, Bando Y, Hirai M, Tanaka N, et al. Papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases to the cerebrum: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001 Mar;31(3):112-5. PubMed PMID: 11336322.
8. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985 Feb 15;55(4):805-28. PubMed PMID: 3967175.
9. Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouleux S, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Aug;91(8):2892-9. PubMed PMID: 16684830.
10. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988 Jan 1;61(1):1-6. PubMed PMID: 3334935.



11. Hjiyiannakis P, Jefferies S, Harmer CL. Brain metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(5):327-30. PubMed PMID: 8934054.
12. Benbassat CA, Mechlis-Frith S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2006 Jun;30(6):1088-95. PubMed PMID: 16736341.
13. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3242-7. PubMed PMID: 12107232.
14. Granados-García M, Leon-Takahashi A, Guerrero-Huerta F, Taissoun-Aslan Z. Cancer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gac Méd Méx* 2014;150:65-77.
15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998 Jan 29;338(5):297-306. PubMed PMID: 9445411.
16. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003 Jul 15;98(2):356-62. PubMed PMID: 12872357.
17. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, et al. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 2001 Jan;51(1):33-40. PubMed PMID: 11349878.
18. Biswal BM, Bal CS, Sandhu MS, Padhy AK, Rath GK. Management of intracranial metastases of differentiated carcinoma of thyroid. *J Neurooncol* 1994;22(1):77-81. PubMed PMID: 7714554.
19. Goolden AW, McLaughlin JE, Valentine AR, Pease C. Solitary cerebral metastasis from a papillary carcinoma of the thyroid. *Postgrad Med J* 1990 Feb;66(772):127-9. PubMed PMID: 2349183. Pubmed Central PMCID: 2429531.
20. Olson AC, Haugen BR, Walter J, Kwak JJ, et al. SPECT/CT and I131 therapy of brain metastases from follicular variant papillary thyroid carcinoma (FVPTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Oct;99(10):3511-2. PubMed PMID: 25057877.
21. Diyora B, Nayak N, Kamble H, Sharma A. Brain metastasis from papillary carcinoma of thyroid gland. *J Neurosci Rural Pract* 2010 Jan;1(1):55-7. PubMed PMID: 21799626. Pubmed Central PMCID: 3137840.
22. Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, et al. Cerebellar metastasis as first metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Endocrine J* 2005 Dec;52(6):653-7. PubMed PMID: 16410655.
23. Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer. *J Neurooncol* 2009 Jul;93(3):355-9. PubMed PMID: 19139821.
24. Vrachimis A, Schmid KW, Jurgens H, Schober O, et al. Cerebral metastases from thyroid carcinoma: complete remission following radioiodine treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013 Dec 13;110(50):861-6. PubMed PMID: 24399028. Pubmed Central PMCID: 3888929.
25. Misaki T, Iwata M, Kasagi K, Konishi J. Brain metastasis from differentiated thyroid cancer in patients treated with radioiodine for bone and lung lesions. *Ann Nuclear Med* 2000 Apr;14(2):111-4. PubMed PMID: 10830528.
26. Ogawa Y, Sugawara T, Seki H, Sakuma T. Thyroid follicular carcinoma metastasized to the lung, skull, and brain 12 years after initial treatment for thyroid gland--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006 Jun;46(6):302-5. PubMed PMID: 16794352.
27. Anoop TM, Mini PN, Divya KP, Nikhil S, Jabbar PK. Clinical images. Thyroid follicular carcinoma presenting as intra-orbital, intracranial, and subcutaneous metastasis. *Am J Surg* 2010 Jun;199(6):e72-4. PubMed PMID: 20409510.
28. Aguiar PH, Agner C, Tavares FR, Yamaguchi N. Unusual brain metastases from papillary thyroid carcinoma: case report. *Neurosurgery* 2001 Oct;49(4):1008-13. PubMed PMID: 11564267.
29. Isoda H, Takahashi M, Arai T, Ramsey RG, et al. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. *Neuroradiology* 1997 Mar;39(3):198-202. PubMed PMID: 9106294.
30. Hay ID. Brain metastases from papillary thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1987 Mar;147(3):607, 11. PubMed PMID: 3827442.
31. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, et al. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Jul;130(7):819-24. PubMed PMID: 15262757.
32. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003 Aug;197(2):191-7. PubMed PMID: 12892796.
33. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical Endocrinol* 2005 Jul;63(1):87-93. PubMed PMID: 15963067.
34. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 2007 Apr;22(2):250-5. PubMed PMID: 17600472.
35. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988 Dec;104(6):947-53. PubMed PMID: 3194846.
36. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987 Dec;102(6):1088-95. PubMed PMID: 3686348.
37. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases

- to the brain. *N Engl J Med* 1990 Feb 22;322(8):494-500. PubMed PMID: 2405271.
38. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4278-81. PubMed PMID: 17684045.
 39. Girelli ME, De Vido D. Serum thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2000 Jul;54(6):330-3. PubMed PMID: 10989968.
 40. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Mar;88(3):1107-11. PubMed PMID: 12629092.
 41. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Sep;90(9):5047-57. PubMed PMID: 15972576.
 42. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Apr;88(4):1433-41. PubMed PMID: 12679418.
 43. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nuclear Med* 1999 Nov;26(11):1448-52. PubMed PMID: 10552086.
 44. Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1975 Aug;56(2):272-7. PubMed PMID: 1150869. Pubmed Central PMCID: 436584.
 45. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Feb;91(2):498-505. PubMed PMID: 16303836.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas¹**

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

Neuroflax® >
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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





Extubación fallida en una unidad de cuidados intensivos de la Ciudad de México

Sosa-Medellín MA¹, Marín-Romero MC²

Resumen

ANTECEDENTES: el soporte ventilatorio invasivo es una medida terapéutica de uso común en las unidades de cuidados intensivos; una vez aliviada la enfermedad que ocasionó el apoyo ventilatorio se inicia con el retiro de esta modalidad. Cuando se realiza el retiro puede ocurrir una extubación fallida incluso en 20% de los pacientes, requiriendo reintubación.

OBJETIVO: reportar la frecuencia de extubación fallida en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital 1° de Octubre del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio analítico, observacional y transversal, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos, en el que se analizaron expedientes en el periodo del 1 de marzo de 2014 al 28 de febrero de 2015, con apoyo de ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas y que se extubaron después de una prueba de ventilación espontánea exitosa.

RESULTADOS: se incluyeron 146 expedientes, 74 (51%) fueron de pacientes del sexo femenino, con promedio de edad de 56 años. Las indicaciones de la ventilación mecánica fueron: estado de choque, n=44 (30%), posquirúrgicos, n=40 (27%). El porcentaje de falla del retiro de la ventilación fue de 18%. El riesgo de prevalencia de extubación fallida fue: midazolam OR 4.8 (IC95% 1.56-14.8, p=0.002), obesidad OR 2.5 (IC95% 1.07-6.16), deterioro neurológico como indicación de ventilación OR 6 (IC95% 3.14-11.8), acidosis metabólica OR 5.2 (IC95% 1.2-22.6).

CONCLUSIONES: la prevalencia de extubación fallida en nuestra unidad de cuidados intensivos es de 18%, similar a lo reportado en la bibliografía.

PALABRAS CLAVE: extubación fallida, *weaning*, prueba de ventilación espontánea, índice de respiración superficial, prueba de fuga.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):459-465.

Failed extubation in an intensive care unit of Mexico City.

Sosa-Medellín MA¹, Marín-Romero MC²

Abstract

BACKGROUND: Invasive ventilatory support is a therapeutic measure commonly used in the Intensive Care Units, cured the disease that

¹ Médico especialista en Medicina de Urgencias y Medicina Crítica. Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 21, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

² Médico especialista en Anestesiología y Medicina Crítica. Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 1 de diciembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dra. María del Carmen Marín Romero
marincita75@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Sosa-Medellín MA, Marín-Romero MC. Extubación fallida en una unidad de cuidados intensivos de la Ciudad de México. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):459-465.

caused the ventilatory support begins with withdrawal of this modality. Once the withdrawal is performed, a failed extubation can occur in up to 20% of patients, requiring reintubation.

OBJECTIVE: To report the frequency of failed extubation in the Adult Intensive Care Unit from the Hospital 1° de Octubre, ISSSTE, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: An analytical, observational and transversal study was made in the intensive care unit; files were analyzed in the period from March 1st, 2014 to February 28, 2015, with support of mechanical ventilation for more than 24 hours and extubated after a successful spontaneous breath trail.

RESULTS: One hundred forty-six records were identified, 74 (51%) were female, with a mean age of 56 years. The indications for mechanical ventilation were: shock state 44 (30%), postoperative 40 (27%). The percentage of ventilation withdrawal failure was 18%. The risk of prevalence for failed extubation: for midazolam OR 4.8 (95% CI 1.56-14.8, $p=0.002$), obesity OR 2.5 (95% CI 1.07-6.16), neurological deterioration as an indication of ventilation OR 6 (95% CI 3.14-11.8), metabolic acidosis OR 5.2 (95% CI 1.2-22.6).

CONCLUSIONS: The prevalence of failed extubation in our intensive care unit is 18%, similar to that reported in the literature.

KEYWORDS: failed extubation; weaning; spontaneous breath trail; rapid shallow breathing index; cuff leak test

¹ Médico especialista en Medicina de Urgencias y Medicina Crítica. Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 21, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

² Médico especialista en Anestesiología y Medicina Crítica. Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. María del Carmen Marín Romero
marincita75@hotmail.com

ANTECEDENTES

Muchos de los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos es por el requerimiento de apoyo respiratorio por insuficiencia respiratoria aguda, que puede ser consecuencia de neumonía aguda grave, neumonías adquiridas en el hospital, broncoaspiración, estados de choque, insuficiencia cardíaca aguda, descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diversas enfermedades que requieren cuidados críticos, por lo que la ventilación mecánica es una herramienta clave en la atención de estos pacientes.^{1,2}

Es recomendable comenzar las medidas de retiro de la ventilación y posteriormente, de estar en condiciones el enfermo, realizar la extubación,

estas medidas se inician una vez que la causa patológica que originó la necesidad del apoyo ventilatorio invasivo se ha resuelto, lo anterior es trascendental debido a que según algunas estimaciones este proceso de retiro puede llevar hasta 40% del tiempo que permanece el paciente en ventilación mecánica.

Algunos trabajos demostraron que prolongar la ventilación mecánica puede acarrear complicaciones para el paciente, que repercuten en su estado clínico y en costos hospitalarios.²⁻⁴

Al proceso donde comienza el retiro progresivo y evaluación de la función respiratoria se le ha llamado de diferentes formas: destete, retiro, liberación o por algunos, el anglicismo *weaning*.



Se le llama destete sencillo o simple cuando se tiene éxito en la primera prueba de *weaning* y los pacientes se extuban sin dificultad. Se entiende por destete difícil cuando se requieren menos de siete días y tres ensayos para poder extubar a los pacientes. Y hablamos de destete prolongado en los pacientes que requieren más de una semana para poder ser extubados.^{5,6}

La extubación exitosa ocurre cuando el paciente es separado del respirador por más de 48 horas. La extubación fallida o falla de la extubación es la incapacidad de respirar espontáneamente en las primeras 48 horas después del retiro de la vía aérea artificial y el paciente es incapaz de mantener una vía aérea permeable.^{2,5}

La extubación fallida ocurre incluso en 20% de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos, y esta falla de procedimiento está acompañada de un efecto importante en la evolución y sobre todo en la mortalidad, que se incrementa en 25 a 50%.⁶⁻⁸

Tomando en cuenta el efecto de la mortalidad en los pacientes con fracaso en la extubación, los días de estancia en una unidad de cuidados intensivos, así como las complicaciones asociadas con esta enfermedad, es importante conocer el porcentaje de extubación fallida en cada unidad de cuidados críticos para poder identificar las características de los pacientes que pueden tener fracaso y evitar que repercuta en la morbilidad y mortalidad y en altos costos a la institución de salud.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio analítico, observacional, transversal, en el que se incluyeron los expedientes de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, del periodo del 1 marzo de 2014 al 28 febrero de 2015.

Nuestro cálculo de muestra fue de 146 expedientes, los cuales se eligieron de manera consecutiva, estos expedientes contaban con registro de extubación fallida o "reintubación" y cumplieron los criterios de inclusión: derechohabientes al ISSSTE, uno y otro sexo, edad de 18 a 85 años, ventilación mecánica invasiva >24 h y que fueron extubados después de una prueba de ventilación espontánea exitosa. Todos los datos se registraron en una hoja de cálculo de Excel.

Se usó estadística descriptiva de la población estudiada. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central con su respectiva medida de dispersión. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas, proporciones o porcentajes e intervalos de confianza de 95% y un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. También se realizó un análisis estratificado y se calculó la razón de momios para la prevalencia. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 2010.

RESULTADOS

Se incluyeron 146 expedientes que reunieron los criterios de inclusión, de éstos, 74 (51%) fueron del sexo femenino, la edad promedio fue de 56 años y el grupo de edad con más casos fue el de 60 años o más con un total de 52 (36%). La indicación de la ventilación mecánica de los pacientes incluidos fueron por estado de choque en 44 casos (30%) y pacientes posquirúrgicos 40 casos (27%) como las indicaciones principales. La duración de ventilación mecánica varió de 2 a 20 días con media de 7.5 días. En la variable de índice de masa corporal el sobrepeso representó el mayor número de casos con 54 (38%), 48 pacientes (33%) tenían peso adecuado y 42 pacientes (29%) eran obesos. El tipo de sedante durante la ventilación mecánica que más se indicó fue el midazolam en 86 pacientes (59%). Respecto al objetivo principal de nuestro estudio

se encontró un porcentaje de extubación fallida de 18% (**Cuadro 1**).

En el desglose de los grupos de acuerdo con el resultado de extubación se obtuvieron dos grupos: grupo de falla en el retiro y grupo de éxito, en los valores sociodemográficos se puede observar que la media de edad de los pacientes que tuvieron falla fue de 51 años y se encontró que los pacientes de 58 años tuvieron mayor éxito en el retiro. Ambos encontrados en el intervalo de 51 a 60 años, sin valor estadístico; sin embargo, la obesidad, con porcentaje de 46% de extubación fallida, representó un valor estadísticamente significativo ($p=0.03$).

Cuadro 2

Cuadro 1. Características del grupo

Variable	n=146 (%)
Falla en la extubación	26 (18)
Edad	
18-30	8 (5.5)
31-40	20 (14)
41-50	28 (19)
51-60	38 (26)
Mayor de 60	52 (36)
Género femenino	74 (51)
Indicación de la ventilación mecánica	
Choque	44 (30)
Posquirúrgico	40 (27)
Insuficiencia respiratoria aguda	28 (19)
Deterioro neurológico	24 (16)
Paro cardiorrespiratorio	10 (7)
Duración en días de la ventilación mecánica (media)	7.5 (2-20)
Grado de índice de masa corporal	
Normal	48 (33)
Sobrepeso	54 (38)
Obesidad	42 (29)
Tipo de sedante	
Propofol	60 (41)
Midazolam	86 (59)

Cuadro 2. Comparación de grupos: variables sociodemográficas

Variable	Extubación fallida, n=26 (%)	Extubación exitosa, n=120 (%)	p
Edad	51±4*	58±2*	0.10**
Género			0.38
Femenino	12 (46)	62 (52)	
Masculino	14 (54)	58 (48)	
Obesidad	12 (46)	30 (25)	0.03

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov: * media, ** t de Student, χ^2 Nivel de significación: $p<0.05$.

En cuanto a las variables clínicas que se analizaron, encontramos que la duración de la ventilación mecánica en el grupo que tuvo falla en el retiro se encontró un intervalo de 4 a 14 días con media de 9 días, en comparación con el grupo de éxito en el que se obtuvo un intervalo de 4 a 10 con media de 7 días ($p=0.01$). Se encontraron cuatro pacientes (15%) con acidosis metabólica en el grupo de falla y cuatro pacientes (3%) en el grupo de éxito ($p=0.03$) con valor estadísticamente significativo (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Comparación de grupos: características clínicas

Variable	Extubación fallida, n=26 (%)	Extubación exitosa, n=120 (%)	p
Duración de la ventilación	9±5	7±3	0.01**
Acidosis metabólica	4 (15)	4 (3)	0.03
Acidosis respiratoria	2 (8)	2 (1.6%)	0.14
Presión arterial elevada	12 (46)	36 (30)	0.08
Balance de líquidos			0.158
Positivo	16 (62)	57 (47)	
Negativo	10 (38)	62 (53)	

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov: ** t de Student, χ^2 nivel significativo: $p<0.05$.

En cuanto a los predictores para el retiro de la ventilación que se incluyeron no se encontró valor estadísticamente significativo. Al comparar los grupos de falla y éxito con los tipos de sedante, se encontró mayor porcentaje en los que recibieron sedación con midazolam con porcentaje de falla de 85% con valor estadísticamente significativo ($p=0.002$). **Cuadro 4**

En cuanto a la indicación de ventilación mecánica los pacientes con deterioro neurológico tuvieron el mayor porcentaje de extubación fallida (54%). **Cuadro 5**

Se estimó el riesgo de extubación fallida mediante la razón para riesgo de prevalencia, y

Cuadro 4. Comparación de grupos: tipo de sedante

Variable	Extubación fallida, n=26 (%)	Extubación exitosa, n=120 (%)	p
Tipo de sedante			0.002
Midazolam	22 (85%)	64 (53%)	
propofol	4 (15%)	56 (47%)	

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov: t de Student, χ^2 nivel de significación: $p<0.05$.

Cuadro 5. Comparación de grupos: indicación de la ventilación mecánica

Indicación de ventilación mecánica	Extubación fallida, n=26 (%)	Extubación exitosa, n=120 (%)	p
			0.001
Choque	6 (23)	38 (32)	
Insuficiencia respiratoria aguda	2 (8%)	26 (22)	
Deterioro neurológico	14 (54%)	10 (8)	
Posquirúrgico	2 (8)	38 (32)	
Paro cardiorrespiratorio	2 (8)	8 (7)	

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov: ** t de Student, χ^2 Nivel de significación: $p<0.05$.

resultaron estadísticamente significativos los siguientes: factor de riesgo de extubación fallida, el midazolam se encontró con OR de 4.8 (IC95%: 1.56-14.8, $p=0.002$) y propofol como factor de protección con OR de 0.208 (IC95%: 0.068-0.639, $p=0.02$). Los pacientes con obesidad obtuvieron OR 2.5 (IC95%: 1.07-6.16, $p=0.03$) y los pacientes en los que la indicación de la ventilación mecánica fue deterioro neurológico se obtuvo OR 6 (IC95%: 3.14-11.8, $p=0.001$). **Cuadro 6**

DISCUSIÓN

La extubación fallida se define como el requerimiento de ventilación mecánica en las 48 horas posteriores a la extubación.

En diversos estudios se han reportado porcentajes de falla en el retiro de ventilador de 10 a 20%, en nuestro estudio se obtuvo un porcentaje de extubación fallida de 18%, que es similar a lo reportado en la bibliografía.⁶

En nuestro estudio incluimos la indicación de apoyo ventilatorio invasivo y observamos que el estado de choque y posquirúrgico fueron las

Cuadro 6. Estimación de riesgo de prevalencia de extubación fallida

Variable	OR	IC95%	p
Tipo de sedante midazolam	4.8	1.56-14.8	0.002
Obesidad	2.5	1.07-6.16	0.03
Indicación de ventilación mecánica: deterioro neurológico	6	3.14-11.8	0.001
Acidosis metabólica	5.2	1.2-22.6	0.03
Balance de líquidos positivo	1.7	0.718-4.0	0.158
Prueba de fuga adecuada	0.289	0.075-1.11	0.07
Índice de PaO_2/FiO_2 bajo	1.03	0.317-3.34	0.58

IC95%: intervalo de confianza a 95%; nivel de significación: $p<0.05$.

principales causas, mientras que en el estudio de Thille y colaboradores⁸ reportan a la insuficiencia respiratoria y al estado de choque como sus primeras causas, coincidiendo sólo con el estado de choque entre las dos primeras causas de apoyo ventilatorio.

El tiempo de intubación y de ventilación mecánica que reportamos en este estudio tuvo duración media de 7.5 días, mayor al reportado porque estudios clínicos reportan entre 4.5 y 5 días en promedio.^{4,8} Estos estudios tuvieron protocolo de reducción diaria y valoración de objetivos en el manejo de sedación optimizando la analgesia, práctica no tan común en nuestra unidad.

En nuestro grupo de pacientes con extubación fallida o falla en el retiro los días de ventilación mecánica se mantuvieron con media de 9 días, en comparación con el grupo de pacientes de extubación exitosa con media de 7 días, representando un grupo con mayor tiempo de la ventilación, lo que coincide con el trabajo de Artime y su grupo, en el que se asocia el mayor tiempo de ventilación mecánica con falla del retiro.³ En ese mismo estudio Artime y su grupo reportan las alteraciones metabólicas como una variable con valor estadísticamente significativo en los pacientes que fallaron en el retiro, lo que coincide con nuestro estudio en el que reportamos la acidosis metabólica con valor estadísticamente significativo en los pacientes con falla en el retiro.

Los predictores para retiro de la ventilación mecánica, como el índice de respiración superficial (F/Vt) y la prueba de fuga, en nuestro estudio no fueron significativos al momento de evaluar los grupos que tuvieron extubación fallida, lo que corresponde con la bibliografía; sin embargo, aportan un valor de orientación acerca de las anomalías respiratorias que un paciente pudiera tener.⁵

Los signos vitales, como frecuencia respiratoria, presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca,

la relación PaO₂/FiO₂ y la saturación de O₂, así como el equilibrio hídrico acumulado al momento de la extubación, a pesar de ser reportados como criterios de inicio del retiro de la ventilación, en nuestro grupo de falla no representaron porcentajes estadísticamente significativos.

La sedación continua en la unidad de cuidados intensivos se reconoce como causa de riesgo de la extubación no exitosa, debido a que se asocia con complicaciones como debilidad y riesgo de delirio y más tiempo de ventilación mecánica, así como aumento de los costos institucionales originado por la mayor estancia en UCI,⁴ en nuestro análisis del grupo de falla, midazolam se prescribió en 85% de los pacientes con extubación fallida, con valor estadísticamente significativo de p=0.002.

Posteriormente en nuestro estudio se calculó el riesgo de prevalencia de extubación fallida, nuevamente el midazolam se encontró con OR 4.8 (IC95%: 1.56-14.8, p=0.002), lo que refuerza lo descrito en la bibliografía, como en el estudio de Kress y su grupo,⁴ que reportó la sedación como causa de retraso en la progresión de la extubación o su falla al momento de extubar al paciente. Sin embargo, encontramos al propofol como factor de protección contra la extubación fallida, lo que coincide con estudios publicados recientemente en los que las benzodiazepinas se asocian con mayor tiempo y complicaciones en estos pacientes.⁹

La obesidad también representó riesgo de prevalencia significativo estadísticamente OR 2.5 (IC95%: 1.07-6.16, p=0.03).

El deterioro neurológico como indicación de ventilación mecánica también tuvo un valor significativo de riesgo de prevalencia con OR 6 (IC95%: 3.14-11.8, p=0.001). La acidosis metabólica también tuvo resultado de OR 5.2 (IC95% 1.1-22.6, p=0.03).



En nuestro estudio la edad de los pacientes que tuvieron extubación fallida fue de 51 ± 4 años sin tener significación estadística. El equilibrio de líquidos, como el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, representó factor de riesgo; sin embargo, su valor no resultó estadísticamente significativo.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de extubación fallida en nuestra unidad de cuidados intensivos es de 18%, similar a lo reportado en la bibliografía.

Los principales factores de riesgo de prevalencia de extubación fallida son: sedación con midazolam, indicación de ventilación mecánica por deterioro neurológico, obesidad, tiempo de más de nueve días de ventilación mecánica y acidosis metabólica. Además, se encontró como factor protector contra extubación fallida la sedación con propofol. Los predictores para retiro de la ventilación, como el índice de Tobin (índice de respiración superficial) y la prueba de fuga no representaron valores significativos en el grupo de falla de retiro de la extubación.

REFERENCIAS

1. Machado F, Maciel A, de Mello M, Meneguzzi C, et al. Reflex cough PEF as a predictor of successful extubation in neurological patients. *J Bras Pneumol* 2015;41(4):358-364.
2. Alvarado G, Barragan JR, Aguilera M, Garza AG, Maltos W. Incidencia de extubaciones fallidas y factores de riesgo concomitantes en pacientes de la unidad de terapia intensiva pediátrica: Experiencia en un Hospital Universitario. *Medicina Universitaria* 2007;9:7-12.
3. Artime C, Hagberg C. Tracheal extubation. *Respir Care* 2014;59(6):991-1005.
4. Kress JP, Pohlman A, Oconnor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-1477.
5. Apezteguia C, Violi D. Suspensión de la ventilación mecánica. En: Chiappero G, Villarejo F. *Ventilación Mecánica*, Libro del Comité de Neumonología Crítica de la SATI. Argentina: Panamericana, 2010;343-372.
6. Thille A, Cortes I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:57-64.
7. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997;112:186-192.
8. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, et al. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2011;39:2612-2618.
9. Klompas M, Li L, Szumita P, Kleinman K, Murphy M. Associations between different sedatives and ventilator-associated events, length of stay, and mortality in patients who were mechanically ventilated. *Chest* 2016;149(6):1373-9.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Arfla® **Acción local** *efectiva*
Rifaximina

Cuando los minutos se hacen horas
y los metros kilómetros...

Arfla es rifaximina,
antibiótico de amplio espectro
que actúa inhibiendo
la síntesis del ARN
bacteriano.⁽³⁾



Indicado en el tratamiento de:⁽³⁾

- **Enterocolitis** de origen bacteriano.
- **Síndrome de intestino irritable** por sobrepoblación bacteriana.
- **Diarrea del viajero**

Exea

Senosiain®



Correlación clínica del triage con el diagnóstico clínico de ingreso y egreso realizado en los pacientes que acuden al servicio médico de urgencias de un hospital privado

Velázquez-Guzmán MA¹, Morales-Hernández AE², Fonseca-Carrillo I³, Brugada-Yáñez A³

Resumen

OBJETIVO: determinar la correlación del triage por niveles de ingreso a urgencias y la reclasificación del triage de acuerdo con el diagnóstico de egreso de urgencias.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado en el Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acudieron al servicio de urgencias de la Clínica Londres de enero a febrero de 2016.

RESULTADOS: se incluyeron en el estudio 144 pacientes. Respecto a la frecuencia de niveles de ingreso se reportó clasificado en color naranja a 4% de los pacientes, en amarillo a 56%, en verde a 33%, en azul a 7%. Al egreso se clasificó en color rojo a 4%, en anaranjado a 22%, en amarillo a 28%, en verde a 21% y en azul a 25%.

CONCLUSIONES: no existe correlación del triage de ingreso por niveles con la reclasificación triage de egreso hospitalario, con lo que se comprueba la hipótesis nula. De acuerdo con los niveles triage de ingreso y egreso encontramos una subclasificación de 100% del nivel I (rojo), 80% del nivel II (anaranjado), 50% del nivel III (amarillo), 37% del nivel IV (verde) y 72% del nivel V (azul).

PALABRAS CLAVE: triage, servicio de urgencias.

¹ Médico interno de pregrado.

² Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Médico tratante del servicio de Urgencias. Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 5 de diciembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dra. Alba Edna Morales Hernández
draalbamh@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Velázquez-Guzmán MA, Morales-Hernández AE, Fonseca-Carrillo I, Brugada-Yáñez A. Correlación clínica del triage con el diagnóstico clínico de ingreso y egreso realizado en los pacientes que acuden al servicio médico de urgencias de un hospital privado. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):466-475.



Med Int Méx. 2017 July;33(4):466-475.

Clinical correlation of triage with clinical diagnosis at entering and discharge in patients assisting to emergency room of a private hospital.

Velázquez-Guzmán MA¹, Morales-Hernández AE², Fonseca-Carrillo I³, Brugada-Yáñez A³

Abstract

OBJECTIVE: To determine the correlation of triage by levels at entering to emergency room and the reclassification of triage according to the diagnosis of emergency discharge.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive and cross-sectional study, done at Hospital Angeles Clínica Londres, Mexico City. Patients older than 18 years who assisted to the emergency room of Clínica Londres from January to February 2016 were included.

RESULTS: There were included 144 patients. About the frequency of levels at entering 4% of patients were classified as orange color, 56% to yellow, 33 to green and 7% to blue. At discharge 4% was classified as red, 22% as orange, 28% as yellow, 21 as green and 25% as blue.

CONCLUSIONS: There was no correlation of triage at entering by levels with reclassification of triage at discharge, with proves the null hypothesis. According to levels of triage at entering and discharge we found a subclassification of 100% of level I (red), 80% of level II (orange), 50% of level III (yellow), 37% of level IV (green) and 72% of level V (blue).

KEYWORDS: triage, emergency room.

¹ Médico interno de pregrado.

² Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Médico tratante del servicio de Urgencias. Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Alba Edna Morales Hernández
draalbamh@hotmail.com

ANTECEDENTES

Se define urgencia a todo problema médico-quirúrgico agudo que ponga en peligro la vida, un órgano o una función y que requiere atención inmediata.¹ Existen dos tipos de urgencias, la urgencia verdadera que es la que pone en peligro la vida o la función de un sistema u órgano y la urgencia sentida en la que el paciente supone que amerita atención médica. Otra forma de

clasificar las urgencias es mediante triage, método que clasifica a los pacientes de acuerdo con la gravedad y tiempo de espera para recibir atención oportuna.^{2,3}

Epidemiología

De acuerdo con las estadísticas del INEGI (Panorama sociodemográfico de Ciudad de México 2015) en la Ciudad de México se cuenta con una

población de 8,918,653 habitantes que representa 7.5% de la población general en México, en la delegación Cuauhtémoc existe una población de 532,553 habitantes que representan 6% de la población en la Ciudad de México. De esta población 76% está afiliado a un servicio de salud, de los que 10% es en el área privada, de la que forma parte la Clínica Londres.⁴ En 2008 el servicio de urgencias a nivel nacional recibió 10% de la consulta, de ahí la importancia de identificar urgencias que pongan en peligro la vida de un paciente.⁵ Los servicios de urgencias se enfrentan a alta demanda por parte de los pacientes y, de acuerdo con la norma NOM-237-SSA1-2004, en el apartado 5. Generalidades 5.1 "Los establecimientos de atención médica de los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que cuenten con servicio de urgencias, deben otorgar atención médica al usuario que lo solicite, de manera expedita, eficiente y eficaz, con el manejo que las condiciones del caso requieran". Y considera urgencia a todo problema médico-quirúrgico agudo que ponga en peligro la vida, un órgano o una función y que requiere atención inmediata.⁶ Lo que ha hecho que el servicio de urgencias sea de alta demanda y en muchas ocasiones de forma injustificada, de ahí la importancia del triage que permite filtrar y clasificar a los pacientes para mejorar la atención del paciente haciéndola rápida y eficaz.

Antecedentes históricos

El triage como filtro y clasificación de pacientes tiene su origen en la palabra francesa *trier*, cuyo significado es clasificar, repartir los elementos de un conjunto en grupos, de acuerdo con criterios. El término fue usado por primera vez durante la guerra napoleónica, cuando el Emperador Napoleón Bonaparte le ordenó al Barón Dominique Jean Larrey, médico de las tropas: "Los soldados que no tengan capacidad de recuperarse deben dejarse en el frente de batalla y sólo

deben llevarse al hospital a los pacientes que puedan recuperarse" con esa petición surgió el inicio del triage, como método de clasificación y Barón Dominique Jean Larrey se considera el padre del triage.^{2,7} Posteriormente, y debido a los acontecimientos militares durante los siglos XIX y XX, en la primera Guerra Mundial se usó el triage para atender a los heridos de guerra.²

Clasificación

En 1860 Weinerman y colaboradores publicaron en Estados Unidos la primera descripción sistemática del uso de una clasificación de los pacientes civiles en los servicios de urgencias, a causa de un elevado porcentaje de pacientes que acudían a este servicio con enfermedades no urgentes. Se organizó como tal el triage hospitalario, en la actualidad existen diversos modelos de triage.² En 1990 se iniciaron trabajos para organizar el sistema de triage basándose en fiabilidad y validación estadística. El sistema triage tuvo como objetivo identificar a los pacientes en riesgo vital de manera rápida y determinar el área más adecuada al tratar a un paciente, disminuir la congestión en las áreas de tratamiento del servicio de urgencias para mejorar el flujo de pacientes. En la actualidad existen cinco modelos de triage hospitalario de uso universal:⁷ el australiano (ATS), del departamento de Canadá (CTAS), de Manchester (MTS), índice de gravedad de urgencias (ESI) y sistema de triage andorrano (MAT).

Estos modelos manejan cinco niveles de prioridad (**Cuadro 1**).²

El sistema CAST utiliza una lista de descripciones que permite asignar a los pacientes en uno de los cinco niveles del triage, es de uso generalizado desde 1999, por el *National Working Group* del departamento de Canadá. Este sistema es reproducible y la estratificación del triage entre dos o más evaluadores no es dependiente exclusiva-



Cuadro 1. Niveles de prioridad de los cinco modelos de triage hospitalario

Nivel 1	Reanimación inmediata, con riesgo vital inmediato
Nivel 2	Situación con riesgo inminente para la vida o función de un órgano, de no atenderse en 15 min puede haber disfunción orgánica o riesgo para la vida
Nivel 3	Situación urgente, con riesgo vital potencial en 30 min, requiere múltiples intervenciones diagnósticas y terapéuticas
Nivel 4	Situación potencialmente seria, los pacientes pueden requerir una intervención diagnóstica o terapéutica
Nivel 5	Situación no urgente, problema clínico-administrativo que no requiere intervenciones y permite esperar hasta 4 horas

mente del personal que lo usa, sino que por sí solo es una herramienta útil de clasificación, ya que se basa en motivos de consulta y en la experiencia del personal que lo elabora, obteniendo índices de calidad internacional de acuerdo con los niveles: I: 98%, II: 95%, III: 90%, IV: 85% y V: 80%. Reproducibilidad: kappa 0.68-0.89, lo que significa excelente para la concordancia entre evaluadores (**Cuadro 2**).⁸

En México se maneja el triage modificado del canadiense, andorrano, inglés y del IMSS, el cual aparece en las guías de práctica clínica y tiene como objetivo optimizar la atención del paciente (**Cuadro 3**).

La Clínica Londres cuenta con un manual de acceso y continuidad de la atención, establecido en 2012, en el que está documentado el triage de urgencias. Tiene los objetivos de realizar una valoración rápida y ordenada de todos los pacientes a su llegada al servicio de urgencias, organizar los ingresos de los pacientes para su atención, según la prioridad y recursos disponibles, proceso realizado por el personal de enfermería del servicio.

El triage está organizado en prioridades de la siguiente forma:

- **Prioridad I (rojo -naranja):** deben ser ingresados inmediatamente, o antes de 10 minutos de espera a los cubículos críticos de la sala de urgencias, según lo evaluado por los médicos.
- **Prioridad II (amarillo):** pacientes con estabilidad respiratoria hemodinámica y neurológica; sin embargo, el padecimiento representa un riesgo de inestabilidad o complicación. El tiempo de atención médica es de 15 minutos.
- **Prioridad III (verde, azul):** pacientes con estabilidad respiratoria hemodinámica y neurológica sin riesgo evidente de inestabilidad o complicación. Puede esperar atención médica 20 a 30 minutos.

También se cuenta con el triage por colores, sistema que permite un fácil manejo por el per-

Cuadro 2. Clasificación triage del sistema CAST (Triage del departamento de Canadá), modificado

Nivel	Color	Significado	Tiempo máximo de atención	Tipo de urgencia	Adaptación de GPC
Nivel I	Rojo	Reanimación inmediata	Inmediato	Real	Rojo
Nivel II	Anaranjado	Emergencia	Menor a 10 minutos	Real	Rojo
Nivel III	Amarillo	Urgencia	Menor a 30 minutos	Real o sentida	Amarillo
Nivel IV	Verde	Poco urgente	Menos de 60 minutos	Sentida	Verde
Nivel v	Azul	Sin urgencia	Menor de 240 minutos	Sentida	Verde

Cuadro 3. Categoría I. Emergencia del triage hospitalario de primer contacto en los servicios de urgencias adultos para el segundo y tercer nivel de atención médica

Nivel	Prioridad	Síntomas	Parámetros clínicos	
Nivel I Rojo	Rojo	Cefalea sin signos neurológicos, déficit neurológico mayor a 6 horas, obstrucción incompleta de la vía aérea, dificultad respiratoria moderada, dolor torácico atípico, dolor abdominal agudo, hematuria franca, deshidratación moderada, trauma menor, hemorragia moderada sin repercusión hemodinámica, paciente con quemadura en menos de 20% de superficie corporal en áreas no especiales, efectos secundarios leves a ingesta de fármacos o sustancias	Presión arterial (mmHg)	
Nivel II Anaranjado	Urgencia sentida Atención inmediata 10 minutos		Categoría I	Sistólica <90 >200
				Diastólica <60 >120
				Frecuencia cardiaca (latido por minuto) <40 o >130
				Frecuencia respiratoria <10 <30
				Temperatura axilar (°C) <35.5 >40
				Saturación de oxígeno <70%
				Glucemia capilar <40 mg/dL >300 mg/dL
				Escala de coma de Glasgow menor a 8 puntos
				Pupilas fijas y dilatadas, piel fría (marmórea), rigidez, trazo electrocardiográfico isoelectrico
Nivel III Amarillo	Amarillo	Cefalea leve, gastroenteritis sin deshidratación y con tolerancia a la vía oral, contusiones menores, contusiones no recientes, afección crónica no agudizada, pacientes recomendados, enfermedad infecciosa que no requiere hospitalización (no sistémica)	Presión arterial (mmHg)	
Nivel IV Verde	Atención mediata 30-60 minutos		Categoría II	Sistólica <110 >160
				Diastólica <80 >100
				Frecuencia cardiaca (latido por minuto) >60 o <110
				Frecuencia respiratoria >16 o <24
				Temperatura axilar (°C) >36.5 o <38
				Saturación de oxígeno (%) >70 o <89
				Glucemia capilar (mg/dL) <60 o 180
				Escala de coma de Glasgow entre 9 y 12 puntos. Escala de Hunt y Hess grado I o II
				Nivel V Azul
Nivel V Azul	Urgencia sentida No existe límite para su atención	Categoría III	Sistólica >100 <140	
			Diastólica >60 <100	
			Frecuencia cardiaca (latido por minuto) >60 o <100	
			Frecuencia respiratoria >16 o <20	
			Temperatura axilar (°C) >36.5 o <38	
			Saturación de oxígeno >90%	
			Glucemia capilar (mg/dL) >70 mg/dL o <125	
			Escala de coma de Glasgow entre 13 y 15 puntos.	
			Escala de Hunt y Hess grado 0	

Tomado de: Triage hospitalario de primer contacto en los servicios de urgencias adultos para segundo y tercer nivel, México: Secretaría de Salud, 2013.



sonal de salud. Está enfocado en el tiempo de atención en el servicio de urgencias y prioridades de mayor a menor complejidad.

- Resucitación (rojo): paciente con alteraciones funcionales agudas graves, con riesgo inminente para la vida o la integridad y requiere atención médica inmediata desde su llegada al servicio de urgencias. Pacientes obstétricas.
- Emergencia (naranja): alteraciones funcionales agudas y graves, con riesgo para la vida o la integridad y función de algunos de sus órganos; así como pacientes obstétricas que requieren atención médica en los siguientes 10 minutos posteriores a su llegada.
- Urgencia (amarillo): alteraciones funcionales agudas o subagudas de severidad moderada, que tienen la potencialidad de afectación para la función, los pacientes requieren atención médica dentro de 15 minutos a partir de su llegada al servicio de urgencias.
- Urgencia menor (verde): alteraciones funcionales subagudas crónicas de baja gravedad, sin riesgo inminente para la función de un órgano o la vida, con tiempo de atención de 20 a 30 minutos.
- Sin urgencia (azul): alteración funcional subaguda crónica de baja o nula gravedad, situación de afectación a la salud personal que el individuo o la familia percibe como amenaza, pero desde el punto de vista clínico-médico no implica riesgos a corto plazo para la vida y puede ser atendida dentro de 20 a 30 minutos posteriores a su llegada.

Este sistema es aplicado por médico o enfermera, no superados los cinco minutos de atención para tratar rápidamente los padecimientos de los

pacientes que acudan al servicio de urgencias de la Clínica Londres.

El planteamiento del proyecto se basó en la siguiente pregunta: ¿Existe correlación entre la clasificación triage por niveles de ingreso a urgencias con la reclasificación triage por niveles de acuerdo con el diagnóstico clínico de egreso en los pacientes que acuden al servicio de urgencias en el periodo de enero a febrero de 2016?

La justificación del proyecto fue realizar un registro estadístico de la Clínica Londres en el área de urgencias con los principales diagnósticos clínicos y su correlación con uso del triage, para saber a corto plazo si existe la aplicación adecuada del sistema triage de urgencias, e identificar oportunamente si hay deficiencias en su aplicación con la finalidad de reforzar la capacitación continua del personal que lo aplica para mantener los altos estándares de calidad de la Clínica Londres, garantizando la atención oportuna y eficaz del paciente, con un efecto positivo para la administración de recursos financieros y humanos, en el área de urgencias, y satisfacción del paciente respecto al tiempo de espera y atención oportuna.

El objetivo general fue: determinar la correlación del triage por niveles de ingreso a urgencias y la reclasificación del triage de acuerdo con el diagnóstico de egreso de urgencias, realizado en los pacientes mayores de 18 años del servicio de urgencias de la Clínica Londres.

Los objetivos específicos fueron: determinar la frecuencia de urgencias de acuerdo con la clasificación triage del sistema CAST de ingreso y egreso de los pacientes elaborado en el servicio de urgencias. Determinar la frecuencia de urgencias de acuerdo con el diagnóstico de egreso elaborado por el servicio de urgencias. Determinar la frecuencia de sexo y grupo etario que acudió al servicio de urgencias en el periodo

de estudio. Determinar los principales motivos de consulta al servicio de urgencias. Determinar la frecuencia de urgencias reales y sentidas.

Nuestra hipótesis nula fue: no existe correlación entre el diagnóstico clínico reclasificado del triage de egreso con el triage de ingreso realizado por el servicio de urgencias.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado en el Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acudieron al servicio de urgencias de la Clínica Londres de enero a febrero de 2016.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años que acudieron al servicio de urgencias de la Clínica Londres que contaran con la elaboración del triage al ingreso y diagnóstico clínico de egreso elaborado por el servicio de urgencias. Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 18 años y mujeres embarazadas, así como los pacientes que no contaran con elaboración de triage de ingreso completo y diagnóstico clínico del servicio de urgencias.

Se eliminaron del proyecto los pacientes que no contaran con triage de ingreso o diagnóstico clínico de egreso, así como los pacientes con reingresos al servicio de urgencias.

El tamaño de la muestra se estableció de acuerdo con una muestra significativa calculada mediante:

$$N: 144 \quad k: 1.96 \quad e: 5\% \quad p: 0.5 \quad q: .5$$

$$n = \frac{k^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{(e^2 \cdot (N-1)) + k^2 \cdot p \cdot q}$$

Se obtuvo con un margen de error de 5% y una muestra de 144, con nivel de confianza de 99%; se necesitó una muestra de 119 pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 144 pacientes. De acuerdo con grupo etario, la población joven representó 4%, adultos 51% y adultos mayores, 45%. El grupo etario que acudió la clínica con más frecuencia fue la población adulta (**Cuadro 4**).

De acuerdo con el sexo 72 pacientes (50%) eran mujeres, por lo que no hubo predominio por sexo.

Respecto a la relación entre edad y sexo de la población que acudió al servicio de urgencias en el periodo de estudio, de la población joven, 4% eran mujeres y 4% hombres, por lo que no hubo predominio de sexo; de los adultos 42% eran mujeres y 58% hombres; de los adultos mayores 73% eran mujeres y 27% son hombres, por lo que en adultos mayores hubo predominio del sexo femenino (**Cuadro 5**).

Cuadro 4. Distribución de los pacientes por grupo etario

Población	Frecuencia (%)
Joven (18-20 años)	6 (4)
Adulto (21-64 años)	74 (51)
Adulto mayor (≥65 años)	64 (45)
Total	144 (100)

Cuadro 5. Relación entre edad y sexo de la población que acudió al servicio de urgencias

	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total (%)
Joven	3 (4)	3 (4)	4
Adultos	33 (42)	41 (58)	51
Adultos mayores	36 (73)	27 (27)	45
Total	72 (50)	71 (50)	100



Respecto a la frecuencia de niveles de ingreso se clasificó en color naranja a 4% de los pacientes, en amarillo a 56%, en verde a 33%, en azul a 7%, con predominio de triage de ingresos clasificados como amarillos y reporte nulo de ingresos clasificados como rojos (**Cuadro 6**).

Al egreso se clasificó en color rojo a 4%, en anaranjado a 22%, en amarillo a 28%, en verde a 21% y en azul a 25% (**Cuadro 7**).

Respecto a la categoría triage asignada al diagnóstico de ingreso, se reportó categoría I en 4%, categoría II en 56%, categoría III en 40%, con predominio de la categoría II (**Cuadro 8**). La categoría triage asignada al egreso se reportó como I en 25%, categoría II en 30% y categoría III en 45%, con predominio de la categoría III (**Cuadro 9**).

Cuadro 6. Frecuencia de niveles de ingreso de acuerdo con el triage

	Frecuencia (%)
Rojo	0
Anaranjado	6 (4)
Amarillo	79 (56)
Verde	48 (33)
Azul	10 (7)
Total	144 (100)

Cuadro 7. Frecuencia de niveles de egreso de acuerdo con el triage

	Frecuencia (%)
Rojo	6 (4)
Anaranjado	31 (22)
Amarillo	40 (28)
Verde	30 (21)
Azul	36 (25)
Total	144 (100)

Cuadro 8. Categoría triage asignada al ingreso

	Frecuencia (%)
Categoría I	5 (4)
Categoría II	80 (56)
Categoría III	58 (40)
Total	144 (100)

Cuadro 9. Categoría triage asignada al egreso

	Frecuencia (%)
Categoría I	35 (25)
Categoría II	43 (30)
Categoría III	65 (45)

La frecuencia de urgencias reales fue de 28% (n=39) y de urgencias sentidas fue de 72% (n=105).

Respecto a las principales causas de ingreso al servicio de urgencias por aparatos y sistemas se obtuvo lo siguiente: motivo de consulta digestivo: 26%, respiratorio: 17%, cardiovascular: 12%, urinario: 1%, otorrinolaringológico: 7%, músculo-esquelético: 26%, endocrino: 2%, piel y tegumentos: 1%, síntomas generales: 8%. Los síntomas digestivos fueron los más frecuentes y los urinarios y de piel y tegumentos fueron los menos frecuentes (**Cuadro 10**).

Cuadro 10. Principales causas de ingreso por aparatos y sistemas

	Frecuencia (%)
Digestivo	38 (26)
Respiratorio	24 (17)
Cardiovascular	17 (12)
Urinario	1 (1)
Otorrinolaringología	10 (7)
Músculo-esquelético	37 (26)
Endocrinología	3 (2)
Piel y tegumentos	1 (1)
Síntomas en general	12 (8)
Total	144 (100)

Se realizó correlación de la categoría triage de ingreso y egreso mediante la prueba de Spearman, que fue menor a 0.50 por lo que no hubo relación. Su valor p fue de 0.000, lo que significa que si se volviera a hacer el estudio, tampoco correlacionaría, por su alta significación estadística (**Cuadros 11 y 12**).

DISCUSIÓN

Al comparar los porcentajes y frecuencias de acuerdo con niveles triage de ingreso y egreso, encontramos que ingresaron 0 rojos y egresaron 6, lo que significa que 6 estuvieron subclasificados. lo que representa 100% de personas subclasificadas. Ingresaron 6 anaranjados que representaron 4% y egresaron 31 (21.5%), por

lo que se encontraron subclasificados 25, que representan 80% de personas subclasificadas en otros niveles. Ingresaron 79 personas clasificadas en amarillo (55%) y egresaron 40 personas (28%), lo que representa que 50% de los ingresos estaban clasificados inadecuadamente. Ingresaron 48 personas (33%) en verde y egresaron 30 (21%), lo que significa que 18 personas (37%) estaban subclasificadas en otros niveles. Ingresaron 10 personas (7%) en azul y egresaron 36 personas (25%), lo que significa que 26 personas estaban subclasificadas (72%). **Cuadro 13**

CONCLUSIONES

No existe correlación del triage de ingreso por niveles con la reclasificación triage de egreso

Cuadro 11. Correlaciones

			1. Categoría I 2. Categoría II 3. Categoría III	1. Categoría I 2. Categoría II 3. Categoría III
Rho de Spearman	1. Categoría I	Coefficiente de correlación	1.000	0.423*
	2. Categoría II	Sig. (bilateral)	.	.000
	3. Categoría III	N	144	144
	1. Categoría I	Coefficiente de correlación	0.423*	1.000
	2. Categoría II	Sig. (bilateral)	0.000	.
	3. Categoría III	N	144	144

* La correlación fue significativa en el nivel 0.01 (2 colas).

Cuadro 12. Correlaciones niveles de ingreso y egreso al servicio de urgencias

			1. Rojo 2. Naranja 3. Amarillo 4. Verde 5. Azul	1. Rojo 2. Naranja 3. Amarillo 4. Verde 5. Azul
1. Rojo. 2. Naranja. 3. Amarillo. 4. Verde. 5. Azul	Correlación de Pearson		1	0.498*
	Sig. (bilateral)			0.000
	N		144	144
1. Rojo. 2. Naranja. 3. Amarillo. 4. Verde. 5. Azul	Correlación de Pearson		0.498*	1
	Sig. (bilateral)		0.000	
	N		144	144

* La correlación fue significativa en el nivel 0.01 (2 colas).



Cuadro 13. Comparación de porcentajes de niveles triage de ingreso y egreso

	Niveles de triage al ingreso Frecuencia (%)	Niveles triage al egreso Frecuencia (%)
Rojo	0	6 (4)
Anaranjado	6 (4)	31 (22)
Amarillo	79 (55)	40 (28)
Verde	48 (34)	30 (21)
Azul	10 (7)	36 (25)
Total	144 (100)	144 (100)

hospitalario, con lo que se comprueba la hipótesis nula. Hay predominio del sexo masculino de la población adulta y del sexo femenino en la población de adultos mayores en la asistencia al servicio de urgencias. De acuerdo con el tipo de urgencia existe mayor porcentaje de urgencias sentidas que reales. El principal motivo de consulta al servicio de urgencias fueron los síntomas gastrointestinales, musculoesqueléticos y respiratorios.

No existe correlación entre los triage de ingreso y egreso de acuerdo con la prueba de Spearman y, de repetirse el estudio, no se encontraría correlación.

De acuerdo con los niveles triage de ingreso y egreso encontramos una subclasificación de 100% del nivel I (rojo), 80% del nivel II (anaran-

jado), 50% del nivel III (amarillo), 37% del nivel IV (verde) y 72% del nivel V (azul).

Se sugiere reforzar la capacitación del personal que elabora el triage para garantizar la atención oportuna, adecuada y eficaz del paciente, limitando el posible daño físico o funcional.

REFERENCIAS

1. Loría J, Flores L, Márquez G, Valladares M. Frecuencia y factores asociados con el uso inadecuado de la consulta de urgencias de un hospital. *Cir Cir* 2010;78:508-514.
2. Rodríguez Moreno C, Russi Hernández M, Loría J. Aplicación de los criterios de ingreso a la Unidad de Reanimación en el Servicio de Urgencias de Adultos del Hospital General La Raza. *Archivos de Medicina de Urgencia de México* 2012;4(2):51-58.
3. Vázquez Carranza I, Fuentes Cuevas MC. Investigación materno infantil. Relación de urgencias reales y sentidas en un Servicio de Urgencias Pediátricas. *Arch Inv Mat Inf* 2011;3(1):19-23.
4. INEGI Panorama sociodemográfico de México 2015. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México: INEGI 2016;20.
5. Triage hospitalario de primer contacto en los servicios de urgencias adultos para segundo y tercer nivel. México: Secretaría de Salud, 2013.
6. NOM-237-SSA1-2004.
7. Mendoza Camargo G, Elguero Pineda E. Sensibilidad del triage clínico en el Servicio de Urgencias Adultos del HRLALM del ISSSTE. *Archivos de Medicina de Urgencia de México* 2011;3(3):93-98.
8. Acuña Ramírez, Lara Hernández, Basaure Verdejo, Navea Carrasco, Kripper Mitrano, Saldías Peñafiel. Estratificación de riesgo (Triage) en el Servicio de Urgencias. *Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2015;30(2):79-86.

Gantena





(Rosuvastatina)

Controla eficazmente



El aumento de los niveles de **colesterol** en sangre representa un mayor riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares mayores, como:



-  Coronariopatía
-  Angor pectoris
-  Infarto al miocardio
-  Accidente vascular cerebral

Indicado en:

- Aterosclerosis
- Hiperlipidemia.
- Hipercolesterolemia.
- Coronariopatía ligada a lípidos aumentados.



Experiencia clínica con un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11- Fos cc. Actilight) en el alivio del estreñimiento y otros síntomas digestivos

Valdovinos-Díaz MA¹, Abreu y Abreu AT², Frati-Munari AC³

Resumen

ANTECEDENTES: el estreñimiento, la distensión y el dolor abdominales son muy prevalentes en la población general y representan un reto terapéutico. Los probióticos han mostrado ser efectivos en el control de estos síntomas.

OBJETIVO: investigar la utilidad clínica de la administración del simbiótico *Bifidobacterium longum* AW11 (5×10^9 UFC) y fructo-oligosacáridos de cadena corta (Fos cc. Actilight 2.5 g) en el alivio del estreñimiento y otros síntomas digestivos.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio abierto observacional en el que se incluyeron pacientes con síntomas digestivos de más de seis meses de evolución, sin enfermedad orgánica que explicara sus síntomas y que recibieron tratamiento con el simbiótico, un sobre diario durante ocho semanas. La intensidad y frecuencia de los síntomas se evaluaron mediante un cuestionario y las características de las evacuaciones mediante la escala de Bristol al inicio, a las cuatro y a las ocho semanas de tratamiento.

RESULTADOS: se incluyeron 361 pacientes con síntomas digestivos. El promedio de la duración de los síntomas fue de 2.3 ± 4.9 años, 96% tenía estreñimiento, 79% cumplió con criterios de síndrome de intestino irritable y 16% de estreñimiento funcional (Roma III). El número de evacuaciones semanales se incrementó de 3.8 ± 3.3 iniciales a 5.9 ± 3.0 en la semana 8 ($p < 0.00001$). También mejoraron significativamente: el número de evacuaciones espontáneas completas, la consistencia de las heces (escala de Bristol) y la sensación global de bienestar y disminuyeron significativamente el esfuerzo al defecar, la distensión abdominal subjetiva, la frecuencia de dolor abdominal y la sensación de malestar abdominal. La proporción de pacientes totalmente satisfechos se incrementó de 6% al inicio a 78% en la semana 8.

CONCLUSIONES: la administración diaria del simbiótico con *B. longum* y Fos cc. es eficaz para aliviar el estreñimiento y el dolor y la distensión abdominales.

PALABRAS CLAVE: estreñimiento, síntomas digestivos funcionales, síndrome de intestino irritable, probiótico, simbiótico, *Bifidobacterium longum*, fructo-oligosacáridos, microbiota.

¹ Profesor de Gastroenterología. Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Gastroenteróloga, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

³ Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: 8 de diciembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Miguel A Valdovinos Díaz
miguelvaldovinosd@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Valdovinos-Díaz MA, Abreu y Abreu AT, Frati-Munari AC. Experiencia clínica con un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11- Fos cc. Actilight) en el alivio del estreñimiento y otros síntomas digestivos. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):476-486.



Med Int Méx. 2017 July;33(4):476-486.

Clinical experience with a synbiotic (*Bifidobacterium longum* AW11- Fos cc. Actilight) in the relieve of constipation and other digestive symptoms.

Valdovinos-Díaz MA¹, Abreu y Abreu AT², Frati-Munari AC³

Abstract

BACKGROUND: Constipation, abdominal pain and bloating are highly prevalent in general population and they constitute a therapeutic challenge. Probiotics are effective in the management of these symptoms.

OBJECTIVE: To investigate in daily clinical practice if the administration of a supplement food containing *Bifidobacterium longum* AW11 (5x10⁹ FCU) and short chain fructo-oligosaccharides (Fos cc. Actilight 2.5g) can relieve constipation and functional bowel symptoms.

PATIENTS AND METHOD: An open and observational study was done including patients with digestive symptoms of more than six months of evolution, without organic disease explaining their symptoms and who received treatment with the synbiotic, daily during eight weeks. Intensity and frequency of symptoms were assessed by a questionnaire and the characteristics of evacuations by Bristol's scale at baseline and after four and eight weeks of treatment.

RESULTS: There were included 361 patients with digestive symptoms lasting 2.3±4.9 years; 96% had constipation, 79% fulfilled Rome III criteria for irritable bowel syndrome and 16% for functional constipation. Treatment with the synbiotic increased frequency of bowel movements per week from 3.8±3.3 to 5.9±3.0 at week 8 (p<0.00001). There was a significant improvement also for: complete spontaneous bowel movements, stool consistency (Bristol scale), straining, bloating, frequency of abdominal pain, malaise, and global wellness. Percentage of patients with complete satisfaction increased from 6% in the initial visit to 78% at the week 8.

CONCLUSIONS: Daily ingestion of a synbiotic (*B. longum* and Fos cc.) is effective to relieve constipation, abdominal pain and bloating.

KEYWORDS: constipation; functional gastrointestinal symptoms; irritable bowel syndrome; probiotic, synbiotic; *Bifidobacterium longum*; fructo-oligosaccharides; microbiota

¹ Profesor de Gastroenterología. Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Gastroenteróloga, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

³ Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Miguel A Valdovinos Díaz
miguelvaldovinosd@gmail.com

ANTECEDENTES

La microbiota intestinal está formada por microorganismos del dominio *Archaea*, bacterias,

virus, hongos y en algunas poblaciones también protozoarios. Los más estudiados y mejor conocidos son bacterias. Se estima que el intestino alberga alrededor de 10¹⁴ células bacterianas, la

mayor parte pertenece a los *phyla* Firmicutes (por ejemplo, *Lactobacillales*, *Clostridiales*) y Bacteroidetes (por ejemplo, *Bacteroides*), mientras que al *phylum* Actinobacteria pertenece el género *Bifidobacterium* y al *phylum* Proteobacterias pertenecen las enterobacterias como *Escherichia coli*. Aunque por mucho tiempo se supuso que estas bacterias eran sólo comensales inoñas, ahora se sabe que contribuyen a la salud del individuo a través de la transformación de nutrientes, la producción de vitaminas, la protección contra patógenos, la activación del sistema inmunitario y manteniendo la homeostasia intestinal de diversas maneras. Los diferentes componentes de la microbiota bacteriana se encuentran en equilibrio (*eubiosis*), cuando el equilibrio se rompe (*disbiosis*) puede trastornarse la función de barrera del epitelio intestinal, incrementarse la permeabilidad y aparecer inflamación. La disbiosis ocurre en condiciones clínicas diversas desde trastornos leves, síndromes funcionales, hasta padecimientos graves como las enfermedades intestinales inflamatorias.¹⁻³ La reconstitución de la microbiota con el aporte de probióticos se ha ensayado en diversos padecimientos gastrointestinales.

Los síntomas digestivos, como meteorismo, ruidos intestinales, flatulencia, dolor o malestar abdominal, inflamación o distensión abdominal y la alteración de los hábitos intestinales, como el estreñimiento, la diarrea o evacuaciones irregulares en frecuencia o en su forma son muy comunes en la población general. Cuando éstas son crónicas o recurrentes llevan al paciente a buscar consulta médica. La evaluación de estos pacientes generalmente descarta enfermedad orgánica. La prevalencia de síntomas compatibles con algún síndrome funcional digestivo se ha informado mayor a 60 %.^{4,5}

La prevalencia en México del estreñimiento funcional es de 14% con los criterios de Roma II y predomina en el sexo femenino. Su diag-

nóstico generalmente es sencillo y sólo requiere bases clínicas: evacuaciones infrecuentes, con heces duras (escala de Bristol 1 y 2) y esfuerzo al defecar, con frecuencia hay sensación de evacuación incompleta y puede haber dolor o molestia abdominal que se alivian al evacuar, en ese caso forman parte del síndrome de intestino irritable.⁶ La mayoría de los pacientes (75%) que sufre estreñimiento crónico recibe algún tratamiento y el grado de satisfacción con éstos es menor a 50%.⁷⁻⁹

El tratamiento del estreñimiento incluye complementos alimenticios, fibra, probióticos, laxantes y procinéticos. El consumo de bifidobacterias probióticas ha sido útil en malestares digestivos y en el síndrome de intestino irritable.¹⁰⁻¹³ En México existe un complemento alimenticio constituido por un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11 asociado con el prebiótico fructo-oligosacáridos de cadena corta [Fos cc. Actilight]). En individuos con síndrome de intestino irritable, la ingestión prolongada de este simbiótico ha mostrado incremento en el número de las evacuaciones y alivio de los síntomas abdominales asociados.^{14,15}

El simbiótico *B. longum*-Fos.cc es un complemento alimenticio con mínimos efectos adversos, pero su utilidad clínica no se ha valorado en pacientes mexicanos con síntomas digestivos y con estreñimiento. El objetivo de este estudio es valorar si con la administración diaria durante ocho semanas de un sobre del simbiótico *Bifidobacterium longum*-Fos cc. se consigue alivio del estreñimiento y de la distensión y el dolor abdominales.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, abierto, observacional, no controlado, en el que se invitó a participar a médicos que trataran pacientes con síntomas digestivos funcionales y que hubiesen decidido



indicar el simbiótico *B. longum* AW11-Fos cc. como parte del esquema terapéutico.

Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con cualquiera de los siguientes síntomas: distensión abdominal, dolor o malestar abdominal, meteorismo, flatulencia, alteraciones en las evacuaciones, especialmente estreñimiento, durante los últimos seis meses, 2) sujetos en quienes el médico consideró adecuado indicar un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11-Fos cc.), 3) mayores de 18 años de edad. Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes con síntomas digestivos debidos a una causa orgánica, 2) embarazadas, 3) con enfermedades concomitantes descontroladas (diabetes, hipotiroidismo, enfermedad cardiovascular, etc.), 4) con antecedentes de cirugía gastrointestinal diferentes a apendicectomía o colecistectomía, 5) con administración regular de medicamentos que reducen la motilidad gastrointestinal (anticolinérgicos, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, opiáceos), 6) participación simultánea o en los últimos dos meses en protocolos de investigación.

El simbiótico que se indicó fue un suplemento alimenticio comercial (Zir-fos, Alfa Wassermann) en forma de polvo soluble en agua. Cada sobre contiene 5 mil millones del probiótico *Bifidobacterium longum* AW11 y 2.5 g del prebiótico fructo-oligosacáridos de cadena corta (Fos cc. Actilight), además de vitaminas B₁ (1.1 mg), B₂ (1.4 mg), B₆ (1.4 mg) y B₁₂ (2.5 mcg). La dosis fue un sobre disuelto en aproximadamente 50 mL de agua, ingerido diariamente en ayuno durante ocho semanas.

El médico que aceptó participar en esta encuesta anotó junto con el paciente una hoja diseñada *ex profeso* con los datos demográficos del paciente, los síntomas, el tratamiento previo y las siguientes variables: cuantificación del número de evacuaciones espontáneas por semana en los últimos siete días, cuantificación del número

de evacuaciones espontáneas completas por semana en los últimos siete días, apariencia de las evacuaciones de la última semana según la escala de Bristol, calificación de distensión abdominal, meteorismo, flatulencia, esfuerzo defecatorio (pujo) en escala de Likert de 0 a 4 (0: no hay, 4: máximo), calificación del dolor-malestar abdominal en escala de Likert de 0 a 4 (0: no hay, 4: máximo dolor), cuantificación del número de días sin dolor abdominal la última semana, cuantificación del requerimiento de laxantes y de tratamientos sintomáticos adicionales, bienestar abdominal global (sí, no) y grado de satisfacción (totalmente insatisfecho, parcialmente satisfecho, totalmente satisfecho). Estos datos deberían anotarse al inicio, a las cuatro y a las ocho semanas.

Se proporcionaron a los médicos los criterios de Roma III de estreñimiento funcional,⁶ los criterios de Roma III de síndrome de intestino irritable¹⁶ y la escala de Bristol para calificar las características de las heces.^{17,18}

La recopilación de los datos y el análisis estadístico los realizó una agencia externa (Ciencia, Innovación y Mercadotecnia). La prueba estadística fue t de Student en algunos casos y análisis de variancia (ANOVA) en la mayor parte, se consideró significativo el valor $p < 0.05$ de dos colas.

Consideraciones éticas. El protocolo fue analizado y aprobado por un Comité de Ética en Investigación (del Centro Especializado en Diabetes, Obesidad y Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, S.C. [CEDOPEC]). Por tratarse de una recolección sistematizada de datos clínicos en pacientes en los que el médico consideró de utilidad el consumo de un suplemento alimenticio (*Bifidobacterium longum*-Fos cc.) y por no tratarse de un recurso terapéutico nuevo, se consideró que la investigación tenía un riesgo mínimo y no era necesaria la aprobación previa de la autoridad sanitaria.

RESULTADOS

Datos demográficos y clínicos

Se recibieron hojas de recolección de datos proporcionadas por 34 médicos generales de 361 pacientes. Los límites de edad fueron 18 a 88 años (media de 43.7 años); 58% era del sexo femenino. Todos tenían síntomas gastrointestinales, la evolución de los síntomas fue de 3 meses a 57 años (2.3 ± 4.9 años), la moda y la mediana fueron de un año. Excepto en 15 casos (4%), todos tuvieron estreñimiento de una semana a 45 años de duración (1.6 ± 4.9 años), con distribución irregular, la mediana fue de 6 meses y la moda de un año. En 79% de los casos se identificó que cumplían los criterios de Roma III de síndrome de intestino irritable y 16% cumplían criterios de Roma III de estreñimiento funcional. Los datos clínicos iniciales fueron más severos en los pacientes con SII que en los que no cumplían estos criterios diagnósticos, pero en la mayoría la diferencia entre ambos grupos no fue significativa, excepto en el número de evacuaciones espontáneas completas (1.8 ± 1.8 con síndrome de intestino irritable y 2.6 ± 2.0 sin síndrome de intestino irritable, $p < 0.05$) y en la escala de Bristol (1.8 ± 1.2 y 2.3 ± 1.4 , respectivamente, $p < 0.05$).

Tratamiento previo

El tratamiento que habían recibido los pacientes antes de la consulta inicial fue: dieta en 38%, fibras dietarias en 28%, probióticos en 17% y laxantes en 53%. La dieta fue anotada como alta en fibras en 53 casos (38%), pero en 17% fue alta en frutas, verduras o ambas, baja en carbohidratos y grasas en 15% y baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAPS) en 11% (15 casos), en 9% se indicó dieta sin gluten, las restantes fueron descritas como blandas, sin irritantes, variadas, balanceadas, bajas en carnes rojas o

con abundantes líquidos. Las fibras dietarias se administraron como suplementos comerciales en 52% de los casos, la mayor parte de *Psyllium plantago*, pero en 46% formaban parte de la dieta como salvado de trigo u otros cereales. Los probióticos fueron bifidobacterias en poco más de la mitad de las veces, lactobacilos en 36%, *Bacillus clausii* en 8%, levaduras (*Saccharomyces*) y combinaciones en el resto. Los laxantes, ya sea solos o combinados, fueron en ese orden: lactulosa (57 casos), senósidos (40), picosulfato de sodio (35), *Psyllium plantago* (24), enemas de citrato de sodio/lauril sulfato o glicerina rectal (14), macrogol (7), senósidos/docusato de sodio (6), linaclotida (5), otros (20).

Evolución

Hubo datos clínicos suficientes para valorar la evolución en 342 individuos en la visita inicial, en 310 a las 4 semanas y en 223 a las 8 semanas. El número de evacuaciones espontáneas semanales se incrementó de manera progresiva después de la administración del simbiótico, de 3.8 ± 3.3 en la semana inicial a 6.9 ± 3.0 en la semana 8 ($p < 0.00001$ [Figura 1]). De igual manera, el número de evacuaciones espontáneas completas aumentó de 2.0 ± 1.8 inicialmente a 6.3 ± 2.7 en la semana 8 ($p < 0.0001$ [Figura 2]). Las características de las evacuaciones se determinaron según la escala de Bristol (1 la más dura en escóbalos, 7 líquida), al principio el puntaje fue de 1.9 ± 1.3 y a las 8 semanas fue de 3.98 ± 1.1 ($p < 0.001$ [Figura 3]). En la visita inicial 95% de los pacientes con estreñimiento refería necesidad de esfuerzo al evacuar (pujo), que disminuyó a 33% a las cuatro semanas y a 8% a las ocho semanas ($p < 0.00001$).

En la visita inicial sólo 6% no refirió distensión abdominal (grado 0) y 36% manifestó distensión abdominal considerable (grado 3-4). La distensión disminuyó en las semanas siguientes

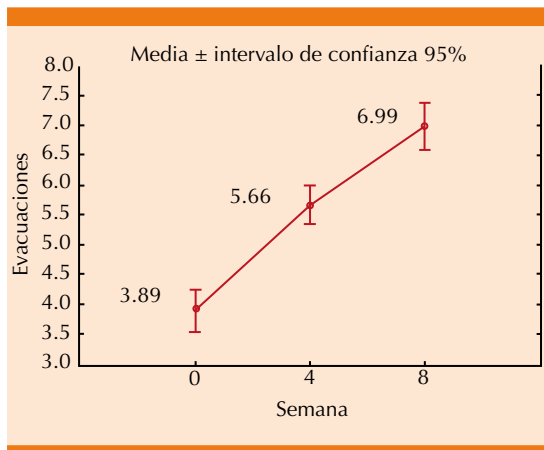


Figura 1. Número de evacuaciones en la semana previa a la consulta inicial y a las semanas 4 y 8. La frecuencia semanal de evacuaciones se incrementó progresivamente ($p < 0.00001$).

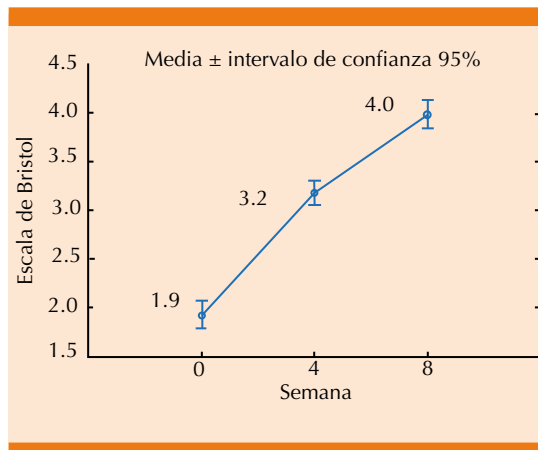


Figura 3. Consistencia de las evacuaciones según la escala de Bristol en la semana previa a cada consulta, inicial (semana 0) y a las semanas 4 y 8. Las evacuaciones fueron progresivamente menos duras ($p < 0.001$).

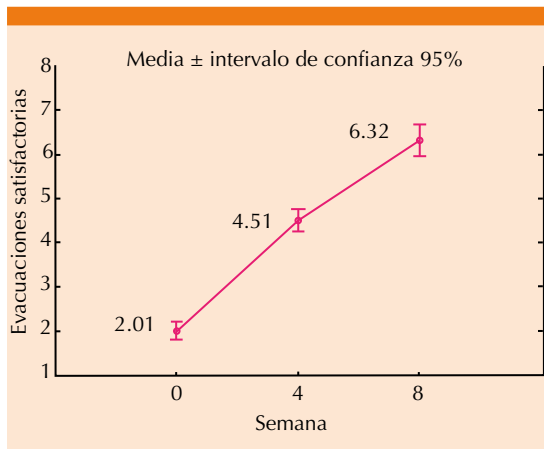


Figura 2. Número de evacuaciones satisfactorias (completas) en la semana previa a la consulta inicial (semana 0) y a las semanas 4 y 8. El número semanal de evacuaciones satisfactorias se incrementó progresivamente ($p < 0.0001$).

Cuadro 1. Evolución de la distensión abdominal en las semanas de estudio

Grado	Semanas		
	0	4	8
0	6	37	75.5*
1	40	39	18.5
2	18	18	6
3	23	5	0*
4	13	1	0*

Escala tipo Likert: grado 0: no hay, grado 4: muy severa.

* Semana 0 vs 4 y 8, $p < 0.0001$.

Las cifras representan porcentajes.

(**Cuadro 1**). En las semanas 4 y 8 no tenían distensión abdominal 37 y 75.5%, respectivamente, mientras que la distensión grado 3 o 4 ocurrió en 18 y 0% en las semanas 4 y 8, respectivamente ($p < 0.0001$). El grado de meteorismo se comportó de manera similar: no referían meteorismo (gra-

do 0) 6.5% en la evaluación inicial, 40.5% a la semana 4 y 79.5% a la semana 8, mientras que meteorismo abundante (grados 3 y 4) afectó a 32.5% de los pacientes al inicio del tratamiento, a 5.5% en la semana 4 y a 0.5% en la semana 8 ($p < 0.0001$ [**Cuadro 2**]).

En la visita inicial 91% de los pacientes refería dolor o malestar abdominal, sólo 9% no manifestaba este síntoma, mientras que ocho semanas después de iniciado el tratamiento 81.5% no

Cuadro 2. Evolución del meteorismo en las semanas de estudio

Grado	Semana		
	0	4	8
0	6.5	40.5	79.5*
1	40	39	14
2	21	15	6
3	21.5	4.5	0.5*
4	11	1	0*

Escala tipo Likert: grado 0: no hay, grado 4: muy severo.

* Semana 0 vs 4 y 8, p<0.0001.

Las cifras representan porcentajes.

tenía dolor. El 35% de los pacientes manifestó dolor de mediana o severa intensidad (grados 3 y 4) al inicio del tratamiento y sólo 0.5% a la semana 8 (p<0.0001 [Cuadro 3]).

En la visita inicial 89% de los pacientes tenía dolor al menos tres días a la semana, en la última semana sólo 32% refirió dolor tres días o más. El número de días semanales sin dolor abdominal fue incrementándose con el tiempo de tratamiento (Cuadro 4). Inicialmente sólo 3.5% de los pacientes no tenía dolor 6 o 7 días a la semana, a las 4 semanas 28% y a las 8 semanas 60% de los pacientes no tenían dolor abdominal 6 o 7 días por semana (p<0.00001).

Cuadro 3. Evolución de dolor/malestar abdominal en las semanas de estudio

Grado	Semana		
	0	4	8
0	9	43.3	81.5*
1	35	34.3	14
2	20	18.1	4
3	24	32.2	0.5*
4	12	1.0	0*

Escala tipo Likert, grado 0: no hay, grado 4: muy severa.

* Semana 0 vs 4 y 8, p<0.0001.

Las cifras representan porcentajes.

Cuadro 4. Distribución de pacientes sin dolor abdominal por días a la semana

Número de días semanales sin dolor	Semana		
	0	4	8
6 o 7	3.5	28	60
4 o 5	20	36	13
2 o 3	44	15	6
0 o 1	32.5	21	21

* Semana 0 vs 4 y 8 p<0.00001.

Las cifras representan porcentajes.

La sensación de malestar abdominal global fue ausente o mínima (grados 0 y 1) en 45% de los casos al principio, en 79% a las 4 semanas y en 94% a las 8 semanas. El malestar abdominal global se refirió como severo o muy severo (grados 3 y 4) en 29% al inicio y en 1% al final del tratamiento (p<0.00001 [Cuadro 5]).

La proporción de paciente que recibía laxantes fue similar durante las ocho semanas de tratamiento (53% al principio vs 46% al final). Sin embargo, en la tercera parte de los pacientes que recibían laxantes se observó reducción en la dosis diaria requerida.

El 25% de los individuos tenía sensación de bienestar al principio, ésta se incrementó a 79%

Cuadro 5. Evolución del malestar abdominal global en las semanas de estudio

Grado	Semana		
	0	4	8
0	13.4	49	82*
1	32.1	30	12
2	25.4	16	5
3	21.3	4	0.5*
4	12.5	1	0.5*

Escala tipo Likert: grado 0: no hay, grado 4: muy severo.

* Semana 0 vs 4 y 8, p<0.00001.

Las cifras representan porcentajes.



a la semana 4 y a 85% a la semana 8 ($p < 0.0001$). Inicialmente 59% de los pacientes estaban totalmente insatisfechos con su tratamiento, esta proporción se redujo a 6 y a 2% en las semanas 4 y 8, respectivamente. Parcialmente satisfechos fueron 34.5, 47 y 20% en las tres visitas, respectivamente, mientras que el porcentaje de pacientes totalmente satisfechos aumentaron de 6% al inicio del tratamiento a 47 y 78% en las dos visitas subsecuentes, respectivamente.

Efectos adversos

En la segunda visita (semana 4) se anotaron como efectos adversos dos casos de cólico abdominal (uno lo tenía en la visita inicial), un caso de náuseas (existente en la visita inicial), uno de flatulencia y otro de diarrea. La frecuencia de efectos adversos en la semana 4 fue de 2% y ningún paciente se informó con estos efectos en la semana 8. Un paciente tuvo colecistitis litíasi-ca y se intervino de colecistectomía al segundo mes de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron que la administración del simbiótico *Bifidobacterium longum* AW11 + Fos cc. Actilight alivia los síntomas digestivos en pacientes con síndrome de intestino irritable y estreñimiento funcional. Este simbiótico aumentó el número de evacuaciones espontáneas y espontáneas completas, disminuyó el pujo defecatorio y mejoró la apariencia de las evacuaciones medida por la escala de Bristol. También se observó alivio de la distensión abdominal, del meteorismo y del dolor abdominal al final del periodo activo del tratamiento.

La utilidad clínica de los probióticos en el síndrome de intestino irritable y en el estreñimiento crónico funcional se ha evaluado en diversos ensayos clínicos controlados, metanálisis y revisiones sistemáticas.¹⁹⁻²⁵ En éstos, se ha

demostrado que los probióticos alivian globalmente los síntomas del síndrome de intestino irritable, la distensión y el dolor abdominal, pero no influyen significativamente en la apariencia y frecuencia de las evacuaciones. En pacientes con estreñimiento crónico funcional se ha mostrado reducción del tiempo de tránsito colónico con el consumo de probióticos.²⁶ Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden aliviar los síntomas en este grupo de pacientes son inciertos; sin embargo, hay evidencias en animales de experimentación y en humanos de que los probióticos pueden modificar algunos de los mecanismos fisiopatológicos que se han descrito en el síndrome de intestino irritable, como la inflamación de bajo grado, la permeabilidad intestinal alterada, la dismotilidad intestinal, la fermentación colónica anormal, la producción excesiva de gas y las alteraciones del eje cerebro-intestino-microbiota.²⁷ No hay estudios que demuestren que los probióticos modifiquen la composición de la microbiota intestinal de estos pacientes; sin embargo, múltiples estudios han mostrado que la ecología del intestino de pacientes con síndrome de intestino irritable es diferente a la de los sujetos sanos. Las evidencias muestran una abundancia relativa de especies bacterianas proinflamatorias, como especies de *Enterobacteriaceae* y reducción en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*²⁸ y, de la misma manera, la mayor producción de metano por microorganismos metanogénicos como *Metanobrevibacter smithii*, se ha asociado con tránsito intestinal lento y con estreñimiento.²⁹ El papel de los probióticos en la disbiosis en el síndrome de intestino irritable está aún por aclararse.

Los prebióticos son ingredientes que al ser fermentados selectivamente dan lugar a cambios específicos en la composición y actividad de la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud y para el bienestar del individuo. El número de estudios que han ensayado el efecto de los prebióticos en el síndrome de intestino irritable o en el estreñimiento funcional es muy

limitado y, por tanto, su recomendación es aún incierta como monoterapia.²⁰ Sin embargo, algunos mecanismos de acción demostrados de los prebióticos pudieran tener un efecto en los pacientes con síndrome de intestino irritable. Los prebióticos pueden inducir cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal. Múltiples investigaciones han demostrado que los prebióticos estimulan el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en el intestino, los cuales están disminuidos en el síndrome de intestino irritable. Recientemente se demostró que los prebióticos pueden incrementar las especies de *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y otras, las cuales tienen efectos antiinflamatorios y metabólicos importantes.²¹ Otros efectos de los prebióticos se han atribuido a la producción de ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato, los cuales son importantes nutrimentos de las células del epitelio intestinal y reguladores del metabolismo.³⁰ Estos efectos de los prebióticos están determinados por el tipo y dosis del prebiótico. Por ejemplo, algunos prebióticos, como lactulosa, fructosa y sorbitol, aunque aumentan el tamaño del bolo fecal, se han asociado con mayor distensión y flatulencia.³⁰

Algunos estudios abiertos y otros ensayos clínicos controlados con simbióticos han mostrado beneficios en el manejo de los síntomas de pacientes con síndrome de intestino irritable.³¹⁻³³ El simbiótico *Bifidobacterium longum* AW11 + Fos cc. Actilight se ensayó en dos estudios abiertos en pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento. Colecchia y colaboradores¹⁴ estudiaron 636 pacientes con SII-E de acuerdo con Roma II tratados con este simbiótico durante 36 días. Los autores demostraron alivio significativo de la distensión abdominal y del dolor abdominal e incremento en el número de evacuaciones por semana. Dughera y su grupo¹⁵ trataron 129 pacientes con síndrome de intestino irritable

durante tres meses. Los resultados mostraron alivio progresivo del dolor y de la distensión abdominal e incremento en la frecuencia de las evacuaciones. Nuestro estudio, también con diseño abierto, no controlado, realizado en 342 pacientes con síndrome de intestino irritable, estreñimiento funcional y otros síntomas digestivos, mostró resultados similares. En nuestro estudio el simbiótico se prescribió como tratamiento coadyuvante a la terapia de base contra los trastornos funcionales. Estos tres estudios sugieren que la adición de un prebiótico puede potenciar el efecto de un prebiótico en el manejo de los síntomas digestivos funcionales. El mismo simbiótico se probó para aliviar el estreñimiento en 279 pacientes que recibían dieta hipocalórica, se demostró alivio significativo del estreñimiento en los sujetos con al menos 85% de cumplimiento en las tomas del producto.³⁴ Sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela porque provienen de estudios abiertos. Se requieren ensayos clínicos controlados para conocer la eficacia real del simbiótico *Bifidobacterium longum* AW11 + Fos cc. Actilight en el tratamiento del síndrome de intestino irritable y el estreñimiento funcional.

CONCLUSIONES

En este ensayo abierto, el tratamiento coadyuvante con el simbiótico *Bifidobacterium longum* AW11 + Fos cc. Actilight mostró aliviar la distensión y el dolor abdominal y aumentar la frecuencia de las evacuaciones en pacientes con síndrome de intestino irritable y estreñimiento funcional.

Conflictos de interés

Miguel A Valdovinos Díaz declara no tener conflictos de interés. Ana Teresa Abreu y Abreu ha sido conferencista para Alfa Wassermann SA de CV Alberto C Frati Munari es actualmente director médico de Alfa Wassermann SA de CV



REFERENCIAS

1. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009;11:2574-84.
2. DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:523-531.
3. Ballal SA, Gallini CA, Segata N, Huttenhower C, Garrett WS. Host and gut microbiota symbiotic factors: lessons from inflammatory bowel disease and successful symbionts. *Cel Microbiol* 2011;13:508-17.
4. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-80.
5. Markert C, Suarez-Hitz K, Ehlert U, Nater UM. Distress criterion influences prevalence rates of functional gastrointestinal disorders. *BMC Gastroenterol* 2014;14:215-222.
6. Lindberg G, Hamid S, Maltfertheiner P, et al. Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Estreñimiento una perspectiva mundial. *WGO nov* 2010;1-15.
7. Remes Troche JM, Tamayo De la Cuesta JL, Raña Garibay R, Huerta Iga F, Suarez Moran E, Schmulson M. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. A) Epidemiología (meta-análisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:126-132.
8. Remes Troche JM, Carmona Sánchez R, Abreu y Abreu AT, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. B) Abordaje diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:133-40.
9. Schmulson Wasserman M, Francisconi F, Olden K, et al. Consenso latinoamericano de estreñimiento crónico. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:59-74.
10. Marteau P, Guyonnet D, Lafaye de Micheaux P, Gelu S. A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 in healthy women reporting minor digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:331-e252.
11. Guyonnet D, Woodcock A, Stefani B, Trevisan C, Hall C. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled pilot study. *J Digest Dis* 2009;10:61-70.
12. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distention and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104-14.
13. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentric, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475-86.
14. Colecchia A, Vestito A, Larocca A, et al. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant: results of a multicenter study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:349-58. *Digest Liver Dis* 2006;38(Suppl 1):S86.
15. Dughera L, Elia C, Navino M, et al. Effect of symbiotic preparations on constipated irritable bowel syndrome. *Acta Biomed* 2007;78:11-6.
16. Quigley E, Fried M, Gwee S, et al. Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Síndrome de intestino irritable: una perspectiva mundial. *WGO Apr* 2009;1-22.
17. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-4.
18. Parés D, Comas M, Dorcaratto D, et al. Adaptation and validation of the Bristol scale stool form translated into the Spanish language among health professionals and patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:312-6.
19. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61.
20. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1775-80.
21. Krumbeck JA, Maldonado-Gomez MX, Ramer-Tait AE, Hutkins RW. Prebiotic and synbiotics: dietary strategies for improving gut health. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:110-9.
22. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
23. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009;9:15.
24. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-61.
25. Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastian JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date met-analysis. *Rev Esp End Dig* 2013;105:19-36.
26. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013;19:4718-25.
27. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:2219-41.
28. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-801.

29. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, et al. *Methanobrevibacter smithii* is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane in breath. *Dig Dis Sci* 2012;57:3213-8.
30. Symons P, Jones MP, Kellow JE. Symptom provocation in irritable bowel syndrome. Effect of differing doses of fructose-sorbitol. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:940-4.
31. Min YW, Park SU, Yang YS, Kim YH, et al. Effect of composite yogurt enriched with acacia fiber and *Bifidobacterium lactis*. *World J Gastroenterol* 2012;18:4563-9.
32. Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, Kawakita S, et al. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004;5:169-74.
33. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol From Bed Bench* 2014;7:156-63.
34. Amenta M, Cascio MT, Di Fiore P, Venturini I. Diet and chronic constipation. Benefits of oral supplementation with symbiotic zif fos (*Bifidobacterium lmgum* W11 + FOS Actilight). *Acta Biomed* 2006;77:157-62.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



RaaS[®]
Telmisartán

**EL ANTIHIPERTENSIVO
CON BENEFICIOS
METABÓLICOS**

Línea
cardiometabólica

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



Reg. 309M2014 SSA IV

**CONTROLA LA HIPERTENSION
Y REDUCE
EL RIESGO ATEROTROMBICO**

● **Eficacia antihipertensiva ARA II
a lo largo de 24 horas¹**

● **Beneficios metabólicos
comprobados**

- Controla la hipertensión arterial
- Disminuye el colesterol LDL
- Disminuye los triglicéridos
- Disminuye la glicemia
- Disminuye la hemoglobina glucosilada
- Disminuye la resistencia a la insulina

REFERENCIAS: 1. Burnier M. Telmisartan: a Different Angiotensin II Receptor Blocker Protecting a Different Population?. The Journal of International Medical Research. 37(6): 1662-1679, 2009. 2. Wago, T. et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. Hypertension Research. 33, 796 – 801, 2010. 3. Reporte del estudio de bioequivalencia de Telmisartán tabletas. BK-REP-11-047.



Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual

Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM

Resumen

El trigo representa uno de los cereales que más se producen y consumen en todo el mundo debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas. El trigo, al igual que la cebada y el centeno, contienen gluten, molécula que potencialmente puede resultar tóxica para algunos individuos. Los trastornos relacionados con el gluten representan un reto diagnóstico-terapéutico en la actualidad porque incluyen enfermedades que pueden tener complicaciones y efectos nocivos para la salud, como la enfermedad celíaca, hasta situaciones puramente sintomáticas, como la sensibilidad al gluten no celíaca. Se necesita una alta sospecha clínica y el conocimiento e interpretación de las pruebas diagnósticas (serología, biopsias y pruebas genéticas) para tener un abordaje apropiado. En México se estima que 1% de la población padece enfermedad celíaca, 0.7% alergia al trigo y la sensibilidad al gluten no celíaca varía de 1 hasta 25% en poblaciones especiales (intestino irritable, dispepsia). En la actualidad los pacientes con enfermedad celíaca comprobada deben someterse a una estricta dieta sin gluten por el riesgo potencial de complicaciones. Asimismo, si bien se recomienda este tipo de dieta a los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca, la falta de apego sólo condicionará recaídas sintomáticas. Por otra parte, aunque existe gran disponibilidad de dietas que excluyen el gluten, éstas no se recomiendan para la población general o en casos en los que no esté establecido propiamente el diagnóstico de algunos de los trastornos relacionados con el gluten.

PALABRAS CLAVE: trigo, gluten, sensibilidad, alergia, enfermedad celíaca.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):487-502.

Gluten-related disorders: Current state.

Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM

Abstract

Wheat is one of the most produced and consumed cereals worldwide because of its simplicity to be cultivated in different climatic conditions, its nutritional value and its organoleptic characteristics. Wheat, as barley and rye, contains a molecule which can potentially be toxic to some individuals, the gluten. Today gluten-related disorders represent a diagnostic and therapeutic challenge as they include diseases that

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

Recibido: 30 de noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. José María Remes Troche
jose.remes.troche@gmail.com
joremes@uv.mx

Este artículo debe citarse como

Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):487-502.

can have complications and deleterious health effects such as celiac disease, to purely symptomatic situations such as non-celiac gluten sensitivity (NGCS). A high clinical suspicion, as well as knowledge in the interpretation of diagnostic tests (serology, biopsy and genetic testing) are required to have an appropriate approach. In Mexico it is estimated that 1% of the population suffers celiac disease, 0.7% wheat allergy and NGCS can vary from 1% to 25% in special populations (irritable bowel syndrome, dyspepsia). At present proven celiac disease patients must undergo a strict gluten-free diet for the potential risk of complications. On the other hand in patients with NGCS, although this type of diet is recommended, lack of adherence will only lead to symptomatic relapse. Moreover, although there is a great availability of gluten free diets and products, these are not recommended for the general population or in cases in who the diagnosis of some of the gluten-related disorders is not properly established.

KEYWORDS: wheat; gluten sensitivity; allergy; celiac disease

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

Correspondence

Dr. José María Remes Troche
jose.remes.troche@gmail.com
joremes@uv.mx

ANTECEDENTES

Los trastornos relacionados con el gluten representan una serie de afecciones desencadenadas por la ingestión de cereales y granos en individuos genéticamente susceptibles o con predisposición autoinmunitaria.¹ El trigo es uno de los cereales que más se producen y consumen en todo el mundo debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas. El trigo, al igual que la cebada y el centeno, contiene dos grupos de moléculas que pudieran inducir o desencadenar síntomas digestivos: 1) los carbohidratos no digeribles y proteínas.² El gluten representa cerca de 80% de las proteínas del trigo, mientras que el 20% restante está constituido por glucoproteínas que actúan como las enzimas inhibidores de alfa-amilasa y tripsina, y la lecitina. Además, durante su proceso digestivo, el trigo libera péptidos bioactivos que pueden tener actividad agonista de opioides, denominados exorfinas.³ El gluten y los otros compuestos están implicados en la patogénesis de los trastornos relacionados con su ingesta y

el espectro clínico es variado y a veces difícil de identificar.

¿Qué es el gluten?

El gluten es una glucoproteína presente principalmente en trigo, cebada y centeno.⁴ Está constituido por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características físico-químicas en: a) prolaminas (solubles en alcohol), b) gluteninas (solubles en ácido y álcalis débiles), c) globulinas y d) albúmina. La gliadina, principal estimulante antigénico en los pacientes con susceptibilidad genética para padecer la enfermedad celiaca, es una prolamina rica en glutamina y prolina y es la responsable de darle la elasticidad y textura a las harinas.⁵ Hasta ahora se ha considerado que las gluteninas son inocuas, aunque estudios recientes señalan que las de peso molecular elevado pueden exacerbar los síntomas en algunos enfermos celíacos. La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia natural de proteasas en el intestino humano, condiciona la formación de segmentos peptídicos de diferente tamaño que, en condicio-



nes apropiadas, son capaces de ejercer efectos nocivos en la mucosa del intestino.⁶ Algunos aumentan la permeabilidad intestinal, otros son citotóxicos o altamente inmunogénicos. De cualquier forma, deben atravesar la barrera intestinal para ejercer sus efectos nocivos. La liberación de zonulina, una proteína de las uniones apretadas de los enterocitos, aumenta la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de moléculas a la submucosa.^{4,5} En la lámina propia la gliadina reacciona con la transglutaminasa tisular (tTg-2) que la desamina cambiando su carga positiva a negativa, lo que le confiere mayor afinidad con la membrana celular de macrófagos y células dendríticas que la presentan a linfocitos CD4+/HLA DQ2/DQ8.^{4,5} El linfocito T activado estimula, a través de linfocinas, interferón y factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de la inflamación a miofibroblastos, que producen metaloproteínas y linfocitos B que elaboran anticuerpos específicos (anticuerpos antitransglutaminasa tisular, antiendomiso y antigliadina). El resultado final es la inflamación persistente de la mucosa con hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades en los pacientes con enfermedad celiaca.^{4,5}

Asimismo, se ha demostrado que la lecitina y los inhibidores de la tripsina-amilasa (ITA) pudieran inducir alteraciones en la permeabilidad intestinal y una respuesta innata aberrante (no alérgica) que genera síntomas gastrointestinales crónicos, en ausencia o además del daño generado por la gliadina.² Por último, algunos componentes del trigo o de otros granos pudieran desencadenar una respuesta asociada con IgE de forma sistémica produciendo una reacción de tipo alérgico.⁷

El espectro de los trastornos relacionados con el gluten

En la actualidad se reconocen varias afecciones asociadas con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, pero las más comunes son la

enfermedad celiaca y la sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca.^{8,9}

Enfermedad celiaca

Generalidades. La enfermedad celiaca, esprue celiaco o enteropatía sensible al gluten es una enfermedad que se caracteriza por absorción intestinal deficiente secundaria a la inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado causado por la exposición al gluten de la dieta, que afecta a individuos genéticamente predispuestos.⁸⁻¹⁰ Como se menciona en la definición, existen dos situaciones predominantes para la aparición de la enfermedad: la predisposición genética y el contacto con el antígeno (gluten y proteínas relacionadas).⁸⁻¹⁰ La asociación entre enfermedad celiaca y genes HLA clase II variedad DQ2 y DQ8 es bien conocida. El HLA-DQ2 se encuentra en 95% de los pacientes con enfermedad celiaca, mientras que el HLA-DQ8 en los restantes. Sin embargo, la prevalencia de HLA-DQ2 es alta en la población sana (25-30%), lo que sugiere que otros factores, distintos a los genes HLA, participan en la patogénesis.

El papel de los factores inmunológicos en la patogénesis de esta enfermedad es aún más complejo. Sin embargo, está bien documentado que la enfermedad celiaca tiene una franca asociación con otros padecimientos autoinmunitarios como la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y diabetes mellitus tipo 1, entre otras.⁸⁻¹⁰ Además, esta enfermedad se caracteriza por la producción de autoanticuerpos altamente sensibles y específicos, como los anticuerpos antigliadina (AAG), antiendomiso (AAE) y antitransglutaminasa tisular (AtTG).¹¹

Manifestaciones clínicas. El espectro clínico de la enfermedad celiaca es muy amplio, y si bien las manifestaciones gastrointestinales pueden

ser las más evidentes, existen manifestaciones extraintestinales que deben hacer sospechar la existencia de esta enfermedad (**Cuadro 1**). Estos casos con manifestaciones atípicas, potenciales o latentes son los que “están afuera” sin diagnóstico y con múltiples síntomas relacionados con una enfermedad con múltiples caras.⁸⁻¹⁰

En su forma típica, afecta a lactantes y preescolares y se hace aparente justo después de la ablactación con la introducción de cereales en la dieta, en la mayoría de los casos a los seis meses. Es común que el niño muestre incapacidad para ganar peso, anemia, anorexia, distensión abdominal y datos de deficiencias vitamínicas debido al síndrome de absorción intestinal deficiente condicionado por la atrofia de las vellosidades intestinales. Las evacuaciones son blandas, abundantes, fétidas y con esteatorrea.¹²

Los pacientes en los que se retrasa el diagnóstico tienen retardo en el crecimiento, talla baja, anemia por deficiencia de hierro y en casos extremos raquitismo. Algunas manifestaciones atípicas de esta enfermedad son la hipertransaminasemia, estomatitis aftosa recurrente, artralgias, defectos del esmalte dental y trastornos de la conducta, como depresión y problemas de aprendizaje. En los adolescentes y adultos las manifestaciones suelen ser más atípicas, con síntomas vagos e inespecíficos que parecen no tener relación con problemas del aparato digestivo. Por ejemplo, en un estudio realizado en Inglaterra casi la mitad de los pacientes que se diagnosticaron después de los 60 años habían tenido síntomas sugerentes de enfermedad celiaca 28 años antes de que se diagnosticara la enfermedad.¹³ La manifestación típica es con diarrea crónica y síndrome de absorción intestinal deficiente, astenia, adina-

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca

Hallazgos comunes o típicos	Hallazgos poco comunes, atípicos o infrecuentes	Afecciones asociadas	Complicaciones
Adultos Anemia por deficiencia de hierro Diarrea	Características generales Estatura baja Pubertad tardía Características gastrointestinales Estomatitis aftosa recurrente	Asociaciones establecidas Dermatitis herpetiforme Deficiencia de IgG A Diabetes mellitus tipo 1 Enfermedad tiroidea	Enfermedad celiaca resistente Enteropatía asociada con linfoma de células T Carcinoma de orofaringe, esófago y de intestino delgado Yeyunoileitis ulcerativa Esprue colagenoso
Niños Diarrea Distensión abdominal Retardo en el crecimiento	Dolor abdominal recurrente Esteatorrea Características extraintestinales Anemia por deficiencia de ácido fólico Osteopenia y osteoporosis Hipoplasia del esmalte dental Deficiencia de vitamina K Hipertransaminasemia Trombocitosis Artralgias Polineuropatía Ataxia Epilepsia Infertilidad Abortos recurrentes Ansiedad y depresión Queratosis folicular Alopecia	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria Síndrome de Sjögren Colitis microscópica Artritis reumatoide Síndrome de Down Nefropatía por IgA Asociaciones posibles Enfermedad cardíaca congénita Pericarditis recurrente Sarcoidosis Fibrosis quística Hemosiderosis pulmonar Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria Enfermedad de Addison Lupus eritematoso sistémico Vasculitis Polimiositis Miastenia gravis Esquizofrenia	



mia, pérdida de peso y glositis. La esteatorrea indica enfermedad grave y extensa y es poco probable en los pacientes con afección limitada a la porción proximal del intestino delgado. Las anomalías hematológicas más comunes son: anemia microcítica por deficiencia de hierro (aunque puede haber también deficiencia de folatos y de vitamina B₁₂), cuerpos de Howell-Jolly y otras características de hipoesplenismo, así como prolongación de los tiempos de coagulación.

Pueden existir también problemas endocrinos, como talla baja, infertilidad primaria, abortos recurrentes, pubertad retrasada y menopausia temprana, osteopenia, osteoporosis y osteomalacia.

Aunque varias enfermedades se han asociado con la enfermedad celiaca, la más común es la dermatitis herpetiforme.⁹ Esta dermatosis se caracteriza por una erupción pápulo-vesicular pruriginosa. Las lesiones afectan predominantemente las superficies flexoras de codos y rodillas, pero pueden afectar también los glúteos, el sacro, la cara, el tronco y ocasionalmente alrededor de la boca. La mayoría de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen alteraciones histológicas en la mucosa del intestino delgado compatibles con enfermedad celiaca, aunque las manifestaciones clínicas son menos evidentes. La biopsia de piel muestra depósitos granulares de inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica. Esta erupción se alivia con la dieta sin gluten, aunque en algunos casos se requiere terapia oral con dapsona.

La gran variedad de manifestaciones clínicas implica que para establecer un diagnóstico debe tenerse un alto índice de sospecha. De acuerdo con el consenso de Oslo⁹ de las definiciones y términos relacionados con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, las variedades clínicas de la enfermedad celiaca son:

- A. *Enfermedad celiaca asintomática, subclínica o silente.* Estos sujetos sin síntomas frecuentemente son diagnosticados durante programas de escrutinio o pesquisas de la enfermedad y muchos de ellos son familiares de pacientes con enfermedad celiaca o condiciones de alto riesgo asociadas, como las enfermedades autoinmunitarias.
- B. *Enfermedad celiaca sintomática.* Individuos con manifestaciones clínicas, como distensión, dolor abdominal, diarrea o fatiga asociados con la ingesta de gluten y que tienen hallazgos histológicos característicos y serología positiva.
- C. *Enfermedad celiaca clásica o típica.* Individuos con manifestaciones gastrointestinales típicas, como diarrea, pérdida de peso y malabsorción, con anticuerpos positivos y biopsia diagnóstica. Estos pacientes frecuentemente tienen grados variables de desnutrición y deficiencias vitamínicas.
- D. *Enfermedad celiaca atípica.* Individuos con manifestaciones atípicas (pacientes con síntomas de intestino irritable, dispepsia, alteración de pruebas de función hepática) o extraintestinales (anemia, ataxia, infertilidad, osteoporosis, dermatitis herpetiforme) y que tienen alteraciones histológicas evidentes con serología positiva.
- E. *Enfermedad celiaca potencial.* Pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos y sin cambios histológicos característicos. Muchos de estos sujetos son familiares en primer grado de pacientes con diagnóstico ya establecido de enfermedad celiaca.
- F. *Enfermedad celiaca latente.* Pacientes con susceptibilidad genética, con anticuerpos

positivos pero sin manifestaciones clínicas o histológicas. De acuerdo con el consenso de Oslo,⁹ esta afección puede confundirse con la enfermedad celiaca potencial, por lo que se recomienda que este término ya no se utilice.

- G. *Enfermedad celiaca resistente*. Consiste en síntomas y malabsorción persistente con evidencia de atrofia a pesar de una dieta libre de gluten en los últimos 12 meses. Se reconocen en la actualidad dos variantes: la tipo I se caracteriza porque los fenotipos de los linfocitos intraepiteliales son normales, mientras que la tipo II se distingue por tener clonas aberrantes (no expresan CD3, CD4 ni CD8) y puede entonces asociarse con la aparición de linfomas.

Sensibilidad al gluten no celiaca

La sensibilidad al gluten no celiaca es una afección mal definida que agrupa a personas con síntomas similares a los del síndrome de intestino irritable y que carecen de los marcadores serológicos y de la predisposición genética que caracteriza a la enfermedad celiaca.¹ De acuerdo con el consenso de Oslo,⁹ el término sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) implica síntomas gastrointestinales que son precipitados por la ingesta de gluten en sujetos a los que se les ha excluido el diagnóstico de enfermedad celiaca mediante serología e histología. Esta afección, a diferencia de la enfermedad celiaca, se visualiza como una enfermedad sintomática en la que no existe ningún riesgo y ninguna complicación; sin embargo, se desconoce cuál es el efecto de la exclusión del gluten de la dieta a largo plazo en estos pacientes (**Cuadro 2**). Parece ser más frecuente (6% de la población) que la enfermedad celiaca y aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, se han descrito alteraciones en la permeabilidad intestinal y producción de interleucinas y otras citocinas

que sugieren, a diferencia de lo demostrado en personas con enfermedad celiaca, la participación preponderante de la inmunidad innata.¹⁴ Es posible que además del gluten, otras proteínas presentes en los cereales, como los inhibidores de la tripsina-amilasa, la lecitina y las exotoxinas sean responsables de esta enfermedad.^{15,16} Los inhibidores de la tripsina-amilasa tienen la capacidad de activar a linfocitos reguladores TLR4, lo que sugiere que la respuesta inmunitaria innata en el intestino delgado juega un papel fundamental en la inflamación y alteración de la permeabilidad intestinal de los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca.

El papel protagónico del gluten en la aparición de síntomas, sobre todo en las personas con sensibilidad al gluten no celiaca, ha provocado un crecimiento desmedido de la industria de alimentos libres de gluten que la ha convertido en una de las más rentables y lucrativas del mundo, sin justificación alguna.¹⁷ El conocimiento de que algunas personas tienen síntomas abdominales cuando consumen productos con gluten, pero sin criterios para integrar el diagnóstico de enfermedad celiaca, ha motivado numerosas reuniones con la idea de clasificar, de manera más apropiada, a los trastornos relacionados con la ingesta de gluten. En este grupo de enfermos, la sensibilidad al gluten no celiaca ha ido ganando un sitio importante. Por un lado, parece ser más frecuente que la enfermedad y, por el otro, es una fuente importante de ingresos porque personas sin una clara necesidad consumen productos libres de gluten.¹⁸

Alergia al trigo

La alergia al trigo es una afección mucho menos frecuente y se caracteriza por una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE que se distingue por la aparición de síntomas gastrointestinales, manifestaciones dermatológicas y sistémicas que, incluso, pudieran ser desencade-

**Cuadro 2.** Diferencia entre enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca

	Enfermedad celiaca	Sensibilidad al gluten no celiaca
Patogénesis	Autoinmunitaria (inmunidad adaptativa)	Reacción inmunológica no esclarecida, probablemente innata, reacción a otros compuestos diferentes al gluten
HLA	HLA DQ2/DQ8 (95% de los casos)	Desconocido
Auto anticuerpos		
Transglutaminasa tisular	++	--
Endomisiales	++	--
Gliadinas	++	Pueden estar positivos
Hallazgos histológicos	Linfocitosis intraepitelial, atrofia variable a severa	No existe enteropatía (ni atrofia ni linfocitosis)
Tiempo transcurrido entre la exposición al gluten y los síntomas	Semanas a años	Horas a días
Síntomas	Intestinales, extra intestinales, atípicos (Cuadro 1)	Dolor, distensión abdominal, a veces se confunde con síndrome de intestino irritable, fatiga, mente nublada

nadas por otros componentes del trigo diferentes al gluten.⁷ Esto es mucho menos común y se estima que ocurre en 0.1% de la población mundial (menos de 300,000 pacientes).⁷ Como en todas las alergias, la sensibilización antigénica ocurre desde el nacimiento y la fisiopatológica radica en reacciones cruzadas entre alérgenos, basófilos y mastocitos mediadas por IgE.

Epidemiología de los trastornos relacionados con el gluten en México

La población mexicana es una población muy especial, porque está compuesta en su mayoría de mestizos que tienen una proporción de genes en 56% de indígenas nativos de América, 40% caucásicos y 4% afroamericanos.¹⁹ En 2006 se reportó el primer estudio poblacional de detección serológica de enfermedad celiaca en suero de donadores de sangre sanos en México (n=1,009), demostrando una inesperada prevalencia alta de positividad para tTGA-IgA (3%).²⁰ Dos estudios posteriores demostraron que probablemente la prevalencia real varía entre 0.7

y 1% (IC95%, 1.6-3.2%).^{21,22} Un estudio más reciente de nuestro grupo encontró que 0.9% de la población mexicana puede tener enfermedad celiaca,²³ de manera que se estima que entre 800,000 y 1,000,000 de personas en México tienen enfermedad celiaca y pudieran beneficiarse de una dieta libre de gluten. Se considera que existen poblaciones susceptibles o grupos de alto riesgo de padecer enfermedad celiaca.

En México se ha determinado que 6% de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1,²⁴ 9% de los niños con diabetes mellitus tipo 1,²⁵ 3.5% de mujeres con infertilidad,²⁶ 3% de los pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable²⁷ e incluso 23% de los niños con síndrome de Williams-Beuren²⁸ padecen enfermedad celiaca.

Asimismo, la sensibilidad al gluten sin enfermedad celiaca es mucho más frecuente y se estima que entre 10 y 25% de la población pudiera tener síntomas relacionados con la ingesta de gluten clasificables como sensibilidad al gluten

sin enfermedad celiaca.^{1,4,5} En dos trabajos realizados por nuestro grupo, en sujetos con síntomas de síndrome de intestino irritable (n=336) y dispepsias (n=100) se estimó que la prevalencia de sensibilidad al gluten sin enfermedad celiaca fue de 24 y 25%, respectivamente.^{29,30}

En un estudio reciente, realizado en 1,238 sujetos de una población del estado de Sinaloa, mediante un cuestionario autoadministrado (sin valoración por serología ni diagnóstico médico) se estableció que 12% (10-13.5%) de los sujetos tenían reacciones adversas al ingerir gluten, pudiendo ser 0.7% alérgicos al gluten, 0.08% padecer enfermedad celiaca y 1% sufrir sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca.³¹

Diagnóstico

Respecto al diagnóstico de los trastornos relacionados con el gluten es claro que en cuanto a la enfermedad celiaca la piedra fundamental es la serología y los hallazgos histológicos. En la actualidad el diagnóstico de enfermedad celiaca debe sustentarse en el cuadro clínico, los hallazgos histológicos y la positividad a los anticuerpos asociados con la enfermedad. Los marcadores más utilizados en la actualidad son: *a)* anticuerpos antigliadina, *b)* anticuerpos antiendomiso y anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Hace algunos años, los anticuerpos antigliadina (IgA e IgG) fueron útiles para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca y para vigilar la respuesta al tratamiento dietético. Sin embargo, actualmente no se recomienda su uso debido a su baja especificidad, además de que existen pruebas con mayor capacidad diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso IgA es de 85-98% y 97-100%, respectivamente.^{11,32} Sin embargo, esta técnica resulta ser laboriosa, costosa y poco accesible, por lo que actualmente se considera a los anticuerpos antitransglutaminasa tisular la prueba más útil para diagnosticar enfermedad

celiaca.³² Esta prueba es más fácil de realizar, menos costosa y más accesible que las técnicas de inmunofluorescencia para detectar anticuerpos antiendomiso. Un hecho relevante que debe tomarse en cuenta cuando se desea establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca mediante ensayos serológicos que se basan en anticuerpos IgA es que una baja proporción de pacientes (2-5%) son deficientes de IgA; de manera que puede haber resultados falsos negativos. En estos casos se sugiere la realización de pruebas basadas en IgG, ya sea anticuerpos antigliadina, anticuerpos antiendomiso o anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

Hace poco se desarrollaron pruebas de nueva generación que permiten detectar péptidos deaminados sintéticos derivados de la gliadina que han demostrado tener mejor rendimiento diagnóstico que las pruebas anteriormente descritas.³³ Incluso las recomendaciones actuales sugieren combinaciones de pruebas que pudieran dar una certeza diagnóstica muy alta, por ejemplo IgA a-tTG + IgG a-DGP, que pudieran, incluso, evitar las biopsias duodenales.³⁴

Aunque se han descrito imágenes endoscópicas características, la principal utilidad de la panendoscopia es la toma de biopsias del duodeno. Ni la atrofia de las válvulas ni el aspecto festonado o saburral de la segunda porción del duodeno tienen la suficiente sensibilidad y especificidad para por sí solos establecer la posibilidad diagnóstica de enfermedad celiaca.

Las alteraciones histológicas de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad celiaca no tratada se caracterizan por aplanamiento de la mucosa con reducción en la altura de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. El espesor de la mucosa da la apariencia de estar engrosada debido a las criptas hiperplásicas y a la infiltración de la lámina propia por linfocitos intestinales y células plasmáticas. Otro hallazgo



característico es la infiltración intraepitelial por linfocitos intestinales. Debido al espectro clínico tan amplio en la actualidad se considera a la clasificación de Marsh-Oberhuber³⁵ la mejor forma de establecer el diagnóstico histopatológico de enfermedad celiaca (**Cuadro 3**).

Estudios de grandes poblaciones de pacientes celiacos han puesto en evidencia que 92 a 95% de los celiacos tienen el HLA-DQ2 (codificado por los alelos DRA1*0501, DQB1*0201), asociado con DR3 o DR5/DR7.³⁶ Los que no tienen este HLA son DR4/DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03, DQB1*03). Los escasos pacientes no DQ2 ni DQ8 tienen algún alelo de susceptibilidad, por lo que en la enfermedad celiaca la asociación con HLA es absoluta. No obstante, menos de 2% de las personas que portan este HLA padecen enfermedad celiaca, por lo que los genes HLA DQ2, DQ8 son necesarios, pero no suficientes, para la aparición de la enfermedad celiaca. La determinación de HLA en pacientes con enfermedad celiaca tienen un alto valor predictivo negativo, de manera que no tener el HLA DQ2 o DQ8 permite excluir la enfermedad celiaca con 99% de certeza.

La **Figura 1** muestra un algoritmo propuesto para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad celiaca. Asimismo, para el diagnóstico de sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca

y alergia al trigo es importante descartar que exista la enfermedad celiaca con base en estudios serológicos. Sin embargo, algunos pacientes que sufren sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca puede tener anticuerpos antigliadina positivos, pero siempre tendrán anticuerpos anti-tiendomisio y anticuerpos antitransglutaminasa tisular negativos.^{1,8,9} En términos histológicos los pacientes con sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca no tienen atrofia de vellosidades ni linfocitosis intraepitelial, pero se ha descrito que en estos casos la eosinofilia duodenal pudiera ser un hallazgo característico. En la **Figura 2** se propone un algoritmo diagnóstico para establecer el diagnóstico diferencial entre enfermedad celiaca, sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca y alergia al trigo.

Tratamiento

Beneficios y riesgos de una dieta sin gluten en enfermedad celiaca

No queda duda que todo sujeto con diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca debe someterse a una dieta estricta libre de gluten porque se ha demostrado que esto disminuye deficiencias nutricionales (por ejemplo, anemia por deficiencia de hierro), osteoporosis e incluso evita la aparición de neoplasias gastrointestinales, en especial los linfomas. Evidentemente existe alivio de los síntomas

Cuadro 3. Clasificación histopatológica de Marsh-Oberhuber para diagnóstico de enfermedad celiaca

Tipo Marsh	LIE/100 enterocitos-yeyuno	LIE/100 enterocitos-duodeno	Hiperplasia de criptas	Vellosidades
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	Incrementado	Normal
3a	>40	>30	Incrementado	Atrofia leve
3b	>40	>30	Incrementado	Marcada atrofia
3c	>40	>30	Incrementado	Atrofia completa

LIE: linfocitos intraepiteliales.

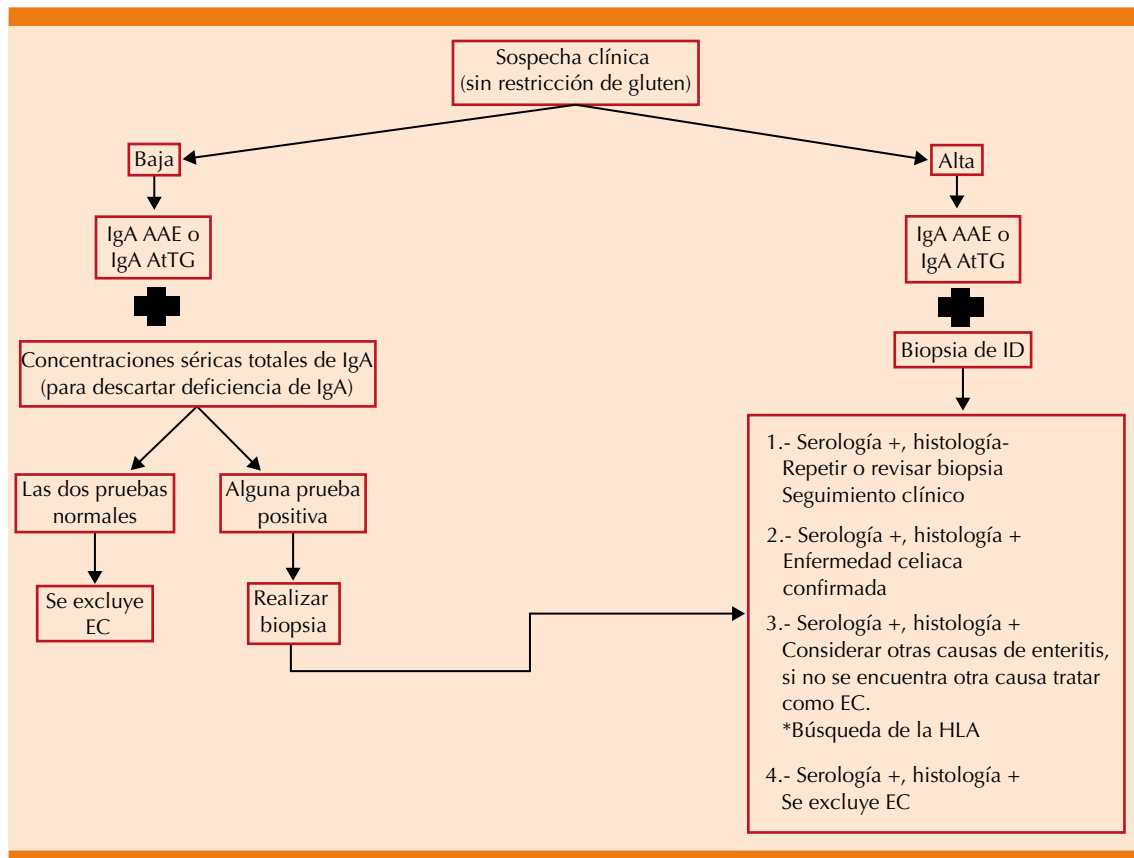


Figura 1. Algoritmo propuesto para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad celiaca. AAE: anticuerpos antiendomisio; AtTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; EC: enfermedad celiaca.

e incluso de algunas manifestaciones extra-intestinales o condiciones asociadas con la enfermedad celiaca. Incluso existe evidencia de que, contrario a lo que se piensa, los pacientes con enfermedad celiaca después de dejar el gluten aumentan de peso y de índice de masa corporal.^{37,38} Hace poco se describió que los pacientes con enfermedad celiaca que incrementan peso tienen riesgo de síndrome metabólico después de un año de llevar la dieta.³⁹ Aunque el mecanismo de por qué sucede es debatible (al menos parece que estos pacientes con enfermedad celiaca regresan a un estado de mejoría basal que los pone en riesgo de síndrome metabólico igual que la población

general), la dieta sin gluten es imperativa para los pacientes con enfermedad celiaca.

La piedra angular en el tratamiento de la enfermedad celiaca es el apego estricto a una dieta libre de gluten. Sin embargo, iniciar este tratamiento implica una modificación importante al estilo de vida de los individuos afectados (en especial si se trata de niños o adolescentes) y de los familiares cercanos. La presencia del gluten en los alimentos produce la textura blanda y suave que caracteriza al pan y sus derivados, de manera que los alimentos sin gluten son duros y a veces difíciles de masticar. Tratar de mantener una dieta sumamente restrictiva puede llegar a ser costosa, sobre todo si se consumen

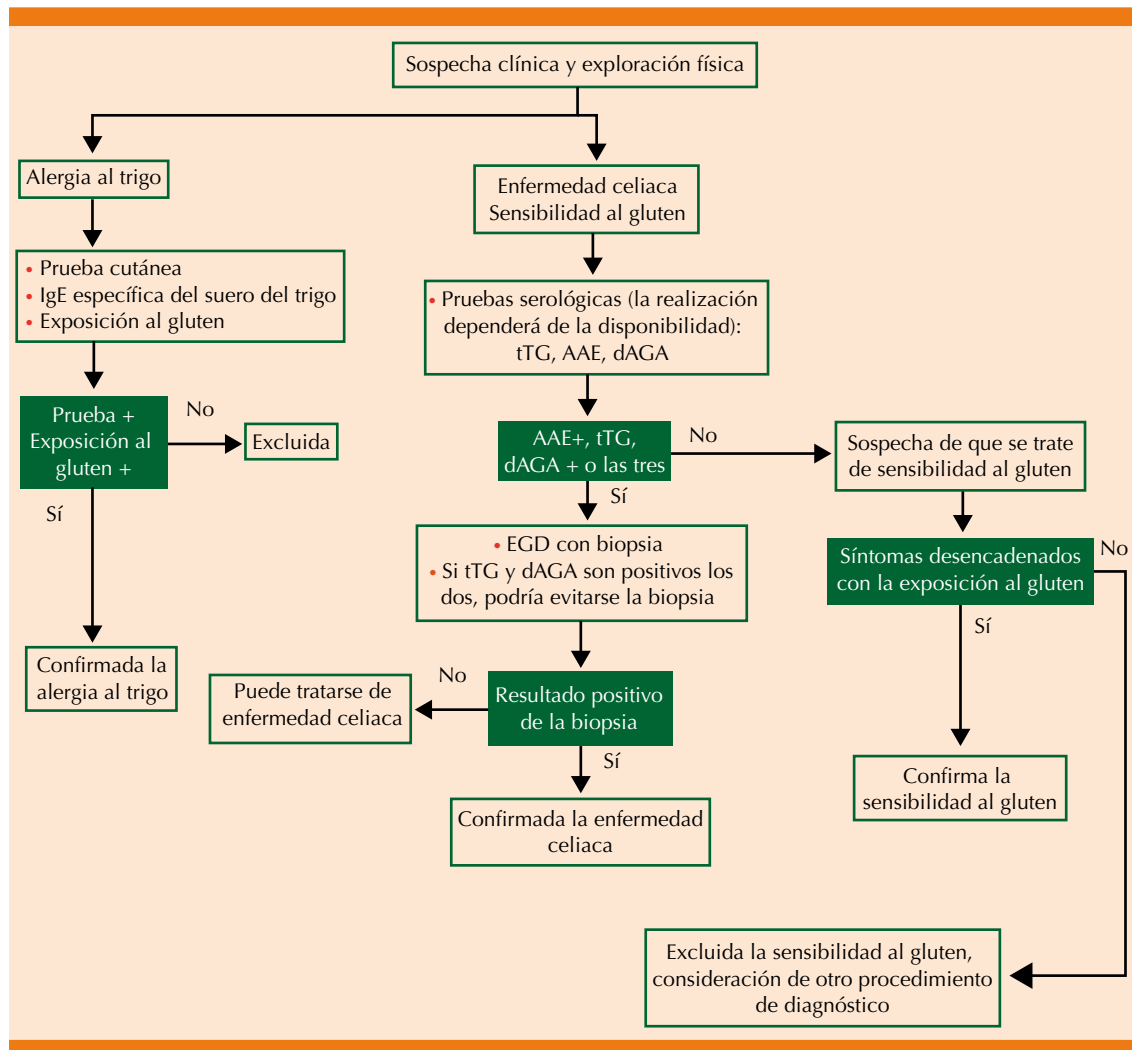


Figura 2. Abordaje de los trastornos relacionados con el gluten.

AAE: anticuerpos antiendomisio; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; dAGA: anticuerpos contra el péptido deaminado de gliadina.

productos comerciales catalogados como “libres de gluten”. En los últimos 10 años la industria procesadora de alimentos ha intentado producir una amplia variedad de alimentos de buena calidad “libres de gluten”. Sin embargo, esta opción, además de ser costosa, no está disponible en la mayor parte de los países subdesarrollados. El hecho de someter a los pacientes a una dieta de exclusión puede condicionar el sentimiento de exclusión social y los individuos pueden sentirse

emocionalmente susceptibles. Una buena idea es tratar de involucrar a otros miembros de la familia en este tipo de dieta.

Con frecuencia los clínicos no son capaces de decir al paciente qué debe contener una dieta libre de gluten, de manera que la mayoría de estos pacientes son referidos con nutriólogos clínicos. Después de un periodo de ajuste, la mayoría de las personas son capaces de manejar

bien su dieta sin ningún problema. Cerca de 70% muestra alivio de los síntomas después de dos semanas de tratamiento, aunque las alteraciones histológicas persisten por varios meses (dos a tres meses).^{8,9,15} En los niños la mejoría histológica es tal que la mucosa duodenal se recupera *ad integrum*; sin embargo, en los adultos casi la mitad muestra mejoría parcial. La principal causa de falta de mejoría es el poco apego a la dieta. Si a pesar de un seguimiento dietético apropiado no existe respuesta clínica, será necesario descartar otras posibilidades de diagnóstico. Algunos aspectos importantes en el manejo dietético de la enfermedad celiaca son:

- Aunque es fácil evitar los alimentos que obviamente contienen gluten (como panes, cereales, etc.), el gluten puede estar presente en algunos productos que parecen inocentes. Por ejemplo, comúnmente se agrega gluten en la preparación de productos con la finalidad de darles una consistencia blanda y más agradable, como el caso de los helados o las salsas.
- Debe buscarse intencionadamente en la etiqueta de los alimentos la presencia de gluten, en especial en los que se van a consumir por primera vez.
- La mayor parte de las bebidas alcohólicas no contienen gluten, a excepción de la cerveza y el *whisky*.
- Comer fuera de casa puede representar problemas, a menos que se especifique que se tiene la enfermedad y se evite la contaminación de los alimentos con gluten.
- Debe evitarse el consumo de avena en los pacientes con diagnóstico reciente. Sin embargo, la mayoría tolera cantidades pequeñas de este cereal (hasta 50 gramos al día) sin producir una respuesta inmunitaria.

- Inicialmente es prudente evitar los productos lácteos porque los pacientes tienen deficiencia de lactasa secundaria a la atrofia intestinal. Después de tres a seis meses pueden reintroducirse estos alimentos.

Además de la dieta, los pacientes de diagnóstico reciente con datos de malabsorción grave deben recibir hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D. La administración de medicamentos inmunosupresores se reserva para casos resistentes y de difícil manejo.^{8,9} Los corticoesteroides (ya sea prednisona o prednisolona) pueden ser efectivos para controlar los síntomas en los pacientes con desnutrición grave que tienen hipoalbuminemia secundaria a enteropatía perdedora de proteínas o diarrea grave asociada con deshidratación, acidosis e hipocalcemia (crisis celiaca). Otra indicación rara es el choque anafiláctico después de que el enfermo recibe un reto con gluten.

Beneficios y riesgos de una dieta sin gluten en sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca, alergia al gluten y en población general

En el caso de los pacientes con alergia al trigo, la recomendación dietética es la exclusión de la dieta no nada más de gluten, sino también del trigo. En los pacientes con sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca, si bien no existen complicaciones crónicas ni mortalidad asociada, la dieta se recomienda para el alivio de los síntomas y en estos casos el apego, aunque no es estricto, dependerá de la frecuencia e intensidad de los síntomas.

Las dietas libres de gluten han adquirido mucha popularidad en los últimos años y la gama de alimentos sin gluten cada vez es más amplia en el mercado. Algunas celebridades han contribuido de gran manera en hacer más visibles estos productos y los posibles beneficios que pueden tener en la alimentación, incluida la pérdida de



peso. Pero, hasta qué punto es recomendable la dieta sin gluten, ¿sería una moda o una necesidad? Lo que es un hecho es que entre 2004 y 2011 el mercado para la venta de los productos libres de gluten creció anualmente cerca de 28%; las ventas alcanzaron cerca de 2.6 mil millones de dólares en 2012.¹⁶ Curiosamente las ventas se han incrementado en los sujetos que creen que tienen síntomas asociados con la ingesta de gluten, pero sin ser necesariamente pacientes con enfermedad celiaca, y por creer que una dieta sin gluten es más sana. A pesar de que se considera que una dieta sin gluten es más sana, la evidencia que apoyó esto es muy escasa y sólo sería válida en el caso de los pacientes con enfermedad celiaca. En algunos casos, los productos sin gluten pueden llegar a aportar más calorías o grasa en comparación con sus versiones con gluten. Asimismo, se debe considerar que la adopción de una dieta sin gluten sin enfermedad celiaca puede ser deficiente en diferentes aspectos y originar consecuencias negativas para la salud. Por ejemplo, sabemos que el trigo y otros cereales contienen almidones de tipo fructano, como la oligofructosa y la inulina, los cuales son benéficos para la creación de una microbiota saludable, ya que estos compuestos interactúan con las bacterias intestinales en el colon y pueden proteger el intestino contra afecciones inflamatorias y cardiovasculares e incluso contra algunos tipos de cáncer. El trigo es el cereal más consumido en Estados Unidos y aporta aproximadamente 70 y 78% de la oligofructosa e inulina, respectivamente, en las dietas típicas de América del Norte.^{40,41} Los carbohidratos no digeribles derivados del trigo disminuyen la glucemia posprandial y la insulinemia, reducen los triglicéridos en ayunas y disminuyen el peso corporal. La oligofructosa mejora el estado inmunológico, el metabolismo de los lípidos y la absorción de vitaminas y minerales.⁴²

Así pues, la dieta libre de gluten puede no ser adecuada para todos, ya que este tipo de dieta requiere un gran control para que no sea deficiente

en granos enteros y fibra, consecuentemente en prebióticos, ya que al eliminar granos de trigo, avena, cebada y centeno podría ocasionarse deficiencia de hierro, cinc, vitaminas del complejo B, ácido fólico y niacina.⁴³ En consecuencia, una persona que tiene baja ingesta de fibra tiene mayor probabilidad de aumentar de peso y desfavorecer su salud gastrointestinal (aumenta la probabilidad de estreñimiento) e incluso mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.⁴⁴

Un grupo que ha utilizado una dieta sin gluten para el control de los síntomas digestivos son los pacientes con síndrome de intestino irritable. Contrario a lo que se piensa, más que el gluten y los componentes del trigo la mayoría de estos pacientes mejoran cuando dejan de comer fructosa, oligosacáridos, disacáridos, maltodextrinas y polioles.⁴⁵ Por lo que evitar el gluten en esta población de sujetos pudiera tener más riesgos que beneficios. Recientemente se describió que consumir una dieta sin gluten puede modificar la microbiota intestinal produciendo así efectos nocivos. En un estudio de 10 voluntarios sanos que consumieron una dieta libre de gluten durante un mes se demostró que hubo disminución significativa de bifidobacterias, lactobacilos, *Clostridium lituseburense* y *Faecalibacterium prausnitzii* y un aumento significativo de enterobacterias y *E. coli*.⁴⁶ Contrario a este estudio, el aumento de la ingesta de trigo de grano entero se ha asociado con el incremento en microbiota que se reconoce causa efectos benéficos en la salud. Por ejemplo, en un ensayo doble ciego, aleatorizado, cruzado, consistente en dos dietas de tres semanas (con un periodo de lavado de dos semanas en el medio), 31 mujeres y hombres sanos añadieron a su dieta ya sea 48 g/día de grano entero de trigo al 100% o 48 g/día de cereal con salvado de trigo. Después de tres semanas de la dieta suplementada con 48 g/día de grano entero de trigo en el desayuno la concentración de bifidobacterias aumentó en 10%. La adición de salvado de trigo a las dietas habituales de los

sujetos no tuvo ningún efecto. El 100% de grano entero de trigo y el salvado de trigo aumentaron el número de lactobacilos en muestras fecales.⁴⁷

Por último, el gluten también puede estimular el sistema inmunitario en los seres humanos. Esto puede deberse, en parte, al muy alto contenido de glutamina del gluten (aproximadamente 40% de los aminoácidos totales). Se ha descrito que la suplementación con glutamina, por ejemplo, disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes después de cirugía.⁴⁸ En un pequeño estudio de nueve voluntarios sanos, cinco sujetos recibieron 3 g/día de hidrolizado de gluten de trigo durante 6 días y después de esto la actividad de las células asesinas naturales (NK) se incrementó significativamente (aproximadamente de 6 a 57%) en los cinco sujetos que recibieron el hidrolizado de gluten de trigo, pero no en los sujetos controles.⁴⁹ El aumento en la actividad las células NK mejora la vigilancia inmunitaria contra tumores e infecciones.

CONCLUSIONES

Los trastornos relacionados con el gluten representan un reto diagnóstico-terapéutico en la actualidad ya que incluyen enfermedades que pueden tener complicaciones y efectos nocivos para la salud, como la enfermedad celiaca, hasta situaciones puramente sintomáticas como la sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca. Se necesita una alta sospecha clínica y el conocimiento e interpretación de las pruebas diagnósticas para tener un abordaje apropiado. En la actualidad los pacientes con enfermedad celiaca comprobada deben someterse a una estricta dieta sin gluten, mientras que en los pacientes con sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca, si bien se recomienda este tipo de dieta, la falta de apego sólo condicionaría recaídas sintomáticas. Asimismo, aunque existe una gran disponibilidad de dietas que excluyen el gluten, éstas no se recomiendan

para la población general o en casos en los que el diagnóstico de algunos de los trastornos relacionados con el gluten no esté establecido propiamente.

Conflictos de interés

El Dr. José María Remes-Troche es miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Almirall. Ponente para Takeda, Asofarma, Alfa-Wasserman, Almirall y Astra-Zeneca.

Financiamiento

Este trabajo fue realizado con el apoyo del CONACYT con el Fondo S000820151, proyecto 262023.

REFERENCIAS

1. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148(6):1195-204.
2. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015;148(6):1158-74.
3. Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. Other dietary confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis DOI* 371401.
4. Piezak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. *JPEN J Parental Enterol Nutr* 2012;36(suppl 1):68S-75S.
5. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(Suppl 1):S7-9.
6. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012 20;367(25):2419-26.
7. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015;148(6):1120-31.
8. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839-5.
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
10. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015 May;148(6):1175-86.
11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical



- guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013 May;108(5):656-76.
12. Sotelo Cruz N, Calderón de la Barca AM, Hurtado Valenzuela JG. Celiac disease in children from the northwest of Mexico: clinical characteristics of 24 cases. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(4):211-8.
 13. Gray AM, Papanicolaos N. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of celiac disease: results of a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010;10:105.
 14. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
 15. Sanders DS, Aziz, I. Non celiac wheat sensitivity: Separating the wheat from the chaff. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1908-1912.
 16. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadji-vassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
 17. Marcason W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc* 2011;111(11):1786.
 18. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, Bratlie JE, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2013;108:842-850.
 19. Lisker R, Perez-Briseno R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990;62:791.
 20. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697-700.
 21. Valcarce-Leon JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 7):S96.
 22. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006;130(suppl 2):A-668.
 23. Remes-Troche JM, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: an update. *Am J Gastroenterol* 2013;108(2):283-4.
 24. Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodríguez-Vallejo F, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican Mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):460-5.
 25. Worona L, Coyote N, Valencia P. Prevalencia de la enfermedad celiaca en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I del Hospital Infantil de México. *Rev Mex Gastroenterol* 2009; 74(Supl 2):67.
 26. Remes-Troche JM, Sánchez-Vargas LA, Ríos-Gálvez S, González-Sicilia E, et al. Escrutinio de enfermedad celiaca en pacientes con diagnostico previo de infertilidad. un estudio prospectivo en población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78 Supl 2:27-30.
 27. Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, Azamar-Jacome AA, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(7):994-1000.
 28. Sánchez-Maza YJ, Ríos-Gálvez S, Aedo-Garcés MR, Meixueiro-Daza A, et al. Enfermedad celiaca y síndrome de Williams-Beuren. Estudio de la Primera Cohorte de Pacientes Mexicanos y sus Familiares. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(Supl 2):31-62.
 29. Remes-Troche JM, Aedo-Garcés MR, Azamar-Jacomé AA, Vivanco M, Meixueiro-Daza A, Roesch-Dietlen F, et al. Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) en pacientes con dispepsia no investigada. un análisis prospectivo mediante serología y biopsia duodenal. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(Supl 2):31-62.
 30. Treviño-Torres LE, Aedo-Garcés MR, Azamar-Jacomé AA, Vivanco M, et al. Prevalencia de sensibilidad a la lactosa y al gluten en pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable de acuerdo a criterios de Roma III. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77(Supl 3):32.
 31. Ontiveros N, López-Gallardo JA, Vergara-Jiménez MJ, Cabrera-Chávez F. Self-reported prevalence of symptomatic adverse reactions to gluten and adherence to gluten-free diet in an adult Mexican population. *Nutrients* 2015 21;7(7):6000-15.
 32. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015;3(2):106-20.
 33. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-1117.
 34. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010 7;16(25):3144-52.
 35. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185e94.
 36. Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D. Immunogenetic pathogenesis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(7):36.
 37. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. Body mass index in celiac disease. Beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(4): 267-271.
 38. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2356-2359.

39. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(4):352-9.
40. van Loo J, Coussement P, de Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35(6):525-552.
41. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, Ahuja JKC. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J Nutr* 1999;129(7 suppl):1407S-1411S.
42. Harris KA, Kris-Etherton PM. Effects of whole grains on coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(6):368-376.
43. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V, et al. Effect of wheat bran on serum lipids: Influence of particle size and wheat protein. *J Am Coll Nutr* 1999;18(2):159-165.
44. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Augustin LS, et al. High-protein diets in hyperlipidemia: Effect of wheat gluten on serum lipids, uric acid, and renal function. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):57-63.
45. Biesiekirski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-328.
46. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009;102(8):1154-1160.
47. Costabile A, Klinder A, Fava F, Napolitano A, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A double blind, placebo-controlled, crossover study. *Brit J Nutr* 2008;99(1):110-120.
48. Novak F, Heyland DK, Avenall A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30(9):2022-2029.
49. Horiguchi N, Horiguchi H, Suzuki Y. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69(12):2445-2449.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Flucogrel®

Flujo continuo

NUEVO

- **Antiagregante plaquetario**
- En el **manejo y prevención** de eventos **aterotrombóticos**



Flucogrel®

Clopidogrel
14 Tabletas de 75 mg

FLUC-01A-12



iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2

Morales-Olvera D¹, Obregón-Aguilar A¹, Pérez-Mendoza MT¹, Zanabria-Giles P¹, Fanghänel-Salmón G², Sánchez-Reyes L²

Resumen

La diabetes mellitus 2 es una epidemia mundial, aunado a esto, la nefropatía diabética se ha convertido en la principal causa de insuficiencia renal en etapa terminal. En los pacientes con diabetes mellitus 2 existe sobreexpresión de los cotransportadores de glucosa ligados a la vía del sodio tipo 2 (SGLT2) que contribuyen al mantenimiento de la hiperglucemia. Por tanto, los inhibidores de este transportador representan un tratamiento innovador independiente de la acción de la insulina o la función de las células beta pancreáticas. En estudios recientes se ha demostrado que los iSGLT2 tienen efectos benéficos en la microvasculatura, en especial en la progresión de la nefropatía diabética. Este efecto no sólo se debe a la mejora del control glucémico, sino también a efectos directos en el riñón. Los iSGLT2, al inducir la glucosuria, revierten la glucotoxicidad renal. En estudios experimentales se ha observado que, además, se reduce la hiperfiltración, así como los marcadores inflamatorios y fibróticos. También se ha visto reducción del volumen circulante efectivo y aumento en la actividad de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (bloqueadores RAA) circulantes, creando así un efecto nefroprotector.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, hiperfiltración glomerular, inhibidores de SGLT2, glucotoxicidad, nefroprotección, EMPA-REG OUTCOME.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):503-510.

iSGLT2 and its potential nephroprotector effect in patients with diabetes mellitus 2.

Morales-Olvera D¹, Obregón-Aguilar A¹, Pérez-Mendoza MT¹, Zanabria-Giles P¹, Fanghänel-Salmón G², Sánchez-Reyes L²

Abstract

Type 2 diabetes mellitus 2 (DM2) is already a worldwide epidemic, in addition, diabetic nephropathy has become the leading cause of end-stage renal failure. In patients with DM2 there is an increased expression of the sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) that contribute to the maintenance of hyperglycemia. Therefore, the inhibitors of this transporter represent an innovative therapy independent of the

¹Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

²Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital General de México y Clínica Integral del Paciente Diabético y Obeso, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

Recibido: 30 de noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. Guillermo Fanghänel Salmón
gfangh@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Olvera D, Obregón-Aguilar A, Pérez-Mendoza MT, Zanabria-Giles P y col. iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):503-510.

action of insulin or the function of pancreatic beta cells. Recent studies have shown that iSGLT2 have beneficial effects on microvasculature, especially in the progression of diabetic nephropathy. This effect is due not only to improved glycemic control but also to direct effects on the kidney. iSGLT2 induce glycosuria to reverse renal glucotoxicity. In experimental studies it has been observed that, in addition, hyperfiltration as well as inflammatory and fibrotic markers are reduced. There has also been a reduction in effective circulating volume and an increase in the activity of circulating renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAA blockers), thus creating a nephroprotective effect.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; glomerular hyperfiltration; SGLT2 inhibitors; glucose toxicity; nephroprotection; EMPA-REG OUTCOME

¹ Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

² Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital General de México y Clínica Integral del Paciente Diabético y Obeso, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Guillermo Fanghanel Salmón
gfangh@yahoo.com

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 constituye uno de los problemas de salud pública con más relevancia en el mundo debido a sus complicaciones a largo plazo que repercuten en la mortalidad.¹ En México, hay 10.6 millones de diabéticos, con prevalencia de 8 por cada 100 personas mayores de 20 años, que incrementa con la edad, se calcula que posterior a los 50 años, son 20 de cada 100.²

En los diabéticos tipo 2, la prevalencia de nefropatía diabética varía de 39 a 50% y es la primera causa de insuficiencia renal en etapa terminal en México y en Estados Unidos.³

En la actualidad se cuenta con diversos grupos de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, como: biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de DPP-4, quelantes de ácidos biliares, agonistas de dopamina-2, entre otros, los cuales tienen un efecto nefroprotector escaso.⁴ Existe un grupo nuevo de interés para tratar la enfermedad, llamado inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), los cuales han demostrado tener mayor

protección renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con otros medicamentos.

Los iSGLT2 tienen la capacidad de disminuir la glucosa de manera directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular. Por tanto, en la enfermedad renal crónica el efecto hipoglucemiante es reducido. Al contrario de muchos de los tratamientos actuales, el mecanismo de acción de los iSGLT2 es independiente de la acción de la insulina o la función de las células beta pancreáticas. Además, el mecanismo de acción de los iSGLT2 es complementario y no alternativo a otros agentes antidiabéticos.⁵

Los cotransportadores de glucosa ligados a la vía del sodio tipo 1 y 2 (SGLT1 y SGLT2) se encuentran en el riñón y son los encargados de la reabsorción de glucosa y de su devolución a la circulación sanguínea. El SGLT1 se encarga de 10% de la reabsorción de la glucosa filtrada mientras que el SGLT2 es responsable de la mayor parte de la reabsorción de ésta (80 a 90%).

El SGLT1 está en gran proporción en el aparato gastrointestinal y en el riñón en el segmento S3



del túbulo contorneado proximal. Este transportador es de baja capacidad para el transporte, pero de alta afinidad.

El SGLT2 se encuentra específicamente en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal y tiene alta capacidad de transporte de glucosa, pero es de baja afinidad.⁵

En los pacientes con diabetes mellitus 2 la expresión de SGLT2 y GLUT2 está aumentada.⁶ Por tanto, en presencia de concentraciones elevadas de glucosa, los riñones continúan reabsorbiendo una gran proporción de la glucosa filtrada y esto contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia.⁵

Los iSGLT2 son prometedores debido a la disminución en toxicidad por la hiperglucemia hacia las células β del páncreas. Otro efecto es que al disminuir la glucosa sérica se reduce la secreción excesiva de insulina y consecuentemente también su efecto de generar resistencia hacia ésta en otros tejidos diana (adipocitos, hígado, tejido esquelético).⁷

Existen tres iSGLT2 altamente selectivos, cuya administración se ha aprobado en diversas partes del mundo, éstos son: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. Su efecto es la reducción de la hiperglucemia secundaria a la reducción de la tasa de filtrado glomerular y el incremento concomitante de la excreción urinaria de glucosa.⁵

La inhibición de SGLT2 determina la reducción del volumen circulante efectivo y el aumento en la actividad de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (bloqueadores RAA) circulantes, con lo que se crea un efecto nefroprotector.⁵

En cuanto a la seguridad de los iSGLT2, se ha estudiado la coadministración de empagliflozina

con otros medicamentos comúnmente recetados en pacientes diabéticos, incluidos otros agentes hipoglucemiantes por vía oral, warfarina, fármacos antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]), simvastatina y un anticonceptivo oral; los datos resultantes no han revelado interacciones riesgosas pertinentes.⁸

Aún así los datos acerca de la eficacia y seguridad a largo plazo de los iSGLT2 son todavía incompletos, y su administración en pacientes con diabetes mellitus 2 no puede considerarse con libre albedrío. Los efectos secundarios más comúnmente observados en pacientes tratados con iSGLT2 son infecciones de las vías urinarias y micóticas genitales. Los pacientes ancianos con enfermedad renal crónica y los que reciben tratamiento con diuréticos son más susceptibles a este riesgo. Así pues, la administración de iSGLT2 debe considerarse cuidadosamente y prescribir un esquema de fármacos con dosis apropiadas y medidas en el estilo de vida individualizadas, en especial para este tipo de pacientes.^{5,8}

EMPA-REG OUTCOME

El estudio EMPA-REG OUTCOME surge de la necesidad de conocer los efectos del grupo de fármacos de los iSGLT2 en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus 2.

El EMPA-REG fue diseñado y supervisado por Boehringer Ingelheim; Eli Lilly únicamente se limitó a cofinanciar el estudio.^{9,10}

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de la empagliflozina (10 o 25 mg una vez al día) como terapia coadyuvante al tratamiento de referencia contra el placebo en efectos cardiovasculares. El tratamiento de referencia consistió en hipogluce-

miantes y fármacos cardiovasculares (incluidos antihipertensivos e hipolipemiantes).^{9,10}

En los estudios *post hoc* se ha observado que este fármaco también tiene efectos en la microvasculatura, en especial en la progresión de la nefropatía diabética en los pacientes con alto riesgo cardiovascular.¹¹

En este apartado nos enfocaremos a estos resultados más que a los referentes a la protección cardiovascular. Este estudio se realizó en 590 sitios en 42 países en el periodo de septiembre de 2010 a abril de 2013.⁹ Participaron 7,020 pacientes con diabetes mellitus 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares. Además, estos pacientes tenían tasa de filtrado glomerular >30 /mil/min/1.73 m² basado en la fórmula de la Modificación de Dieta en la Enfermedad Renal simplificada de 4 variables (MDRD-4).¹¹

De los participantes, 97% completó el ensayo y el estado vital estaba disponible para 99% de estos pacientes al final del estudio. La duración media del tratamiento fue de 2.6 años y la media de tiempo de observación fue de 3.1 años.¹²

En este estudio se observaron algunos resultados microvasculares y renales que incluían la primera aparición de: inicio de la fotocoagulación de la retina, hemorragia vítrea, ceguera relacionada con la diabetes, nefropatía incipiente o empeoramiento de ésta. Los resultados sugieren que en el grupo de empagliflozina sucedió lo siguiente: las complicaciones microvasculares tuvieron disminución del riesgo relativo (RR) en 38% y específicamente las complicaciones renales tuvieron disminución de 39%. También se encontró disminución del RR en la progresión de la macroalbuminuria (disminución de 38%), elevación al doble de la creatinina sérica (disminución de 44%), así como en el inicio de diálisis (disminución de 55%). Los datos en cuanto a

albuminuria incipiente no tuvieron diferencia significativa entre ambos grupos.

Lo anterior implica menor riesgo de progresión de la nefropatía diabética y, por tanto, mejor pronóstico y mejor calidad de vida para los pacientes con diabetes mellitus 2.

Los mecanismos nefroprotectores de la empagliflozina son multifactoriales, pero los más importantes son los mecanismos directos.

Algunos pacientes en este estudio recibían ARA II y empagliflozina. Debido a la acción neuromoduladora de los ARA II y a los efectos nefroprotectores demostrados en este estudio, se recomienda la combinación de ambos fármacos en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica.

Los resultados en cuanto a protección renal obtenidos en este estudio deben examinarse con cuidado, sobre todo si se quieren generalizar para los pacientes con diabetes mellitus 2, pero con riesgo cardiovascular bajo.¹¹

Mecanismos nefroprotectores

Comprender el papel que tienen los riñones en la fisiopatología de la diabetes mellitus 2 ha sido de particular interés, sobre todo desde la llegada de los iSGLT2, los cuales tienen como blanco farmacológico el túbulo contorneado proximal. Dado su mecanismo de acción, los iSGLT2 tienen propiedades hipoglucemiantes, además, estudios recientes indican que éstos tienen efecto nefroprotector.¹¹

El EMPA-REG OUTCOME es uno de estos estudios que comprobó que los iSGLT2 tenían un efecto renal benéfico. En la actualidad hay ensayos clínicos en proceso que evaluarán este mismo efecto nefroprotector, como el proyecto CREDENCE, TRANSLATE y CANVAS-R.¹⁰



Estudios realizados en modelos experimentales de diabetes demostraron que la inducción de glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina.¹²

La nefropatía diabética se caracteriza por tener una fase de hiperfiltración glomerular en la que hay microalbuminuria seguida de macroalbuminuria y en etapas terminales de enfermedad renal crónica.

La primera etapa se observa en los primeros años de la diabetes mellitus 2. Esta fase se explica porque la hiperglucemia ocasiona vasodilatación del capilar glomerular causada por la relajación de la célula mesangial y la vasoconstricción de la arteriola eferente; lo que lleva al aumento de la presión capilar intraglomerular y la hiperfiltración glomerular. Al mismo tiempo se ocasiona microalbuminuria porque existe aumento de la permeabilidad de la membrana basal a la albúmina. Cuando el paciente se encuentra en esta fase el daño glomerular es aún reversible si se corrige la hiperglucemia.

Si la hiperglucemia persiste durante años e incluso décadas se ocasiona expansión mesangial que es la suma de la hipertrofia del citoplasma de la célula mesangial y de la acumulación de la matriz mesangial y la lámina densa. Todo esto ocasiona la macroalbuminuria, seguida del estrangulamiento capilar y de la enfermedad renal crónica.¹³

Los iSGLT2 solamente se han estudiado en pacientes con tasa de filtrado glomerular >30 ml/min/1.73 m², porque cuando ya se encuentran en este estadio los cambios renales son irreversibles.

Los iSGLT2 retrasan la progresión de la nefropatía diabética al lograr la disminución de la hiperglucemia y, por tanto, de la toxicidad renal ocasionada por ésta. Además, existen otros me-

canismos independientes a las concentraciones glucémicas que se han observado en estudios experimentales. Entre éstos destacan:

- La reducción en la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal (TCD) aumenta la llegada de sodio a la mácula densa ocasionando que se active la retroalimentación (*feedback*) glomerular con vasomodulación aferente y disminución de la hiperfiltración. Se ha informado que la inhibición de SGLT2 reduce el umbral renal a aproximadamente 3.3 mmol/L (60 mg/dL) en individuos sanos y a 3.9-5.0 mmol/L (70 a 90 mg/dL) en individuos con diabetes mellitus 2 (**Figura 1**).¹⁴
- La disminución de la albuminuria, que sugiere beneficio en el mantenimiento de la función filtrativa renal a mayor plazo.¹⁵ Aún así, se ha demostrado en ratas diabéticas que este efecto sólo se logra cuando se tiene un control glucémico óptimo.⁵
- Atenuación en el aumento de la presión arterial sistólica, el tamaño glomerular y los marcadores moleculares de crecimiento renal, inflamación y la gluconeogénesis. Esto se observó en un estudio experimental con ratones diabéticos a los que se les administró empagliflozina. En este experimento se sugirió que la inhibición de SGLT2 puede reducir la tasa de filtrado glomerular independientemente de la glucemia basal y que de la disminución de ésta derivan los demás efectos observados.¹⁶

Además de lo expuesto, existe un efecto proinflamatorio que contribuye a la progresión de la nefropatía diabética, que se ha demostrado en algunos experimentos. Particularmente se han examinado los efectos nefroprotectores de la empagliflozina usando un modelo *in vitro* con células humanas HK2 (cultivo del túbulo contor-

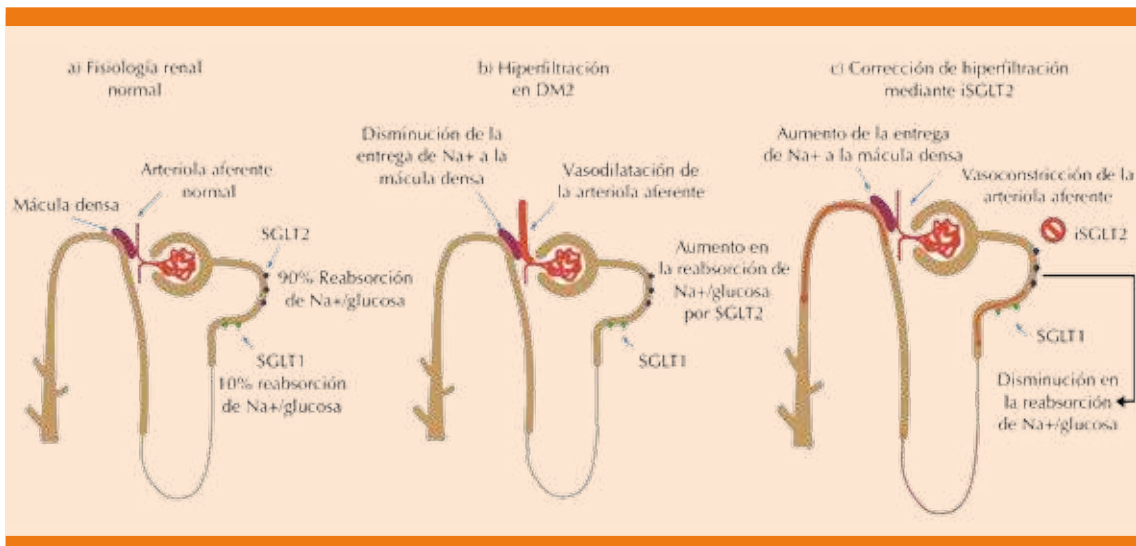


Figura 1. A. Filtración glomerular normal. **B.** Hiperfiltración provocada por diabetes mellitus 2. **C.** Corrección de la hiperfiltración al recibir iSGLT2.

neado proximal), para determinar si el bloqueo de la entrada de glucosa reduce las respuestas inflamatoria y fibrótica ante la glucosa alta. Estas células se expusieron a controlar 5 mM, 30 mM (alta glucemia) o al factor de crecimiento transformante beta (TGF-β1; 0.5 ng/mL), una citocina profibrótica, en presencia y ausencia de empaglifozina para un máximo de 72 horas. De los resultados se concluyó que empaglifozina reduce los marcadores inflamatorios y fibróticos inducidos por glucemia alta y que no induce aumento compensatorio en la expresión SGLT1/GLUT2, pero sí de la expresión de SGLT2 ante TGF-β1.¹⁷

En tres estudios clínicos se examinaron los efectos de la inhibición de SGLT2 en la protección renal y el control glucémico en la enfermedad renal crónica. Sus hallazgos en conjunto sugieren que los inhibidores de SGLT2 pueden tener un efecto nefroprotector con disminución de la proteinuria y mantenimiento a largo plazo de la tasa de filtrado glomerular. No obstante, es posible inferir si la disminución de la proteinuria

puede estar relacionada con los cambios en la hemodinámica y la presión intraglomerular o si podría atribuirse a otra acción(es) de los inhibidores de SGLT2 en la función renal.⁵

Además, es importante conocer que los iSGLT2 ocasionan disminuciones modestas y rápidas en la tasa de filtrado glomerular (entre 3 y 10%), seguidas por el mantenimiento de la función renal estable y albuminuria reducida.¹⁸

La administración de iSGLT2 hasta ahora no está recomendada en pacientes con enfermedad renal crónica. Su administración en pacientes en diálisis es obviamente contraindicada. La magnitud de la reducción de la excreción de glucosa y HbA1c inducida por los iSGLT2 depende de la carga de glucosa filtrada y es máxima en los sujetos diabéticos con filtración glomerular normal y una carga de glucosa filtrada alta y sólo modesta en pacientes con insuficiencia renal.⁵

Esto se confirmó en un estudio comparativo en el que pacientes con diabetes mellitus 2 en las fases



de función renal normal y en etapas 2, 3, 4 y 5 de enfermedad renal crónica (en esta última los pacientes sin diabetes mellitus 2), mostraron que la Cmax de empagliflozina fue similar para las etapas 3 y 5 de enfermedad renal crónica y con función renal normal (y diabetes mellitus 2). Sin embargo, curiosamente, los valores de Cmax de empagliflozina fueron ~20% mayores en los pacientes en las etapas 2 y 4 de enfermedad renal crónica que en los pacientes con función renal normal.¹⁹

En un estudio de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica, empagliflozina a dosis oral de 25 mg redujo significativamente la HbA1c en la semana 24 en pacientes con estadios 2 y 3 de enfermedad renal crónica en comparación con el placebo ($p < 0.0001$), con reducciones sostenidas hasta la semana 52 ($p < 0.0001$ frente a placebo para ambos puntos de tiempo). Hasta esta misma semana del estudio se detectó también disminución en la albúmina y creatinina urinarias en comparación con el placebo.²⁰

Se necesitan más estudios para examinar si los iSGLT2 tienen efectos nefroprotectores más allá del control de la hiperglucemia en sujetos con enfermedad renal crónica. Esto puede representar una herramienta terapéutica adicional significativa en la prevención clínica y el tratamiento de la nefropatía diabética.

CONCLUSIÓN

Al ser la diabetes mellitus 2 uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo, en la actualidad se cuenta con un gran número de medicamentos para su tratamiento.

Los iSGLT2 son fármacos antihyperglucemiantes que tienen la capacidad de disminuir la glucosa de manera directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular, su mecanismo de acción

es independiente de la acción de la insulina, por tanto, no producen hipoglucemia. Son prometedores ya que la inducción de la glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina, además, su efecto glucosúrico lleva a disminución de peso y de la presión arterial. Sus efectos secundarios más comunes son infecciones de las vías urinarias y micóticas genitales.

El estudio EMPA-REG OUTCOME encontró disminución de las complicaciones microvasculares con RR de 38%, de las renales con RR de 39%, en la progresión de la macroalbuminuria con RR de 38% y en el inicio de diálisis con RR de 55%.

Al inhibir SGLT2 se determina la reducción en el volumen circulante efectivo y, por tanto, aumenta la actividad de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (bloqueadores RAA) circulantes, con lo que se crea un efecto nefroprotector.

Los iSGLT2 no deben administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtrado glomerular < 45 ml/min) porque su acción depende de la filtración glomerular. De la misma manera, si el paciente tienen deterioro de la función renal, deberán buscarse alternativas del tratamiento.²¹

El menor riesgo encontrado en eventos microvasculares lleva a la disminución en la progresión de la nefropatía diabética y, por tanto, a la mejor calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus 2.

REFERENCIAS

1. Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A, et al. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Mex* 2013;29(4):400.

2. Ruiz-Matus C, Jiménez-Corona ME, Salcedo Ubilla M, Calderón-Cruz B y col. Impuesto al refresco y bebidas con azúcares añadidas. Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y del Sistema Único de Información, de la Secretaría de Salud 4 de abril 2015;32(13):1-5.
3. Torres-Viloria A, Torres-Viloria A, Zacarías-Castillo R. Nefropatía diabética. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2002;5(1-2):24-32.
4. Food Drug Administration. La FDA advierte que el uso de inhibidores del SGLT2 para la diabetes puede provocar una grave concentración de ácido en la sangre. 2015. Consultado el: 05/09/2016. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM447222.pdf>
5. Zanolì L, Granata A, Lentini P, Rastelli S, et al. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in chronic kidney disease. Sci World J 2015;2015:1-6.
6. Bravo, MJJ. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. SEMERGEN-Medicina de Familia 2014;40 Suppl 2:34-40.
7. Kaneto H, Obata A, Shimoda M, Kimura T, et al. Promising diabetes therapy based on the molecular mechanism for glucose toxicity: Usefulness of SGLT2 inhibitors as well as incretin-related drugs. Curr Med Chem 2016;23(27):3044-3051.
8. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clin Pharmacokinet 2014;53(3):213-225.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
10. Lilly. Resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME®, presentados en primicia en la 51ª Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Consultado el: 09-09-2016. Disponible en: <http://www.lilly.es/es/noticias/notas-de-prensa-sobre-areas-terapeuticas/estudio-empareg220915.pdf>
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-334.
12. Pérez-López G, González-Albarrán O, Cano-Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nefrología (Madrid) 2010;30:618-625.
13. Olmos P, Araya-Del-Pino A, González C, Lasoa P, et al. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. Rev Méd Chile 2009;137:1375-1384.
14. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Metabolism 2014;63(10):1228-1237.
15. Scherthaner G, Mogensen CE, Scherthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. Diab Vasc Dis Res 2014;11(5):306-323.
16. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am J Physiol Renal Physiol 2014;306(2):F194-F204.
17. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-renal protection in diabetic nephropathy? PLoS One 2013;8(2):e54442.
18. Škrlec M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;24:96-103.
19. Macha S, Mattheus M, Halabi A, Pinnett S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. Diabetes Obes Metab 2014;16(3):215-222.
20. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(5):369-384.
21. Rosas-Guzmán J, Rosas-Saucedo J, Romero-García ARJ. Inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de DM. Revista de la ALAD 2016;5(1):19-37.



En Infecciones
urinarias

EVOCS[®] III

levofloxacin

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.^{1,2,3,4}

Escherichia coli



Impida su evolución desde el **DNA**



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 antibiótico 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. Vallana, O. Campany, D. Rigueu y J.M. Arno. Utilización hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica. Fundació Institut Català de Farmacologia; Servicio de Farmacia Clínica. Hospital Universitari Vall de Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona Rev Esp Quimioterap. Junio 2003; Vol.16 (Nº 2): 221-226 2003. 4. Giglio M., M. Soledad, Porto T., Lorena, Herva E., Beatrice 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: 083300203A513





Triglicéridos y riesgo cardiovascular

Carranza-Madrigal J

Resumen

La relación entre triglicéridos y riesgo cardiovascular ha dado lugar a un conflicto de información. Por un lado, se sugiere una fuerte asociación epidemiológica, pero por otro, existe carencia de pruebas generadas por la investigación clínica de que su reducción se asocie con disminución de eventos cardiovasculares. En este artículo se tratan de explicar las posibles razones fisiopatogénicas y metodológicas de esta controversia, se muestran datos recientes del análisis del riesgo que confieren las diferentes clases de dislipidemias encontradas en la clínica, y de probables beneficios del tratamiento con fibratos, así como recomendaciones prácticas de manejo de las dislipidemias asociadas con hipertrigliceridemia más comunes en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: dislipidemias, fibratos, riesgo cardiovascular, triglicéridos.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):511-514.

Triglycerides and cardiovascular risk.

Carranza-Madrigal J

Abstract

The relationship between triglycerides and cardiovascular risk has led to an information conflict. On the one hand, a strong epidemiological association is suggested, but on the other hand there is a lack of evidence generated by clinical research that its reduction is associated with a decrease in cardiovascular events. In this article we try to explain the possible pathophysiological and methodological reasons for this controversy, we show recent data on the risk analysis of the different types of dyslipidemias found in the clinic, and the probable benefits of treatment with fibrates, as well as practical recommendations of management of the hypertriglyceridaemia-associated dyslipidemias most common in our population.

KEYWORDS: cardiovascular risk; dyslipidemias; fibrates; triglycerides

Profesor Investigador, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

Recibido: 2 de enero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Jaime Carranza Madrigal
jcmavocat@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carranza-Madrigal J. Triglicéridos y riesgo cardiovascular. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):511-514.

Al contestar la pregunta tácita implícita en el título de este artículo: ¿son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular? La respuesta obvia es ¡**NO!**, ya que ni los triglicéridos ni el colesterol son enfermedades, sino compuestos orgánicos de importancia fisiológica vital en nuestro organismo, que son transportados en la sangre, hacia y desde los tejidos, dentro de unas partículas de naturaleza lipídica y proteica llamadas lipoproteínas.

Si cambiamos la pregunta a: ¿Es la hipertrigliceridemia un factor de riesgo cardiovascular? Tendremos dificultades para responder de manera categórica, porque si bien es cierto que existen numerosos estudios epidemiológicos¹⁻³ que indican una relación directa entre la concentración sérica de triglicéridos y la aparición de eventos cardiovasculares, por otra parte, los estudios de intervención farmacológica destinados a reducir estas concentraciones no han arrojado los resultados esperados en cuanto a reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴⁻⁸

¿Cuál es la razón de este conflicto de información? Considero que se debe al hecho de querer asociar las concentraciones sanguíneas de triglicéridos y el riesgo cardiovascular sin tomar en cuenta que los triglicéridos se encuentran distribuidos en diversas lipoproteínas y que el aumento en esa concentración sólo es un reflejo del incremento de las lipoproteínas que los transportan. Recordemos que las lipoproteínas varían en cuanto a su densidad (relación masa/volumen), contenido de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas. Desafortunadamente los laboratorios clínicos habitualmente no miden ninguna lipoproteína, sino que nos reportan las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y calculan el colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con este perfil asumimos cuáles son las lipoproteínas que están alteradas.

Las lipoproteínas más ricas en triglicéridos son los quilomicrones que transportan las grasas provenientes de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) sintetizadas por el hígado; mientras que las lipoproteínas más ricas en colesterol son las LDL producto de la transformación periférica de las VLDL al perder triglicéridos. Las lipoproteínas indudablemente más aterogénicas son las LDL y el incremento en su concentración, como ocurre en la hipercolesterolemia primaria, donde existe disminución de los receptores tisulares a ellas, o en su concentración y modificación de su fenotipo, como ocurre en las dislipidemias mixtas, es lo que conduce con más frecuencia a la formación del ateroma vascular. Esto explica por qué las mediciones de colesterol total son un buen marcador de riesgo cardiovascular en sujetos con hipercolesterolemia primaria cuya única alteración es el incremento en el número de LDL sin otras anomalías en el resto de las lipoproteínas, y el hecho de que las guías norteamericanas recientes únicamente aborden el manejo de esta dislipidemia y hasta designen el título de sus recomendaciones como “guías para el tratamiento del colesterol”.

En el caso de los triglicéridos el asunto no es tan sencillo, su incremento puede deberse al aumento de quilomicrones séricos, dislipidemia que NO es aterogénica y cuyo riesgo principal es la pancreatitis aguda; pero si su elevación se debe a aumento de la producción hepática de VLDL grandes, ricas en triglicéridos, como ocurre en los casos de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes, entonces se acompañará de un incremento de las LDL pequeñas y densas, escasas en colesterol pero muy aterogénicas, además de la reducción de las HDL y cambios en su composición (escasas en colesterol) y reducción en su capacidad funcional de extraer colesterol y lípidos de los tejidos. Por lo anterior, en este tipo de dislipidemia (la más frecuente en nuestro medio) se nos reportan



concentraciones altas de triglicéridos, bajas del colesterol de las HDL (C-HDL) y variables del colesterol de las LDL (C-LDL) que no necesariamente reflejan la cantidad de LDL circulantes.

En este contexto ahora podemos entender los resultados del análisis reciente del estudio de Framingham,⁹ en el que se evalúa el riesgo cardiovascular en relación con las diversas dislipidemias encontradas en esa población, ya sea aisladas o combinadas, lo que se muestra en el **Cuadro 1**, en el que se observa que la dislipidemia aislada que confiere mayor riesgo es la hipoalfalipoproteinemia, es decir, la reducción del C-HDL, que es indicador indirecto de la concentración de HDL, incluso por encima del aumento de C-LDL aislado, es decir, la hipercolesterolemia pura, en la que el C-LDL refleja con mucha fidelidad la cantidad de LDL séricas. La combinación de C-LDL alto y C-HDL bajo implica mayor riesgo que la hipercolesterolemia aislada. En cuanto a los triglicéridos, su elevación

sin otras anormalidades en el perfil de lípidos no aumenta el riesgo cardiovascular, ya que esta dislipidemia sugiere un incremento en lipoproteínas no aterogénicas como son los quilomicrones. Pero el incremento de triglicéridos asociado con otras dislipidemias **SÍ** aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente cuando se asocia con C-HDL bajo y C-LDL normal, lo que es típico de la dislipidemia asociada con obesidad y resistencia a la insulina en el síndrome metabólico y que sugiere el incremento de VLDL grandes, la disminución de las HDL y el aumento de LDL pequeñas y densas con poco colesterol en su interior. El máximo riesgo se observa cuando los triglicéridos elevados se asocian con C-HDL bajo y C-LDL alto, lo que sugiere que las LDL están extremadamente aumentadas en número y, aunque sean densas y con poco colesterol, su cantidad permite que las concentraciones de colesterol calculadas en ellas sobrepase el límite de la normalidad.

Cuadro 1. Probabilidad de eventos cardiovasculares en pacientes con diversos tipos de dislipidemia en el estudio de Framingham

Dislipidemia	Razón de riesgo	IC95%	p
C-LDL alto, TG y C-HDL normales	1.28	1.73-3.02	0.027
C-HDL bajo, TG y C-LDL normales	1.93	1.37-2.71	0.0001
TG altos, C-LDL y C-HDL normales	1.35	0.91-1.98	0.13
TG altos, C-LDL alto y C-HDL normal	1.52	1.12-2.07	0.0073
TG altos, C-HDL bajo y C-LDL normal	1.74	1.28-2.37	0.0005
TG altos, C-LDL alto y C-HDL bajo	2.28	1.73-3.02	<0.0001
C-LDL alto, C-HDL bajo y TG normales	1.82	1.33-2.49	0.0002

C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Ha habido cinco grandes estudios de intervención acerca de triglicéridos con el fin de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, por sus siglas identificadoras: ACCORD, FIELD, BIP, HHS y VA-HIT; en todos la intervención fue con fibratos, pero en ninguno se estableció como criterio de inclusión preespecificado la concentración sérica de triglicéridos ni de C-HDL. En ellos, salvo el HHS (Helsinki Heart Study) con gemfibrozil, no se observó un efecto significativo en la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, en un metanálisis de todos estos estudios realizado por Sacks y colaboradores,¹⁰ cuando separa los sujetos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia (2,428 y 302 eventos) y los compara contra el resto de los sujetos participantes (2,298 y 408 eventos), encuentra una reducción significativa de eventos cardiovasculares de 0.65 (0.54-0.78) vs 0.94 (0.84-1.05), expresado como razón de riesgos e intervalo de confianza de 95%, es decir, una disminución de 35% de eventos. El problema radica en que no existe ningún gran estudio

realizado en sujetos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia como el criterio de inclusión preespecificado, por tanto, las guías internacionales de dislipidemias norteamericanas¹¹ y europeas¹² explícitamente declaran su posición respecto a estos pacientes así: “no se toma posición, ya que escapan al alcance de los objetivos de las guías” (AHA/ACC) y “las recomendaciones se basan en estudios observacionales o con plausibilidad fisiopatológica” (ESC/EAS).

Podemos concluir que los triglicéridos *per se* no son un factor de riesgo cardiovascular, por este motivo la hipertrigliceridemia aislada no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Pero su incremento en asociación con otras alteraciones de las lipoproteínas es indicador de reducción de HDL, cambios en su fenotipo y función o ambos,¹³ así como también del incremento en la cantidad de LDL con cambios en sus subtipos hacia los más aterogénicos incluso en ausencia de valores elevados de C-LDL. Por tanto, en pacientes con concentraciones de triglicéridos ≥ 200 mg/dL, con C-HDL < 40 mg/dL y cualquier concentración de C-LDL, aún si están en tratamiento con estatinas,¹⁴ deben recibir tratamiento destinado no sólo a reducir las concentraciones de triglicéridos, sino a corregir las alteraciones potencialmente aterogénicas de las otras lipoproteínas, esto es con fibratos,¹⁵ niacina¹⁶ o ambos mientras se cuenta con pruebas contundentes en estudios clínicos destinados a tal fin.

REFERENCIAS

- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-72.
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
- The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
- Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2014;168:878-883.e1.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(7):692-94.
- 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Published online November 12, 2013 *Circulation*.
- 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.
- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, et al. HDL Cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383-93.
- Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia A y col. Alteraciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad en pacientes coronarios con C-LDL en meta pero C-HDL y triglicéridos anormales. *Arch Cardiol Mex* 2008;78:30-39.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
- Superko HR, Garrett BC, King III SB, Momary KM, et al. Effect of combination nicotinic acid and gemfibrozil treatment on intermediate density lipoprotein, and subclasses of low density lipoprotein and high density lipoprotein in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2009 www.AJConline.or

Nuevo



Seltaferon

Osetamivir 75

Antiviral Selectivo para INFLUENZA

Cefalea
intensa¹

Fiebre de inicio súbito
superior a 38.5 °C¹

Tos¹

Eficacia del:²

98%

Influenza tipo A
(H1N1) pdm09

100%

Influenza tipo A
(H3N2)

100%

Influenza tipo B

Porcentajes de susceptibilidad viral por cepa
Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention.
FluView 2014-2015 influenza season week 20 ending May 23, 2015.



EL VIRUS DE INFLUENZA
hace la diferencia

REFERENCIAS: 1.- Guía práctica clínica diagnóstica y tratamiento de la influenza Estacional. Guía de evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud, CENETEC-Salud; 2015. Fecha de publicación 02/julio/2015. Consultado el 28.06.16 en: <http://www.cenetecc.salud.gob.mx/contenidos/gpc/CatalogoMaestroGPC.html>. 2.- Centers for Disease Control and Prevention. FluView 2014-2015 Influenza Season week 20 ending May 23, 2015. Consultado el 28.06.16 en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2014-2015/week20.html>. 3.- Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). Consultado el 24.06.16 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/> Reg. Núm. 179M2016 SSA. No. de Ingreso: 173300202C0629

Presentación: Caja con 10 cápsulas de 75 mg
DOSIS

Prevención: Una cápsula al día por 10 días
Tratamiento: 2 cápsulas al día por 5 días

En influenza, Osetamivir (Seltaferon) primera línea de tratamiento recomendado por la OMS.³





Taupatía en la enfermedad de Alzheimer

De la Fuente-Rocha J

Resumen

En la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer durante mucho tiempo se ha dado mayor importancia al estudio del beta amiloide. A la luz de los conocimientos actuales también debe considerarse la participación de las vías de cinasas activadas por el receptor de insulina a nivel neuronal y particularmente a nivel del hipocampo.

PALABRAS CLAVE: taupatía, cinasas, fosforilaciones, insulina.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):515-521.

Taupathy in Alzheimer's disease.

De la Fuente-Rocha J

Abstract

In the pathophysiology of Alzheimer's disease, the study of amyloid beta has long been of great importance. In light of current knowledge, the involvement of insulin receptor activated kinase pathways at the neuronal level and particularly at the hippocampus levels should also be considered.

KEYWORDS: taupathy; kinases; phosphorylation; insulin

Especialista en Medicina Interna y Geriátría, Maestría y Doctorado UAEMex. Profesor de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Recibido: 17 de enero 2016

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Javier De la Fuente Rocha
jdelafuenterocha@gmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Fuente-Rocha J. Taupatía en la enfermedad de Alzheimer. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):515-521.

ANTECEDENTES

Las neuronas, como otras células, poseen un esqueleto, el cual, además de tener funciones de sostén, contiene pequeños conductos, por los cuales viaja el plasma y muchos de sus contenidos.¹

El citoesqueleto neuronal está constituido por microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos. Los microtúbulos están formados por dos proteínas llamadas alfa y beta tubulinas, las cuales se van uniendo de tal manera que conforman un cilindro hueco. Tal hueco, de 12 a 15 nanómetros de ancho, permite el transporte de nutrientes y materiales dentro de la neurona y conecta los diferentes organelos y a la membrana celular.²

Los microtúbulos, así formados, requieren para su estabilización otras proteínas que se asocian con su superficie, llamadas proteínas asociadas con microtúbulos (MAP), una de las cuales es la proteína tau.²

En el brazo largo del cromosoma 17 se encuentra el gen que codifica la síntesis de la proteína tau. Las mutaciones en este gen provocan una fosforilación irreversible de la proteína que impide su función normal y facilita su autoagregación, formando los ovillos neurofibrilares.^{1,2}

El exón es la región de un gen que no es separada durante el proceso de corte y empalme y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro; pues bien, el gen que codifica para la proteína tau produce un ARNm cuya combinación de exones 2, 3 y 6 da lugar hasta seis isoformas diferentes. El tipo de isoforma que se agrega en cada tipo de enfermedad neurodegenerativa es relativamente específico. En la enfermedad de Alzheimer las seis isoformas forman parte de los ovillos neurofibrilares. En cambio, en la parálisis supranuclear progresiva solamente se observan las isoformas que contienen el exón 10.²

La proteína tau puede agregar o perder grupos fosfato, es decir que puede ser fosforilada o desfosforilada, lo que permite un equilibrio en su función.

Sin embargo, un exceso de fosforilación (que podría ser en áreas específicas) da lugar a filamentos anormales, que son incompatibles con el mantenimiento de la estructura microtubular, la cual degenera.³ Es decir, tal exceso de fosforilación la hace perder su función estabilizadora de los microtúbulos, los que consecuentemente se desarticulan.

La alteración de la estructura de los microtúbulos o del empaquetamiento de la proteína tau afecta el transporte de nutrientes y señales.²

Desarrollo

La fosforilación de tau resulta de la actividad de la cinasa conocida como glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3).³

La proteína tau anormalmente fosforilada se encuentra en los ovillos de degeneración neurofibrilar, de los que es su principal constituyente. Estos ovillos constituyen una de las características histológicas más importantes de la enfermedad de Alzheimer.² La otra característica la establecen las placas seniles con su contenido de β amiloide.

Los ovillos neurofibrilares se encuentran en el citoplasma neuronal y su número está directamente relacionado con la severidad de la demencia.² Ellos están compuestos por cúmulos de filamentos helicoidales emparejados, que muestran características diferentes de los neurofilamentos y microtúbulos normales.

Sin embargo, los ovillos neurofibrilares no son exclusivos de la enfermedad de Alzheimer, pues aparecen en la parálisis supranuclear progresiva,



en la demencia acompañada de parkinsonismo que se da entre los indios de Guam y también en la demencia de tipo frontotemporal.² Así pues, se les da el nombre de taupatías a las enfermedades ocasionadas por hiperfosforilación de la proteína tau.⁴

Lo anterior nos inclinaría a creer que las taupatías, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, serían resultado de mutaciones genéticas que alteran los exones que generan la proteína tau en el cromosoma 17 perturbando su codificación o sus combinaciones. Sin embargo, las fosforilaciones anormales de tau también pueden resultar de una proteína tau que no está genéticamente alterada, pero que sufre fosforilaciones anormales debido al desequilibrio entre los sistemas que la fosforilan y la desfosforilan, es decir, una pérdida de la armonía que debe existir entre las enzimas cinasas y fosfatasa, respectivamente, las cuales regulan tales procesos.¹

El exceso de fosforilación de tau por desequilibrio entre cinasas y fosfatasa da lugar al secuestro de la proteína tau normal y de otras proteínas asociadas con los microtúbulos (MAP 1 y MAP 2). Esto provoca el desensamble de los microtúbulos y el deterioro del flujo axoplásmico, que produce degeneración retrógrada y pérdida de sinapsis, por un lado, y por otro, la polimerización de tau hiperfosforilada, asociada con tau normal, que genera las madejas neurofibrilares.⁵

Asimismo, conjuntamente a los cambios en la fosforilación de tau, esta proteína anormal sufre múltiples recortes (por proteólisis de sus extremos) y cambios en la conformación, algunos de los cuales pueden deberse a la acción de las caspasas, de la vía apoptótica. Estos cambios se manifiestan en el polímero anormal de tau, que genera las madejas neurofibrilares.⁶

Los hipocampos son estructuras fundamentales en el procesamiento de los mensajes sensoriales

que se convierten en información recordable, es decir, en memorias.⁷ Esos mensajes recolectados en los tálamos ópticos son enviados, vía sistema límbico al hipocampo para su procesamiento.⁸ Ahí se codifican mediante un alfabeto molecular complejo y redes neuronales extensas.^{9,10} En esos procesos participan cinasas, que fosforilan proteínas que pertenecen a las vías de señalización de la insulina.¹¹

Las investigaciones señalaron el interés de conocer el papel de la insulina en los procesos que tienen que ver con la memoria. En 1999, Zhao y colaboradores demostraron que aumentaba la concentración de ARNm del receptor de insulina en el hipocampo de ratas Wistar, cuando se les entrenaba en laberintos de agua.¹² Estos investigadores demostraron que en los ratones entrenados aumentaba la actividad de la tirosina cinasa del receptor de insulina. Esta tirosina cinasa quita a la proteína fósforo y con él fosforila la tirosina, permitiendo la traducción de señales. Todo ello sugería que la insulina tenía un papel en los procesos que participan en la formación de memorias. Asimismo, el estudio de Babri y su grupo indicó que la insulina podría relacionarse con los procesos de consolidación de la memoria.¹³

En el cerebro existen receptores de la insulina en múltiples localizaciones, entre ellas en los hipocampos y, si bien la insulina no se requiere en el cerebro para la entrada de la glucosa a las neuronas, sí participa, como veremos, en múltiples funciones neuronales de gran importancia, entre ellas, la formación de las memorias¹⁰ y la supervivencia neuronal.

La insulina atraviesa la barrera hematoencefálica, se une al receptor de insulina neuronal, activa la subunidad beta del receptor, se autofosforila y adquiere la capacidad de fosforilar otras proteínas.¹⁴

Luego, a partir de sus receptores (receptores de insulina), tiene dos vías de señalización, por

medio de las cuales puede ejercer sus acciones en el funcionamiento neuronal: la vía de las MAP cinasas (MAP: proteína activada por mitógenos) y la vía del fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K).¹⁵

Vía de las proteínas activadas por mitógenos cinasas

Al estimular la insulina a su receptor (IR), en la membrana celular esta vía puede actuar activando, ya sea al sustrato del receptor de insulina (ISR), a la proteína adaptadora Shc, la cual es una proteína intermediaria en la señalización, generada al activar diferentes receptores celulares.¹⁶ Ambas van a activar a Grb2 (*growth factor receptor-bound protein 2*) y a SOS (*son of sevenless*), las cuales son proteínas transportadoras que activan a la proteína RAS, la cual, como veremos, participa en la proliferación celular, en la apoptosis y en la integridad del citoesqueleto.

Al activarse la proteína RAS, ésta, a su vez, activa las cinasas Raf 1 y MEK, mediante fosforilaciones, y ello da lugar a la activación de otra proteína (ERK) 1/2 o proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa. Esta cinasa regula en el núcleo celular la transcripción genética a través de la proteína ELK1, pero también participa en la fosforilación del citoesqueleto.¹⁷ En este sentido es importante señalar que la hiperfosforilación se asocia con aumento de la actividad de diferentes cinasas, entre ellas la MAP,¹⁸ que es importante en el caso de la alteración de la proteína tau.

Las proteincinasas de esta vía actúan después de la activación de un segundo mensajero.¹⁹ Hay, además, aumento de calcio intracelular y de calmodulina II, la cual regula al factor de transcripción llamado CREB.²⁰ Así, ERK activa a CREB.

Vía del fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)

Esta vía está implicada no sólo en la función de la memoria, sino también en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.²¹

La insulina favorece la fosforilación de su receptor, lo que activa a la fosfatidilinositol 3 cinasa, que permite una tercera fosforilación del fosfoinositol, el cual es regulado por la acción de la subunidad p85 y la acción catalítica de la subunidad p110.^{22,23} El fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), así formado, activa otra proteína llamada Akto, también proteincinasa B (PKB).²⁴ Ésta tiene varias acciones, por un lado, disminuye la actividad apoptótica de la neurona al bloquear a la caspasa 9; por otro, en cambio, activa a una proteína denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que propicia la síntesis de proteínas neuronales, los procesos de aprendizaje y memoria y regula la proliferación celular. Por otro lado Akt (Akt = PKB proteincinasa) inhibe las proteínas FOXO, las cuales regulan genes implicados en la proliferación celular, en el crecimiento y diferenciación, así como en la longevidad y en la reparación del ADN dañado y en la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno.²⁵⁻²⁷ Por último, y lo más importante para el estudio que nos ocupa, AKT inhibe la proteína GSK3 (glucógeno sintasa cinasa 3), que activa la proliferación celular y la apoptosis, disminuyendo así estos procesos, pero también la hiperfosforilación de tau y la producción de A β , que incrementan por la acción de GSK3.²⁸

Durante la formación de memorias, en el hipocampo, y su potenciación a largo plazo, hay participación de ambas vías de la insulina.^{10,20} También aumenta el calcio intracelular.

Las principales proteínas implicadas que se relacionan con la potenciación de la memoria a largo plazo son la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) y la Akt (PKB).²⁹ La GSK3 de esta vía actúa después de la activación de un segundo mensajero.¹⁹

Sabemos, además, que en el hipocampo, la insulina por la ruta PI3K/Akt/mTor modula la disponibilidad de proteínas de las terminales



nerviosas,^{10,20} relacionado con aumento de calcio intracelular y de calmodulina II, que regula al factor de transcripción, llamado CREB.²⁰

La activación de la PI3K por esta vía activa las proteínas cinasas Akt y SGK, esta última regula enzimas y factores de transcripción que participan en la neuroexcitabilidad.³⁰

La insulina actúa como un factor neurotrófico indispensable para la supervivencia neuronal.¹⁰ Se ha visto que las concentraciones de insulina se relacionan de manera directa y proporcional con el volumen del cerebro y la existencia o no de atrofia hipocámpal y que las concentraciones altas de insulina se asocian con mejor comportamiento cognitivo global.³¹

Los defectos de la acción de la insulina cerebral pueden provocar la aparición de procesos neurodegenerativos. Cuando se comparan individuos diabéticos con personas sanas se aprecian las alteraciones cognitivas con mucho más ocurrencia en los enfermos.³²

En cerebros de autopsia se ha demostrado disminución importante de la densidad de los receptores de insulina en personas con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Además, hay disminución de la actividad tirosina cinasa del receptor (sin que las concentraciones de otros factores neurotróficos, IGF-I e IGF II, estén alteradas), lo que revela un mecanismo específico de la insulina.³³

También se sabe que la resistencia a la insulina se asocia con la enfermedad de Alzheimer, independientemente del fenotipo APOE4 (el cual confiere susceptibilidad a la enfermedad y se asocia con 50% de los casos de la enfermedad de Alzheimer).¹⁰

Los cambios en la efectividad sináptica que se consideran sustrato molecular de los procesos de

la memoria se deben, en parte, al aumento de la disponibilidad de receptores de las sinapsis.⁹ La insulina puede incrementar el número de los receptores de GABA A (receptores de ácido γ -aminobutírico) postsinápticos, mediante el sistema de las ubiquitinas o inhibiendo la actividad de la tirosina cinasa de la subunidad β del receptor de insulina.³⁴ La insulina modifica las concentraciones de acetilcolina en el hipocampo.¹⁰

Las concentraciones de insulina están disminuidas en los cerebros de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo que da lugar a la disminución de las señales insulínicas en las neuronas y al desequilibrio en la liberación de neurotransmisores.¹⁰

La insulina reduce la fosforilación de las proteínas tau,¹⁰ por lo que dada la disminución de las concentraciones de insulina y de receptores de la misma en enfermos con Alzheimer, habrá hiperfosforilación de tau.

Debido a que la proteincinasa B (Akt=PKB) son inhibidoras de la cinasa de la glucógeno sintasa (GSK-3), al reducirse la actividad insulínica, aumentará la actividad de la glucógeno sintasa 3. En modelos animales se ha demostrado que el descenso de la concentración de insulina cerebral aumenta las concentraciones de cinasa de la glucógeno sintasa GSK-3.¹⁰ Está demostrado que un día después de inhibir la fosfatidilinositol cinasa (PI3K) y de la fosfocinasa C (PKC) y elevarse consecuentemente la cinasa de la glucógeno sintasa (GSK-3), se produce aumento en la concentración de tau fosforilada en Ser 199/202 que eleva la susceptibilidad para formar ovillos de proteínas tau.³⁵

En la enfermedad de Alzheimer hay aumento de la actividad de GSK3 en la corteza frontal.³⁶ Por lo mismo hay hiperfosforilación, que se asocia con aumento de la actividad de las cinasas.¹⁸

Primero la MAPK (proteín cinasa mitógeno activada), lo que cierra un círculo vicioso, ya que MAPK aumenta la fosforilación. En segundo lugar, aumenta la actividad de la GSK3 (glucógeno sintasa 3), hiperfosforilando tau y dando el aumento en la producción de A β . El aumento de cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) aumenta MEK y consecuentemente ERK, lo que también resulta en hiperfosforilación de tau y aumento de A β .

La insulina por la vía PI3K-PKB regula su nivel de fosforilación.³⁷ Asimismo, las cadenas β de la insulina, como los péptidos β -amiloides (AB), son degradados por las enzimas degradantes de insulina, las cuales son Zn²⁺-metaloproteasas¹⁰ debido a que ambos sustratos contienen una secuencia homóloga de aminoácidos. Sin embargo, en el hipocampo, estas enzimas degradantes disminuyen con la edad,¹⁰ lo que da lugar a la acumulación de β -amiloides de esta región del cerebro.

Los β -amiloides, a su vez, impiden la acción de la insulina, lo que genera un círculo vicioso que termina con la producción de más β -amiloides. El aumento de los β -amiloides, a su vez, es capaz de aumentar también la concentración de acetilcolinesterasa, lo que explica las bajas concentraciones de acetilcolina típicas de la enfermedad de Alzheimer.¹⁰

DISCUSIÓN

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer involucra diversas vías metabólicas intracelulares. Una de ellas es la formación del beta amiloide; sin embargo, éste puede ser secundario al daño de vías, como las vías de las cinasas activadas por la insulina. Esto explica la falta de una respuesta satisfactoria a los medicamentos que hasta ahora se han administrado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIÓN

Se requiere la comprensión de los mecanismos que favorecen las hiperfosforilaciones de la proteína tau para lograr tratamientos eficaces y esto es lo que se está haciendo actualmente en todo el mundo.

Esperamos para un futuro cercano la aparición de tratamientos eficaces basados en acciones dirigidas a los mecanismos expuestos.

REFERENCIAS

1. García T, Jay D. Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer. *Gac Med Mex* 2004;140(3): 329-333. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000300014&Ing=es&tIng=es. Recuperado en 13 de mayo de 2016
2. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2002;21(4):253-261.
3. Johnson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Science* 2004;117(24):5721-5729.
4. Maccioni R. Nuevas Avenidas hacia el diagnóstico y tratamiento de los desórdenes cognitivos: enfermedad de Alzheimer. *Medwave* 2008;8(11) <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/3660?tab=metrica> Recuperado el 13 de nov 2016.
5. Iqbal K, Alonso ADC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease* 2005;1739(2):198-210.
6. Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F, et al. Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2005;1739(2):216-223.
7. Carvajal-Castrillón J, Andrade Machado R, Aguirre-Acevedo DC, Montoya Arenas DA. Autobiographical memory in patients with temporal lobe epilepsy by hippocampal sclerosis. *Acta Neurológica Colombiana* 2016;32(2):100-107.
8. Bríñez-Horta JA, Oyuela-Vargas R. Effects of low doses of alcohol on declarative memory in humans. *Universitas Psychologica* 2011;10(3):923-935.
9. Kandel ER. Celular mechanisms of learning and biological basis of individuality. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural sciences*. 1ª ed. New York: McGraw-Hill, 2000;1247-79.
10. Jagua A, Marín RA, Granados LA, Ávila V. Insulina cerebral. *Colombia Médica* 2008;39(1). <http://bibliotecadigital>.



- univalle.edu.co/xmlui/bitstream/handle/10893/4754/Brain%20insulin.pdf?sequence=1. Recuperado el 2 de Noviembre de 2016
11. Ortiz Montero P. Estrés agudo en ratas y su efecto en la adquisición, consolidación y extinción de la memoria espacial: papel de la proteína quinasa erk1/2 y de las proteínas fosfatasa pp1 y pp2b en el hipocampo/Acute stress in rats and their effect on acquisition, consolidation and extinction of spatial memory: rol of the protein kinase ERK1/2 and protein phosphatases PP1 and PP2B in hippocampus (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia). 2011. <http://www.bdigital.unal.edu.co/4222/1/598185.2011.pdf> Recuperado el 4 de octubre de 2016
 12. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, et al. Brain insulin receptors and spatial memory. *J Biol Chem* 1999;274:34893-902.
 13. Babri S, Badie HG, Kahamenei S, Seyedlar MO. Intrahippocampal insulin improves memory in a passive-avoidance task in male Wistar rats. *Brain Cogn* 2007;64:86-91.
 14. Pons F. E. Acciones de la insulina sobre el sistema nervioso central (SNC). Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2010. file:///C:/Users/javier/Downloads/1051-4143-1-PB.pdf Recuperado el 2 de noviembre de 2016
 15. Reyes JAO, Plancarte AA. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación Bioquímica* 2008;27(1):9-18.
 16. Ravichandran KS. Signaling via Shc family adapter proteins. *Oncogene* 2001;20:6322-6330. <http://www.nature.com/onc/journal/v20/n44/full/1204776a.html> recuperado el 5 de noviembre de 2016
 17. Meloche S, Pouyssegur J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1-to S-phase transition. *Oncogene* 2007;26(22):3227-3239. <http://www.nature.com/onc/journal/v26/n22/full/1210414a.html>
 18. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Phys* 2011;83:1403-1412.
 19. Flores-Vieyra R, Raya-Pérez JC, Torres-Márquez ME. Proteínas cinasas dependientes de Ca²⁺: características y activación. *Revista de Educación Bioquímica* 2005;24(3-4):74-80.
 20. Lee CC, Huang CC, Wu MY, Hsu KS. Insulin stimulates postsynaptic density-95 protein translation via the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biol Chem* 2005;280:18543-550.
 21. Jagua Gualdrón A, Ávila Ávila V. Insulin and Alzheimer disease: type 3 diabetes? *Revista de la Facultad de Medicina*. 2007; 55(1): 66-70. Colombia http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112007000100009&script=sci_arttext&tlng=es Recuperado el 6 de noviembre de 2016
 22. Jiménez C, Hernández C, Pimentel B, Carrera AC. The p85 regulatory subunit controls sequential activation of phosphoinositide 3-kinase by tyrosinases and Ras. *J Biol Chem* 2002;277(44):41556-41562.
 23. Yu J, Zhang Y, McIlroy J, Rordorf-Nikolic T, et al. Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 α catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 1998;18(3):1379-1387.
 24. Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud* 2009;7(2):47-66.
 25. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999;96: 857-868.
 26. Medema RH, Kops GJ, Bos JL, Burgering BM. AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. *Nature* 2000;404:782-787.
 27. Tran H, Brunet A, Grenier JM, Datta SR, et al. DNA repair pathway stimulated by the Forkhead transcription factor FOXO3a through the GADD45 protein. *Science* 2002;296:530-534.
 28. Osmanović-Barilar J. Inzulins kisustavmozga u eksperimentalnom štakorskom modelu usporadične Alzheimerove bolesti [Insulin signaling in the brain of experimental sporadic Alzheimer disease rat model] (Doctoral dissertation, Sveučilište u Zagrebu). 2013. http://medlib.mef.hr/1878/1/Osmanovic-Barilar_J_disertacija_rep_1878.pdf Recuperado el 17 de octubre de 2016
 29. Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005;12:646-55.
 30. Brazil DP, Yang ZZ, Hemmings BA. Advances in protein kinase B signalling: AKT ion on multiple fronts. *Trends Biochem Sci* 2004;29:233-242.
 31. Burns JM, Donnelly JE, Anderson HS, Mayo MS, Spencer-Gardner L, Thomas G, et al. Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1094-104.
 32. Qui WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006;27:190-8.
 33. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Hurnrich J, Lauffer S, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:423-38.
 34. Wan Q, Xiong ZG, Man HY, Ackerley CA, et al. Recruitment of functional GABAA receptors to postsynaptic domains by insulin. *Nature* 1997;338: 686-90.
 35. Liu SJ, Zhang AH, Li HL, Wang Q, et al. Overactivation of glycogen synthase kinase-3 by inhibition of phosphoinositide-3 kinase and protein kinase C leads to hyperphosphorylation of tau and impairment of spatial memory. *J Neurochem* 2003;87:1333-44.
 36. Leroy K, Yilmaz Z, Brion JP. Increased level of active GSK-3 β in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurons at different stages of neurofibrillary degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33(1):43-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239007> Recuperado el 13 de Nov. de 2008
 37. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate Tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547-53.

SensiDex[®]

Desloratadina

Desloratadina de **e**ficacia rápida y **eX**perta^{*1}

Alivia los síntomas de ¹:

• **Rinitis alérgica**
Intermitente y perene

• **Urticaria**
Aguda y crónica



• **Más rápido** que otros antihistamínicos*

• El metabolito activo de **Sensibit^{®2}** LORATADINA



No produce **sueño**

Nueva presentación
Caja con 30
tabletas de 5mg

*1 Desloratadina con más de 10 años de presencia en el mercado mexicano
*otros antihistamínicos de primera generación
1.- Información Para Prescribir Amplia SENSIDEX[®] Desloratadina tabletas.
Reg. Núm. 025M2016 SSA IV
2.- Información para prescribir SENSIBIT Loratadina Tabletas Orodispersable
Reg. Núm. 218M2011 SSA VI
No. aviso SSA 163300202C6761

Código QR IPP SENSIDEX





Anemia perniciosa en una paciente con artritis reumatoide y vitíligo

Rivas-de Noriega JP, Ontañon-Zurita D, Turrent-Carriles A

Resumen

Comunicamos el caso de una mujer en la cuarta década de la vida con antecedentes personales de artritis reumatoide y vitíligo, quien acudió a consulta por síndrome anémico. En su abordaje diagnóstico encontramos concentraciones bajas de vitamina B₁₂ y anticuerpos contra factor intrínseco positivos con lo que llegamos al diagnóstico de anemia perniciosa. Este caso apoya la definición del término de síndrome de poliautoinmunidad en el que existe asociación entre diferentes enfermedades autoinmunitarias sin relación comprobada previamente.

PALABRAS CLAVE: anemia perniciosa, artritis reumatoide, vitíligo, poliautoinmunidad.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):522-525.

Pernicious anemia in a female patient with rheumatoid arthritis and vitiligo.

Rivas-de Noriega JP, Ontañon-Zurita D, Turrent-Carriles A

Abstract

We report the case of a woman in the fourth decade of life with previous medical history of rheumatoid arthritis and vitiligo who presented with anemic syndrome. In the diagnostic workup we found low levels of vitamin B₁₂ and positive intrinsic factor antibodies that corroborate the diagnosis of pernicious anemia. This clinical case supports the definition of polyautoimmune syndrome in which there is a link between different autoimmune diseases without a previous known relation.

KEYWORDS: pernicious anemia; rheumatoid arthritis; vitiligo; polyautoimmune syndrome

Servicio de Medicina Interna, The American British Cowdray Medical Center IAP, Ciudad de México.

Recibido: 15 de octubre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. Diego Ontañon Zurita
dontanonzurita@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rivas-de Noriega JP, Ontañon-Zurita D, Turrent-Carriles A. Anemia perniciosa en una paciente con artritis reumatoide y vitíligo. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):522-525.



ANTECEDENTES

La anemia perniciosa es la principal causa de deficiencia de vitamina B₁₂ y es la manifestación final de la gastritis atrófica tipo A. Ésta tiene origen autoinmunitario y se asocia con otras enfermedades de esta índole, como el vitíligo, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Es causada por la actividad de anticuerpos contra las células parietales gástricas (a nivel de la ATPasa H⁺/K⁺) y por anticuerpos contra el factor intrínseco.¹ Se manifiesta clínicamente por anemia, trastornos neuropsiquiátricos y alteraciones gastrointestinales. Para su diagnóstico requiere hemoglobina baja con volumen corpuscular elevado, neutrófilos hipersegmentados y en algunos casos pancitopenia, concentraciones séricas de cianocobalamina <200 pg/mL o concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína elevadas en enfermedad temprana. También pueden medirse los anticuerpos contra factor intrínseco que tienen sensibilidad de 50-70% y especificidad del 100%, además, los anticuerpos contra células parietales también pueden ayudar por su mayor sensibilidad pero menor especificidad. El tratamiento es con cianocobalamina por vía parenteral, la anemia disminuye en dos a tres meses y las manifestaciones neurológicas en 6 a 12 meses, en algunos casos, de iniciarse el tratamiento de forma tardía, los defectos neurológicos pueden ser irreversibles.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años de edad, quien acudió a consulta por padecer un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, fatiga, debilidad y mareo, también refirió cuadros de diarrea intermitente, con evacuaciones semilíquidas y pastosas que se trataron con neomicina. En los exámenes de laboratorio destacó hemoglobina de 4.3 g/dL, por lo que se decidió su ingreso hospitalario. Nunca había fumado ni tomado

bebidas alcohólicas y llevaba una alimentación balanceada con consumo de carnes rojas tres veces por semana. En sus antecedentes destacaron el diagnóstico de vitíligo que nunca había recibido tratamiento y artritis reumatoide diagnosticada 17 años previos tratada con prednisona 5 mg cada 24 horas, diclofenaco y tramadol. Refirió haber recibido tratamiento previo con metotrexato, hidroxicloroquina y abatacept (hacía cinco años), actualmente en clase funcional III por falta de tratamiento modificador de la enfermedad continuo y efectivo.

En la exploración física se encontró con presión arterial de 80/40 mmHg, frecuencia cardíaca 84, frecuencia respiratoria 14, temperatura 36°C, SaO₂ 95% aire ambiente, con deshidratación e importante palidez mucotegumentaria, la cavidad oral con datos de periodontitis y aplanamiento de las papilas gustativas, los ruidos cardíacos rítmicos con soplo sistólico aórtico II/VI sin irradiaciones, tenía sinovitis crónica y aguda en interfalángica proximal del tercer dedo de la mano izquierda, muñeca y rodilla izquierdas, con tercer dedo de la mano izquierda en cuello de cisne, además de manchas hipocrómicas de predominio en los dedos de ambas manos. Los estudios de laboratorio se describen en el **Cuadro 1**. Anticuerpos antifactor intrínseco y anticuerpos anticélulas parietales con resultado positivo. La glucosa, la función renal y hepática, así como los tiempos de coagulación sin alteraciones. El estudio de sangre oculta en heces fue negativo. Las radiografías de manos evidenciaron marcada osteopenia yuxtaarticular, erosiones óseas, disminución simétrica del espacio articular y adelgazamiento de la cortical. El ultrasonido abdominal no mostró alteraciones y el bazo tenía dimensiones normales.

Se trató con transfusión de dos paquetes globulares y complejo B intravenoso. Los estudios de control arrojaron: hemoglobina 8.5 g/dL, VCM 96 fl, neutrófilos absolutos $5.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaque-

Cuadro 1. Resultados de los estudios de laboratorio al ingreso

Estudio	Valor de la paciente	Valor de referencia
Hemoglobina (g/dL)	4.3	13.0-16.5
VCM (fl)	102	80-99.9
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	1.6	4.8-10.0
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	1.1	1.5-6.6
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	131	150-450
Reticulocitos (%)	0.4	0.5-1.5
IRT (%)	0.1	
Vitamina B ₁₂ sérica (pg/mL)	86	200-1100
Folato sérico (ng/mL)	15.9	3.0-12.4
Hierro sérico ($\mu\text{g/dL}$)	107	35-150
Porcentaje de saturación	45	11-46
Ferritina (ng/mL)	76	10-200
VSG (mm/h)	47	0-20
PCR (mg/dL)	0.8	0-0.3
C3 (mg/dL)	42	76-181
C4 (mg/dL)	11	13.1-52.4
TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	3.44	0.45-5.0
Calcio (mg/dL)	7.6	8.5-10.5
Vitamina D (ng/mL)	3.44	30-100

IRT: índice reticulocitario; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; TSH: hormona estimulante de tiroides.

tas $86 \times 10^3/\mu\text{L}$. Se egresó con indicaciones de vitamina B₁₂, B₁ y B₆ intramuscular y se tomó control a las dos semanas con hemoglobina de 9.7 g/dL, VCM 96 fl, neutrófilos absolutos $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ y plaquetas $146 \times 10^3/\mu\text{L}$.

DISCUSIÓN

El caso que comunicamos corresponde a una mujer de la cuarta década de la vida que acudió a consulta con artritis reumatoide activa (DAS28 4.2), vitiligo y anemia perniciosa de diagnóstico reciente, lo que corresponde a un síndrome de poliautoinmunidad.

Desde hace aproximadamente 20 años se identificó en un estudio realizado en Haifa, Israel, un caso en el que se demostraba la coexistencia de estas enfermedades. Este estudio realizado por Zeev y su grupo muestra la relación de estas afecciones y menciona como probable causa algún trastorno autoinmunitario no identificado.³

Años después Rojas-Villarraga y colaboradores publicaron un estudio en el que mencionan formalmente el término "poliautoinmunidad", e informan acerca de una de las cohortes más grandes con pacientes compatibles. En este estudio los autores definen poliautoinmunidad como la existencia de dos o más enfermedades catalogadas como autoinmunitarias sin relación comprobada previamente. Estas asociaciones eran conocidas como síndromes de sobreposición, como la esclerodermatomiositis o rúpis.⁴

Otros estudios demostraron múltiples enfermedades autoinmunitarias con presencia de genes mutados que podrían incrementar el riesgo de padecer varias enfermedades autoinmunitarias con edad de manifestación variable dependiendo de factores ambientales que sirvan como desencadenante.⁵

Se han documentado como factores de riesgo el género femenino y antecedente de autoinmunidad familiar. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria (de Graves y Hashimoto) se ha reconocido como la enfermedad relacionada con poliautoinmunidad más frecuente, seguida del síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso generalizado.⁵

El caso que comunicamos tiene tres enfermedades autoinmunitarias documentadas: artritis reumatoide, anemia perniciosa y vitiligo, que se han relacionado en este síndrome de poliautoinmunidad en 5 a 8% del total de los pacientes.⁴

Este caso ejemplifica el término de poliautoinmunidad, con base en la definición previamente



descrita y en los patrones fenotípicos que este tipo de pacientes muestra. Con estas nuevas definiciones se trata de eliminar el término de “enfermedades secundarias autoinmunitarias” porque se ha demostrado que lo más probable es que los pacientes que padecen dos o más de estas afecciones compartan la misma etiopatogenia. Poliautoinmunidad es un término propuesto para englobarlas y actualmente se sabe que un paciente con una enfermedad autoinmunitaria está predispuesto a padecer alguna otra de esta causa, que puede ser sistémica u órgano específica. Lo que significa que este grupo de pacientes tiene tolerancia inmunológica deficiente en una o varias vías inmunológicas.

REFERENCIAS

1. Ban-Hock Toh, et al. Pernicious anemia: Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 1997;337.
2. Littlewood TJ, Keel SB. Acquired underproduction anemias. *American Society of Hematology Self-Assessment Program (ASH-SAP)*. 5th ed. Estados Unidos, 2013;115-118.
3. Zeev A, et al. Vitiligo, rheumatoid arthritis and pernicious anemia. *J Dermatol* 1993;20.
4. Rojas-Villarraga A, et al. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Diseases* 2012.
5. Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nature Medicine Reviews* 2015;21.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

Ketorolaco
SUPRADOL[®]

Suprime el dolor



Reg. Núm. 026M92, 096M2000, 036M92, 260M99 SSA IV. No de Aviso: 173300202C2982

 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



 **EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE**



Infarto de miocardio tipo 2 con elevación del segmento ST

Manzur-Sandoval D¹, Valdez-Hernández P¹, Oseguera-Moguel J²

Resumen

El infarto de miocardio es causa importante de muerte y discapacidad en todo el mundo. Es secundario al desequilibrio entre la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico y tiene características clínicas propias. En este artículo se comunica el caso clínico de un paciente con múltiples factores que generaron un desequilibrio en la relación aporte/consumo de oxígeno del miocardio, además de elevación significativa del segmento ST en el electrocardiograma y marcada elevación de la troponina I. Todos estos cambios revirtieron con el inicio del manejo médico de los factores que contribuyeron a este desequilibrio.

PALABRAS CLAVE: infarto de miocardio tipo 2, troponina I, consumo miocárdico de oxígeno.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):526-532.

Type 2 myocardial infarction with ST segment elevation.

Manzur-Sandoval D¹, Valdez-Hernández P¹, Oseguera-Moguel J²

Abstract

Myocardial infarction (MI) is a major cause of death and disability worldwide. Type 2 MI is secondary to an imbalance in myocardial oxygen delivery/consumption relationship and has its own clinical characteristics. We report the case of a patient with multiple factors that created an imbalance in the myocardial oxygen delivery/consumption relationship and also had significantly ST segment elevation on the electrocardiogram and marked elevation of troponin I. All these changes reversed with the onset of medical management of the factors that contributed to this imbalance.

KEYWORDS: type 2 myocardial infarction; troponin I; myocardial oxygen consumption

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Cardiología.

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

Recibido: 4 de noviembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Daniel Manzur Sandoval
dany_manzur@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Manzur-Sandoval D, Valdez-Hernández P, Oseguera-Moguel J. Infarto de miocardio tipo 2 con elevación del segmento ST. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):526-532.



ANTECEDENTES

El infarto de miocardio es causa importante de muerte y discapacidad en todo el mundo. Desde el punto de vista patológico, se define como la muerte celular miocárdica a consecuencia de isquemia prolongada.¹ De acuerdo con la tercera definición universal de infarto de miocardio, éste se define como la evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda, que incluye la detección de aumento de los valores de biomarcadores cardíacos con al menos una de las siguientes características: síntomas de isquemia, nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST o en la onda T, nuevo bloqueo completo de la rama izquierda o aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma, imagen compatible con una de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared, o la identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o durante la autopsia.² En la actualidad hay cinco clasificaciones clínicas de infarto de miocardio: el tipo 1 es consecuencia de la ruptura de una placa de aterosclerosis y trombosis, el tipo 2 es secundario al desequilibrio entre la relación aporte/consumo de oxígeno del miocardio; el tipo 3 se asocia con muerte súbita; el tipo 4a se asocia con angioplastia coronaria percutánea; el tipo 4b se asocia con trombosis del *stent* y el tipo 5 es el relacionado con la cirugía de revascularización coronaria.² El infarto de miocardio tipo 2 tiene características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas que lo diferencian del tipo 1 por aterotrombosis, además de que el tratamiento, complicaciones intrahospitalarias y pronóstico suelen ser diferentes. En esta revisión se comunica el caso clínico de un paciente con múltiples comorbilidades que generaron el desequilibrio en la relación aporte/consumo de oxígeno del miocardio, con elevación significativa del segmento ST en el electrocardiograma, lo que se describe con poca frecuencia en el infarto de

miocardio tipo 2, así como marcada elevación de la troponina I. Estos cambios revirtieron con el inicio del manejo médico de los factores que contribuyeron al desequilibrio en la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 65 años de edad con antecedentes relevantes de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, además de antecedente de dos cuadros de pancreatitis alcohólica, que se trataron de manera conservadora. Tres meses previos el paciente inició con dolor epigástrico ardoroso y evacuaciones melénicas, por lo que se realizó panendoscopia con hallazgos de esofagitis grado D según la clasificación de Los Ángeles, una zona con sospecha de malignidad en la unión gastroesofágica y hernia hiatal de 5 cm. El paciente acudió al servicio de urgencias de nuestra institución tres meses después del inicio de estos síntomas por malestar general, desorientación en tiempo, persistencia de melena y vómito en pozos de café en una ocasión. A su ingreso se encontró con presión arterial de 90/40 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por minuto, saturación arterial de oxígeno (SaO₂) de 85% y temperatura de 36.5°C. A la exploración física sólo destacó dolor a la palpación en epigastrio sin datos de irritación peritoneal. Se solicitaron estudios de laboratorio que reportaron: leucocitos 10,000 cel/mL, neutrófilos 81%, hemoglobina 9.4 g/dL, plaquetas 636,000 cel/mL, glucosa central 25 mg/dL, creatinina 3.86 mg/dL, proteína C reactiva 9.3 mg/dL, deshidrogenasa láctica 278 U/L y lipasa 13 U/L. Se calculó una fracción excretada de sodio (FeNa) de 0.7%. Se realizó gasometría venosa periférica con reporte de pH 7.61, PCO₂ 46.3 mmHg, HCO₃ 46 mmol/L, PO₂ 34.3 mmol/L y lactato 3.1 mmol/L, con lo que se concluyó el diagnóstico de ácido base de alcalosis y acidosis metabólica con brecha aniónica elevada. Se administró un litro de solución

cristaloide y se transfundió un paquete globular a su llegada. La radiografía de tórax evidenció radiopacidades bilaterales sugerentes de proceso infeccioso. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, FC de 110 lpm, intervalo PR de 120 mseg, intervalo QTc de 520 mseg, escasa progresión de la onda R en las derivaciones precordiales y franca elevación del segmento ST, convexa, en la cara inferior, mayor en DIII que en DII, con cambios recíprocos en la cara lateral alta (DI y aVL) y onda Q en III y AVF (**Figura 1**), con depresión asociada del segmento ST de V2 a V5. Por este motivo se sospechó infarto posteroinferior en evolución con probable afectación de la arteria coronaria derecha. En este contexto se realizó electrocardiograma con derivaciones derechas (**Figura 2**), donde destacó la elevación convexa de ST de 1 mm en todas las derivaciones precordiales derechas (V1-V6R), lo que traduce extensión eléctrica del infarto al ventrículo derecho. Se solicitó troponina I, que se reportó en 2.28 ng/mL (valor de referencia menor de 0.03 ng/mL) y péptido natriurético cerebral (BNP) en 441 pg/mL (valor de referencia menor de 100 pg/mL). El paciente ingresó al área de cuidados críticos con los diagnósticos de infarto agudo de miocardio con elevación del ST posteroinferior con extensión eléctrica al ventrículo derecho, neumonía adquirida en la comunidad, sangrado de tubo digestivo alto y lesión renal aguda AKIN

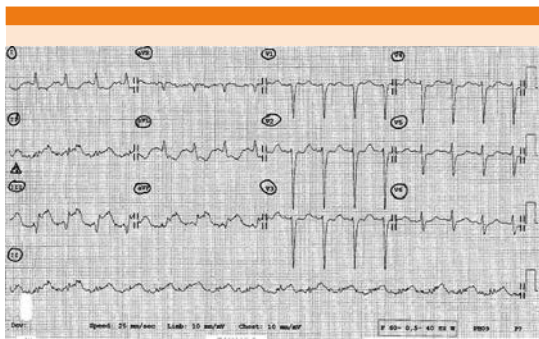


Figura 1. Electrocardiograma de ingreso con lesión subepicárdica en cara inferior.

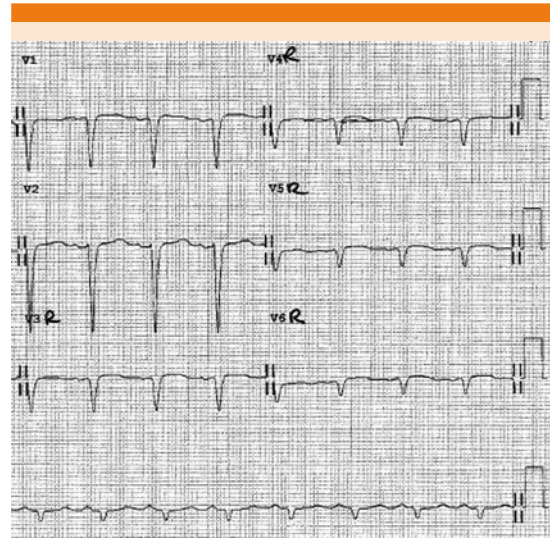


Figura 2. Electrocardiograma de derivaciones derechas con elevación del segmento ST en V1-V6R.

3 prerrenal. Se inició tratamiento con oxígeno suplementario a través de cánulas nasales a 3 L por minuto, además de tratamiento antibiótico con ceftriaxona, claritromicina y oseltamivir para el manejo de la neumonía, hidratación intravenosa y transfusión de hemoderivados (tres paquetes globulares en total, esto por hipotensión persistente y sangrado activo). No se inició doble terapia antiplaquetaria, manejo antitrombótico y trombolítico por el sangrado gastrointestinal activo con inestabilidad hemodinámica asociada. Se realizó panendoscopia de urgencia con hallazgos de úlcera esofágica circunferencial con reporte histopatológico de inflamación aguda. Posterior a la reanimación hídrica, la transfusión de hemoderivados, la oxigenoterapia y el inicio del tratamiento antimicrobiano se realizó nuevo electrocardiograma en el que se observó normalización de las alteraciones del segmento ST en la cara inferior (**Figura 3**). El ecocardiograma transtorácico mostró datos de cardiopatía hipertensiva, así como alteraciones del engrosamiento y movilidad segmentaria en el territorio de la arteria circunfleja, coronaria

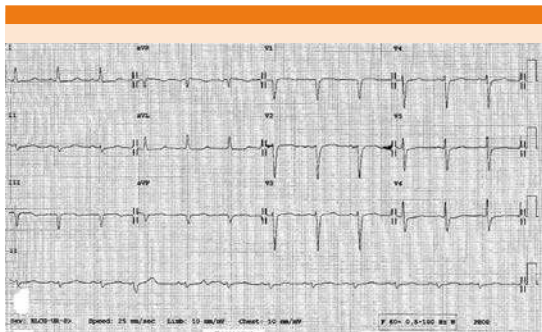


Figura 3. Electrocardiograma con normalización del segmento ST.

derecha o ambas, con fracción de expulsión de 52% y presión sistólica de la arteria pulmonar estimada de 62 mmHg. La angiografía coronaria de urgencia mostró enfermedad trivascular, con tronco de la arteria coronaria izquierda sin lesiones, la arteria descendente anterior con una lesión proximal con estenosis máxima de 30%, lesión en segmento medio con estenosis máxima de 70% y una lesión en segmento distal con estenosis máxima de 90%, las primeras dos ramas diagonales con enfermedad difusa, sin zonas de estenosis significativa; la arteria circunfleja con enfermedad difusa, con estenosis máxima de 60% en su segmento distal; la arteria coronaria derecha con enfermedad difusa, con estenosis máxima de 60% en su segmento distal. En todas se documentó flujo TIMI 3 y no se identificó oclusión trombótica en ningún vaso, por lo que no se realizó angioplastias de urgencia. La evolución de los biomarcadores fue hacia la disminución; alcanzó un pico de 3.08 ng/mL a las 24 horas y descendió hasta 0.56 ng/mL. La conclusión diagnóstica fue de infarto de miocardio tipo 2 dada la mejoría clínica, bioquímica y la resolución de la corriente de lesión subepicárdica en la cara inferior con el inicio del tratamiento médico. Otra posibilidad de la resolución de la elevación del segmento ST sería por autorreperusión. El paciente tuvo respuesta clínica adecuada con alivio del proceso infeccioso y de la lesión renal

aguda, las cifras de hemoglobina se mantuvieron estables y se decidió egresar con seguimiento en la consulta externa con tratamiento farmacológico para prevención secundaria de cardiopatía isquémica.

DISCUSIÓN

Infarto de miocardio tipo 2

El infarto de miocardio tipo 2 es el que se genera a consecuencia del desequilibrio entre la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico.³ Esto puede ser secundario a la isquemia debida a la mayor demanda de oxígeno del miocardio (taquicardia) o consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo coronario (espasmo o embolismo coronario, anemia, arritmias o hipotensión).⁴

Incidencia

La frecuencia de infarto de miocardio tipo 2 en las diversas series es de 3.5 a 36%.⁵⁻⁸ La disparidad en la definición de los criterios diagnósticos de esta entidad, las diferencias en las pruebas de determinación de troponina y en sus valores de corte, así como la población estudiada complican la evaluación epidemiológica del infarto de miocardio tipo 2.⁹

Causas

Numerosas afecciones pueden causar desequilibrio en la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico. Se ha descrito a la anemia, la taquicardia (generalmente con frecuencias mayores de 140 latidos por minuto) y la hipoxemia como las condiciones más comunes que predisponen a la aparición de un infarto de miocardio tipo 2.¹⁰ Estos eventos se generan con relativa frecuencia en el periodo perioperatorio, donde la taquicardia, anemia e hipotensión relacionada con hemorragia, la hipertensión en relación con respuesta neurohumoral por estrés y la

hipoxemia debida a atelectasias, hipoventilación, neumonía o tromboembolismo venoso son variables que pueden contribuir a este desequilibrio durante un procedimiento quirúrgico o en el periodo consecutivo al mismo.¹⁰⁻¹² En los pacientes críticamente enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos sometidos a ventilación mecánica invasiva o que cursan con cuadros de sepsis grave o choque séptico, la interpretación de los síntomas de isquemia miocárdica y de los incrementos de biomarcadores es difícil. Muchos de estos pacientes se encuentran sedados e intubados, lo que impide la evaluación de cualquier síntoma isquémico de manera directa. Además, la elevación de troponinas puede deberse no sólo a un infarto de miocardio, sino también estar mediada por citocinas circulantes (sepsis), asociada con la administración de fármacos hemodinámicos (vasopresores e inotrópicos) o con la existencia de lesión renal aguda, común en este tipo de población.¹³

Evaluación electrocardiográfica

Desde una perspectiva electrocardiográfica, el uso de los términos infarto de miocardio con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST se ha aplicado al infarto agudo de miocardio tipo 2. En una serie en la que se reportaron 144 infartos de miocardio tipo 2, 3% se clasificaron como infarto de miocardio con elevación del segmento ST y 97% como infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.¹³ Otro estudio mostró elevación del segmento ST en 10% de las ocasiones, además de mayor frecuencia de bloqueo completo de la rama izquierda en el infarto de miocardio tipo 2 respecto al tipo 1 (12 vs 4%).⁸ La importancia de la aplicación de estas clasificaciones electrocardiográficas al infarto de miocardio tipo 2 no está clara, porque están destinadas a guiar la terapia de reperfusión en infarto de miocardio tipo 1.

Evaluación bioquímica

Las concentraciones de troponina tienden a ser mayores en los pacientes con infarto de miocardio tipo 1 en comparación con los individuos con infarto de miocardio tipo 2 y el descenso tiende a ser más rápido y acentuado en este último grupo, una vez eliminado el estímulo que originó el desequilibrio entre la relación aporte/consumo de oxígeno. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que la troponina I no ayudó a discriminar entre estos tipos de infarto.^{14,15}

Diferencia entre infarto de miocardio tipos 1 y 2

En el infarto de miocardio tipo 1 los pacientes describen de manera constante dolor torácico de tipo anginoso o algún equivalente; en el electrocardiograma se observan supra o infra-desniveles del segmento ST, ondas T aplanadas, invertidas o hiperagudas, dependiendo de la evolución y el grado de daño miocárdico; las concentraciones de troponinas tienden a ser más altas que en el infarto de miocardio tipo 2 y durante la angiografía coronaria se encuentran ruptura o fisura de la placa de aterosclerosis o la existencia de un trombo. En el infarto de miocardio tipo 2 existe una condición que genera un alto consumo miocárdico de oxígeno o situaciones en las que existe disminución del flujo sanguíneo coronario (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg); el dolor torácico de tipo isquémico o sus equivalentes suelen estar ausentes; los cambios en el electrocardiograma suelen ser mínimos, ausentes o inespecíficos; la elevación de troponinas tiende a ser menor; en la angiografía coronaria no se encuentran placas de aterosclerosis o, si existen, éstas no muestran datos de inestabilidad, incluida la trombosis, y suele existir reversión de los cambios electrocardiográficos y bioquímicos al eliminarse la causa subyacente.⁶



Tratamiento inicial

No hay un consenso en cuanto al manejo de esta afección. En la actualidad, la mayor parte de los centros están de acuerdo que se debe tratar la causa subyacente y corregir la variable que generó la alteración en la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico. Se ha propuesto que la aspirina y los betabloqueadores pudieran tener algún papel benéfico en el infarto de miocardio tipo 2.¹⁶ Se ha observado que los pacientes con infarto de miocardio tipo 2 con menos frecuencia reciben terapia médica antiisquémica dirigida; estas diferencias son significativas en relación con la administración de clopidogrel, aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueadores del receptor de angiotensina y estatinas.⁷

Pronóstico

Se han descrito diferencias en cuanto a complicaciones y pronóstico en los pacientes con infarto de miocardio tipo 2 respecto al grupo de pacientes con infarto de miocardio tipo 1. En un estudio transversal en el que se describieron 2,818 pacientes con infarto de miocardio, de los que 127 fueron tipo 2 (4.5%), este grupo tuvo mayores complicaciones intrahospitalarias (angina postinfarto e insuficiencia cardiaca), mayor tiempo de estancia hospitalaria (7.5 ± 6.3 vs 6.6 ± 5.3 días), mayor mortalidad a los 30 días (12 vs 4%) y mayor tasa de eventos cardiovasculares mayores a los 30 días, definido como la existencia de muerte súbita, reinfarcto o la necesidad de revascularización urgente (19 vs 9%), así como menor supervivencia al año (76 vs 91%).⁷ En otro estudio en el que se analizaron 19,763 pacientes hospitalizados con diagnóstico de infarto de miocardio, de los cuales 7% (1,403) fueron tipo 2, se evidenció mayor frecuencia de fibrilación auricular (7 vs 4%) y sangrado mayor (5.5 vs 1%) durante la hospitalización respecto a los pacientes con infarto de miocardio tipo 1.⁸

En el estudio TRITON-TIMI 38 los pacientes con infarto de miocardio tipo 2 tenían tres veces más riesgo de mortalidad cardiovascular que el grupo de pacientes con infarto de miocardio tipo 1.¹⁷

CONCLUSIÓN

Consideramos comunicar este caso por ser poco usual, un infarto de miocardio tipo 2 con muchas características de uno tipo 1, destacando la franca elevación del segmento ST, que desapareció al eliminar la hipovolemia, la anemia, la hipoxemia e iniciar tratamiento contra la sepsis, aunque también se deberá tomar en cuenta posibilidad de autorreperusión. Como se describió en la revisión, existen algunas características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas que pudieran sugerir uno u otro tipo de infarto, aunque éstos no suelen ser exactos y pueden superponerse, por lo que es necesario correlacionar todos los hallazgos paraclínicos (bioquímicos, electrocardiográficos) con el cuadro clínico y con las circunstancias particulares del paciente en el que está ocurriendo el infarto. Al ingreso el paciente no manifestó un cuadro típico de dolor torácico de tipo anginoso; sin embargo, por tener múltiples factores de riesgo de cardiopatía isquémica (edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus) y un electrocardiograma compatible, se sospechó de manera inicial un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. El paciente tenía contraindicación para iniciar tratamiento antiisquémico con doble terapia antiplaquetaria y anticoagulación, por lo que el manejo inicial sólo fue de soporte. La desaparición de la elevación del segmento ST se logró una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica y corrigiendo el resto de las variables que condicionaron la alteración en la relación aporte/consumo miocárdico. Por la elevación importante de las concentraciones de troponinas y las alteraciones reportadas en el ecocardiograma, fue necesario realizar una coronariografía para descartar trombosis coronaria. Una vez descartado el infarto de miocardio tipo 1, en el análisis retrospectivo se

estableció el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2. Podría suponerse, entonces, que el patrón electrocardiográfico de lesión subepicárdica que manifestó el paciente fue consecuencia de la estenosis coronaria preexistente, aunado a las situaciones que condicionaron la disminución del aporte de oxígeno miocárdico (hipotensión, anemia) y aumento del consumo miocárdico de oxígeno (taquicardia, hipoxemia, sepsis), condicionaron isquemia transmural y, por tanto, esta manifestación electrocardiográfica; otro mecanismo fisiopatológico que debería considerarse es el espasmo coronario, asociado con la condición de estado hiperadrenérgico multifactorial, incluida la hipoglucemia que padecía al ingreso. Durante la valoración del paciente críticamente enfermo que manifiesta alteraciones electrocardiográficas sugerentes de isquemia miocárdica, elevación de biomarcadores o ambos, es importante realizar una evaluación adecuada, siempre correlacionando estos hallazgos con la valoración clínica y la existencia de variables que afectan la relación aporte/consumo de oxígeno del miocardio y considerar otras situaciones clínicas que causan elevación de los biomarcadores como la troponina, como aconteció en este caso, para de este modo establecer el diagnóstico correcto, estratificar el riesgo y determinar el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538.
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-969.
4. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical guidelines considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2427-63.
5. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, et al. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med* 2014;127:105-8.
6. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789-97.
7. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, et al. Type-II myocardial infarction—patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One* 2014 Jan 2;9(1):e84285.
8. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, TOTAL-AMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2015;101:101-106.
9. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:9-13.
10. Van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, et al; the CHASE investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation* 2013;127(23):2264-2271.
11. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal post-operative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:133-139.
12. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012;222(1):191-195.
13. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;36(3):759-765.
14. Vasile VC, Babuin L, Rio Perez JA, et al. Long-term prognostic significance of elevated cardiac troponin levels in critically ill patients with acute gastrointestinal bleeding. *Crit Care Med* 2009;37(1):140-147.
15. Vasile VC, Chai HS, Abdeldayem D, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis. *Am J Med* 2013;126:1114-21.
16. De Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA* 2013;309:2262-9.
17. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation Universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction). *Circulation* 2012;125:577-83.

NUEVO



Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

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



DOSIS
2 A 3 
VECES 
AL DÍA⁸



BENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.³

EFICACIA

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

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.⁴

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO⁵

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

Referencias:

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

Reg. Núm. D68M2015 SSA IV. No. de Ingreso: 17330020200751.



Tratamiento de tabaquismo intenso después de un infarto agudo de miocardio

Campollo-Rivas O, Torres-Delgado OP, Becerra-García M

Resumen

El tabaquismo es una enfermedad crónica que afecta a una quinta parte de nuestra población. No obstante, la mayoría de los fumadores no busca tratamiento de su enfermedad ni la considera tal. Algunos pacientes logran controlar la dependencia por sí solos, pero la mayoría requiere apoyo por medio de un programa médico-psicológico para lograr la abstinencia. Según la etapa de cambio de la conducta en que se encuentre el paciente, será el programa y estrategia a seguir. Se comunica el caso de un paciente de 51 años de edad con tabaquismo excesivo (80 cigarrillos al día) y antecedente de accidente vascular cerebral que padeció un infarto agudo de miocardio sometido a cateterismo cardíaco con colocación de *stent*, que posteriormente ingresó a un programa de tratamiento de tabaquismo. El paciente disminuyó significativamente el consumo de cigarrillos después del tratamiento, pero la dependencia a la nicotina debe considerarse una enfermedad crónica que, como tal, puede tener recaídas. Este caso es el de mayor consumo de cigarrillos que hemos estudiado y es representativo del grado de dependencia de una sustancia como la nicotina que, a pesar de las graves consecuencias por su consumo, los pacientes no pueden controlarla fácilmente.

PALABRAS CLAVE: tabaquismo, nicotina, dependencia, tratamiento, infarto miocardio, *stent*.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):533-539.

Treatment of severe smoking after an acute myocardial infarction.

Campollo-Rivas O, Torres-Delgado OP, Becerra-García M

Abstract

Tobacco smoking is a chronic disease affecting one fifth of our population. Most smokers, however, are not conscious nor seek treatment for their problem. Some patients are able to reach abstinence by themselves but the majority need some kind of medical-psychological therapy. The best therapy to reach abstinence or improvement will depend on the stage of behavioral change. We present a case of extreme smoking (80 cigarettes a day) who presented a heart stroke and

Clínica para dejar de fumar, Departamento de Clínicas Médicas, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 4 de noviembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Octavio Campollo Rivas
ocampoll@cucs.udg.mx

Este artículo debe citarse como

Campollo-Rivas O, Torres-Delgado OP, Becerra-García M. Tratamiento de tabaquismo intenso después de un infarto agudo de miocardio. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):533-539.

who was successfully treated with a stent. After he was discharged from hospital he was admitted to the smoking cessation program. He attended the program for 8 weeks and decreased his smoking by 94% at the end of the program. This case represents the clinical challenges and complexity of treatment for patients with a high degree of nicotine dependence in spite of life threatening consequences of tobacco smoking.

KEYWORDS: heart stroke; tobacco; intense smoking; nicotine; dependence; treatment; stent

Clínica para dejar de fumar, Departamento de Clínicas Médicas, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondence

Dr. Octavio Campollo Rivas
ocampoll@cucs.udg.mx

ANTECEDENTES

El tabaquismo es un problema de salud pública que afecta a alrededor de 22% de nuestra población entre 12 y 65 años de edad¹ y se define como una “enfermedad adictiva que condiciona dos tipos de dependencia: física y psicológica”.² De manera más amplia se define como “las manifestaciones comportamentales, cognitivas y fisiológicas que se desarrollan tras un consumo repetido (de tabaco) persistiendo a pesar de sus consecuencias, con aumento de la tolerancia y estado físico de abstinencia”.³ En México el tabaquismo está implicado en 12% de todas las muertes de origen cardiovascular y 16% en el caso de las muertes por cardiopatía isquémica.^{4,5} Entre 50 y 80% de los fumadores que dejan de hacerlo recaen al año y por todo lo anterior es importante conocer la enfermedad y las principales alternativas de tratamiento y la manera más eficaz de alcanzar el éxito. Existen varias alternativas de tratamiento entre las cuales los programas que incluyen la terapia cognitivo-conductual son los más eficaces.^{2,6} No obstante, identificar la etapa de cambio de la conducta en que se encuentra el paciente fumador es fundamental porque de ello depende, en gran parte, el éxito del tratamiento.^{7,8}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, de profesión abogado con varios trabajos y entorno familiar conflictivo. Antecedentes de hipertensión arterial sistémica sin tomar tratamiento; enfermedad vascular cerebral cinco años antes con secuela de disminución de la sensibilidad en el miembro pélvico izquierdo. Alcoholismo positivo 25 años antes, negativo desde hacía 10 años. Tabaquismo positivo desde los 13 años de edad con consumo inicial de 10 cigarrillos al día. El paciente fumaba 80 cigarrillos al día hasta antes del inicio de su padecimiento actual sin haber intentado dejarlo. Grado de dependencia a la nicotina (Fagerström) de 10/10.

El paciente tuvo un cuadro clínico sugerente de infarto agudo de miocardio 30 días antes de acudir a la Clínica para dejar de fumar (junio de 2015) del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. El paciente fue trasladado a la Cruz Roja donde se le diagnosticó infarto agudo de miocardio anteroseptal con bloqueo de rama derecha. Se inició tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa y se trasladó al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara. Los exámenes de laboratorio mostraron disminución de la mioglobina, CKMB y troponina posterior al infarto (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Pruebas de laboratorio (marcadores bioquímicos) durante la estancia del paciente en la Unidad Coronaria

Fecha	Marcador				
	Mioglobina (ng/mL)	CKMB (ng/mL)	Troponina I (ng/mL)	BNP (pg/mL)	DD (ng/mL)
26/05/15	>500	58.9	>30	9	<100
27/05/15	164	37.1	10.8	259	<100

CKMB: fracción MB de creatinina cinasa; BNP: péptido natriurético tipo B; DD: dímero D.

El electrocardiograma mostró infarto anteroseptal, bloqueo interventricular y desviación del eje a la derecha. El ecocardiograma Doppler color mostró cardiopatía isquémica, hipocinesia anterior y anteroseptal en segmentos basales y medio, fracción de expulsión ligeramente disminuida (60%) y disfunción diastólica tipo I. Se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST posttrombólisis e hipertensión arterial con pronóstico aceptable según criterios y escalas de Grace, TIMI y Crusade. Un día después de su ingreso a la Unidad Coronaria el electrocardiograma mostró bloqueo completo de la rama derecha del haz de His e hipertrofia ventricular izquierda. La coronariografía mostró la arteria coronaria derecha con calcificación en su trayecto de moderada a severa con obstrucción del segmento vertical no significativa, lesión en primera diagonal de la coronaria izquierda mayor de 80%, por lo que se colocó *stent* PRO-Kinetic desnudo (**Figuras 1 y 2**). Un día después el paciente fue egresado de la Unidad Coronaria con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST KK2 anteroseptal trombolizado con criterios de reperfusión. El electrocardiograma mostró datos de bloqueo interventricular de conducción, infarto anteroseptal, infarto de miocardio, desviación izquierda del eje. Se dio de alta tres días después de su ingreso a la Unidad Coronaria.

Tratamiento en la Clínica para dejar de fumar

El paciente acudió a la Clínica para dejar de fumar cuatro días después de su egreso de la Unidad



Figura 1. Coronariografía que muestra obstrucción de la primera diagonal de la coronaria izquierda mayor de 80% antes de la colocación del *stent*.

Coronaria recibiendo una intervención breve para dejar de fumar en ese momento e inició el programa (ver Discusión) de la clínica cuatro días después. El paciente asistió a las ocho sesiones semanales del programa y disminuyó la cantidad de cigarrillos fumados al día de un promedio de 80 cigarrillos diarios antes de su evento cardiovascular a cinco cigarrillos al día al término del programa. El paciente llenó y entregó sus hojas de autorregistro de consumo diario de cigarrillos en 50% de las visitas y al final del programa tuvo disminución de 30% del monóxido de carbono (CO) inicial (27 ppm). Asimismo, durante el programa se insistió en cambios conductuales, en el

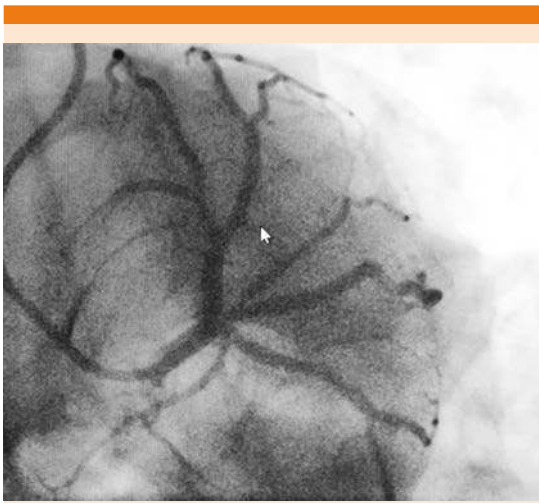


Figura 2. Coronariografía que muestra disminución significativa de la obstrucción de la arteria coronaria después de la colocación del stent.

estilo de vida y manejo de emociones. La presión arterial se mantuvo estable y controlada durante el programa. Posteriormente se dio seguimiento principalmente por vía telefónica.

DISCUSIÓN

Comunicamos un caso que ejemplifica cómo el tabaquismo no es simplemente un vicio, sino una enfermedad (adicción a la nicotina) y que el abordaje que hagamos debe ser adecuado a los modelos actuales y apropiado a la situación de cada paciente para tener los mejores resultados. Se muestra cómo se puede ingresar a pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad a un programa que pueda beneficiarlos en su recuperación y rehabilitación de un evento cardiovascular.

En México el tabaquismo es el principal factor de riesgo cardiovascular⁴ que contribuye a la aparición de la coronariopatía aterosclerosa y sus complicaciones.^{4,9} De acuerdo con varios estudios en los últimos 15 años se ha observado aumento en la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en nuestro país,^{4,5} actualmente es

de 51.9 en hombres⁴ y ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad general.¹⁰ El riesgo de incidencia de infarto agudo de miocardio puede aumentar desde 5.6% por cada cigarrillo adicional⁹ hasta ocho veces en sujetos que fuman más de 25 cigarrillos al día. Aunque la letalidad por infarto agudo de miocardio ha disminuido en México, a pesar de diversos programas nacionales e institucionales, no se ha observado una disminución tan importante de la mortalidad como en otros países que han implantado eficazmente medidas de prevención y control que incluyen la disminución y control del tabaquismo.⁵ Por todo lo anterior en este trabajo se recalca la importancia de reconocer el beneficio y efecto que pueden tener los programas de tratamiento para dejar de fumar e insistir en la difusión, promoción y aplicación de los mismos.

Disminuir el consumo de cigarrillos a menos de cinco cigarrillos al día reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio, por lo que los programas para dejar de fumar consideran metas terapéuticas el cese o la reducción en el consumo de cigarrillos.⁸

Factores de riesgo cardiovascular asociados con el tabaquismo

El tabaquismo es la principal causa de la coronariopatía aterosclerosa y sus complicaciones, como el infarto agudo de miocardio, muerte súbita e insuficiencia cardíaca.¹¹ Los mecanismos subyacentes implican aumento en la lipólisis, resistencia a la insulina y lipotoxicidad tisular. El mecanismo primario incluye efectos pro-trombóticos y efectos aterogénicos asociados con espasmo de las arterias coronarias¹² que, en conjunto, aumentan el riesgo de infarto agudo de miocardio, muerte cardíaca súbita, infarto cerebral, aneurisma de la aorta y que también incrementan la enfermedad vascular periférica.^{13,14} Entre los efectos neurovasculares de la nicotina está la desregulación de la función cardíaca autónoma, aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción coronaria



y periférica, aumento de la carga al corazón y liberación de catecolaminas.¹⁵ El mecanismo fisiopatológico de la alteración en la función endotelial radica en daño al endotelio con desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras,¹⁵ que incluyen alteración en la liberación y biodisponibilidad de óxido nítrico que es un compuesto vasodilatador con efectos antitrombóticos, antiinflamatorios y antioxidantes.^{15,16} Lo anterior se asocia directamente con la aterogénesis y los síndromes ateroscleróticos.

Entre los efectos metabólicos relacionados con el tabaquismo se observa aumento del colesterol y triglicéridos y aumento en la viscosidad de la sangre y en la agregación plaquetaria. Lo anterior se debe, en buena medida, a las alteraciones que afectan la secreción de adrenalina, la hormona de crecimiento, la hormona adrenocorticotrópica, el cortisol, la prolactina, la beta endorfina, las prostaciclina y las prostaglandinas en muchas ocasiones con efectos antagónicos de la insulina, que aceleran el proceso de formación de placas ateroscleróticas.¹⁵ Los efectos negativos del tabaquismo pueden ser inmediatos incluso después de la exposición breve al humo del tabaco y afectan la ultraestructura de fibrina en forma reticular, lo que se llama el “fenómeno de fibrina pegajosa”.¹⁶

Tratamiento para dejar de fumar

El tratamiento del tabaquismo incluye dos tipos principales: psicológico y farmacológico^{6,7,17,18} y posiblemente el elemento más eficiente, común a la mayoría de los programas, es la terapia cognitivo conductual (TCC), que es una modalidad terapéutica en psicología.^{6,8,18} La eficacia del tratamiento en las diferentes modalidades es variable de acuerdo con cada institución y programa, pero, en promedio, es superior a 50% en cuanto al criterio de abstinencia al terminar un ciclo terapéutico.^{3,17,19} Ésta puede disminuir durante el seguimiento a largo plazo y se considera

una *recaída* dentro de las etapas de cambio de la conducta, según Prochaska y DiClemente.^{7,8}

El programa para dejar de fumar del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara fue creado en 2007 siguiendo la adaptación del modelo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)-Hospital General de México (HGM)^{6,8,19,20} para una institución médica de tercer nivel.⁶ El modelo INER-HGM es un programa cuyo eje central es el tratamiento conductual,^{8,17,19} del que la terapia cognitivo conductual es parte fundamental.^{3,18} Casi 50% de los asistentes en nuestro programa son pacientes que acuden al Hospital Civil de Guadalajara por algún otro problema médico, ya sea personal o de algún familiar. En estudios previos encontramos que la salud es una de sus principales motivaciones para dejar de fumar²¹ y, con base en el modelo mencionado y las guías nacionales de referencia, en nuestros programas incluimos contenidos de educación para la salud.^{7,20} El programa se ofrece en dos modalidades principales: programa intensivo de ocho semanas en forma grupal y programa de intervención breve. En forma resumida el programa intensivo de ocho semanas es un programa médico psicológico con educación para la salud que consta de una evaluación médica inicial que incluye estudios de rayos X de tórax, prueba de espirometría, análisis de monóxido de carbono en el aliento y, en casos que lo requieran, exámenes de laboratorio; también se evalúa el grado de dependencia a la nicotina (prueba de Fagerström) y se estadifica la etapa de cambio de la conducta según la clasificación de Prochaska y DiClemente (**Cuadro 2**).^{2,8} Para que un programa tenga el mayor éxito el paciente debe encontrarse en una etapa de cambio a partir de la fase de “preparación” (**Cuadro 2**). Si todavía no se encuentra en esa etapa, por ejemplo, precontemplación o contemplación, deben aplicarse otras estrategias, como proporcionar información, orientación, establecer un plan de cambio y otras acciones.²² Como parte

Cuadro 2. Etapas de cambio de la conducta

Etapa de cambio	Descripción
Precontemplación	La persona no ha considerado seriamente cambiar de conducta. El fumador piensa que el tabaco no le perjudica y no está preocupado por este tema. No se ha planteado la posibilidad de dejar de fumar
Contemplación	El paciente piensa seriamente en dejar de fumar y, a diferencia de la precontemplación, aquí revisa más seriamente las ventajas que tendría si dejara de fumar
Preparación	La persona está dispuesta a intentar un cambio, y está planeándolo seriamente para un futuro inmediato. Ya ha realizado intentos o ha dejado de fumar
Acción	La persona ya está realizando pasos o acciones para dejar de fumar. El paciente ha decidido modificar su estilo de vida
Recaída	La persona vuelve a realizar la conducta que había intentado cambiar. El fumador recaer
Mantenimiento	Consolidación del nuevo hábito, la persona que ya ha cambiado está evitando recaer

El planteamiento del análisis de las etapas de cambio de la conducta (a partir de Prochaska y DiClemente⁸) consiste de manera resumida en identificar en qué etapa de cambio se encuentra el paciente fumador para indicar o proporcionar la intervención más adecuada para cada caso, según la etapa en que se encuentre, por ejemplo, los pacientes que no desean o no están conscientes de su problema de tabaquismo (etapa de precontemplación) no se benefician y difícilmente se inscriben en un programa de tratamiento, por lo que se indica una intervención breve, orientación y motivación para que se decidan a dejar de fumar.

de la evaluación médica recibimos y enviamos interconsultas (referencia y contrarreferencia) a todas las especialidades médicas, odontología y nutrición, entre otras, según se requiera. Se continúa con ocho sesiones terapéuticas semanales en grupo conforme al modelo INER-HGM.^{2,6,8} Los casos que así lo ameriten son referidos al servicio de Psiquiatría y psicología. Nuestros resultados son similares a los de las clínicas y programas de referencia.^{6,8,21}

La intervención breve se aplica a todas las personas interesadas que acuden a nuestro servicio a solicitar informes o a solicitar cita y a los pacientes internados para quienes se nos solicita una interconsulta. Recientemente incluimos en esta modalidad a pacientes de las unidades coronaria y de cuidados intensivos que son identificados durante su internamiento y que después de recibir la intervención breve son invitados a acudir a la Clínica para dejar de fumar después de su egreso hospitalario.

Algunos puntos básicos para alcanzar el éxito incluyen: 1) aceptación voluntaria del tratamiento, 2) aplicar la intervención apropiada para cada etapa de cambio de conducta por ejemplo,

precontemplación, contemplación, preparación, acción, recaída (**Cuadro 2**),⁸ 3) manejo concomitante de problemas de depresión o ansiedad, 4) abordar el consumo de otras drogas o sustancias, 5) trabajar con los familiares y redes sociales, 6) incluir programa de actividad física, 7) incluir orientación nutricional y dietológica, 8) apoyo multidisciplinario al programa^{19,20} y 9) participación activa del fumador incluyendo llenado de la forma de auto-observación.⁶

Los beneficios de dejar de fumar se han descrito ampliamente en la bibliografía, en general hay un consenso positivo acerca del tema.^{6,7} Sin embargo, es notoria la limitada percepción que se tiene en muchos sectores sociales e incluso profesionales acerca de los programas de tratamiento, situación que hemos experimentado en nuestra propia institución.^{6,23} No obstante, los médicos, las enfermeras y trabajadoras sociales pueden influir en gran medida en la motivación de los fumadores para dejar de fumar.^{19,20} Por ello es importante y necesario continuar con la labor de promoción y difusión de los programas y recursos disponibles para este fin, de ahí la razón de comunicar este caso.



COMENTARIO

El caso de tabaquismo en exceso comunicado tuvo respuesta favorable al disminuir alrededor de 94% el número de cigarrillos en una clínica para dejar de fumar del mismo centro hospitalario de donde se refirió el caso (el paciente continuaba en un programa de rehabilitación cardiovascular al momento de escribir este artículo). Este trabajo recalca la importancia de reconocer el beneficio y efecto que pueden tener los programas de tratamiento para dejar de fumar en la disminución de riesgo cardiovascular; también es fundamental la difusión, promoción y aplicación de los mismos incluso entre personal médico y de salud que todavía no esté bien familiarizado con estos programas.

REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, Instituto Nacional de Salud Pública, Ssa. Encuesta nacional de adicciones 2011, México DF, México. 2012.
- Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Torax AC. Guías Mexicanas para el tratamiento del Tabaquismo. Un consenso nacional de expertos. Neumología y Cirugía de Torax 2005;64 (supl. 2):S84-S112.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Glosario de términos utilizados en el convenio y sus instrumentos. Marco de la convención de la OMS para el control del tabaco. 56 Asamblea Mundial de Salud. 21 mayo 2003.
- Velázquez-Monroy O, Barigarremittería FS, Rubio-Guerra AF, Verdejo J, Méndez MA, Violante R y col. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005. Arch Cardiol Mex 2007;77:31-39.
- Chávez R, Ramírez JA, Casanova JM. La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica y preventiva. Arch Cardiol Mex 2003;73:105-114.
- Ocampo-Ocampo MA, Magallan-Vargas AS. Programa de cesación del tabaquismo en un hospital de tercer nivel. Terapia breve cognitivo conductual. México: Secretaría de Salud; 2007.
- Ocampo-Ocampo A, Villa-Hernández T. Prevención, diagnóstico y tratamiento del consumo de tabaco y humo ajeno, en el primer nivel de atención, Guía CENETEC. México: Secretaría de Salud, 2009.
- Jiménez-Silvestre, K, Castillo-Vite NL. Evaluación de resultados de la clínica para dejar de fumar. Centros de Integración Juvenil, Dirección de Investigación y Enseñanza, Informe de Investigación 03-03, México, 2004.
- Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, et al; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet 2006 Aug 19;368(9536):647-58.
- Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Mortalidad general. Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad, 2014. En: http://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/continuas/mortalidad/MortalidadGeneral.asp?s=est&c=11144&proy=mortgral_mg (consultado el 29/03/2016).
- Pipe AL, Eisenberg MJ, Gupta A, Reid RD, Suskin NG, Stone JA. Smoking cessation and the cardiovascular specialist: Canadian Cardiovascular Society position paper. Can J Cardiol 2011 Mar-Apr;27(2):132-7. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.060.
- Thomas D. Cardiovascular benefits of smoking cessation. Presse Med 2009 Jun;38(6):946-52. doi: 10.1016/j.lpm.2009.02.009. Epub 2009 Apr 8.
- Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008 Jul;6(6):883-95. doi: 10.1586/14779072.6.6.883.
- Gastaldelli A, Folli F, Maffei S. Impact of tobacco smoking on lipid metabolism, body weight and cardiometabolic risk. Curr Pharm Des 2010;16(23):2526-30.
- Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, Zerva E. Effects of smoking on cardiovascular function: The role of nicotine and carbon monoxide. Health Science J 2014;8(2):270-290.
- Habid H, Hsu J, Winchell J, Daoko J. Mural thrombus in the normal-appearing descending thoracic aorta of a chronic smoker. Tex Heart Inst J 2013;40(5):619-622.
- Regalado-Pineda J, Lara-Rivas G, Osio-Echánove J, Ramírez-Venegas A. Tratamiento actual del tabaquismo. Salud Pública Méx 2007;49(supl 2):S270-S279.
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
- Ocampo MA, Cicero-Sabido R. Retos de la medicina actual: los 30 años de experiencia de la clínica contra el tabaco del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Rev Med Hosp Gen Mex 2012;75(3):180-184.
- Monteverde H, Sansores RH, Oviedo MT, Espinosa M y col. Modelo para la prestación de servicios en materia de tabaquismo en México. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003;16(2):92-102.
- Campollo O, Bustos MC, Pérez E. Performance indicators at a Mexican public smoking cessation clinic. 2009 NIDA International forum. Abstract book. pp 23-24.
- Eslava MC, Vélez JA. Modelo para la organización de los servicios de atención al tabaquismo en los tres niveles de atención. Anuario Investigación Adicciones 2005;5(Supl.1):44-57.
- Campollo O, Torres PO. In-house outreach: strategies to promote and advertise a smoking cessation program in a Mexican University hospital. College of Problems of Drug Dependence 78th Annual Meeting abstracts book (e), 2016;22.



Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Córdova-Pluma VH¹, Vega-López CA², Alarcón-Sotelo A³, Riancho-Guzmán JA⁴, Almeida-Navarro JS⁵, Salinas-Lezama E³

Resumen

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es poco común, de curso natural con alivio espontáneo, de causa desconocida, que se manifiesta por linfadenopatías, fiebre y síntomas menos específicos como diaforesis nocturna, pérdida de peso, cefalea, fatiga, náusea y artralgias. La única forma de establecer el diagnóstico es mediante los hallazgos histopatológicos, caracterizados por necrosis coagulativa con abundantes restos de cariorrexis en zonas paracorticales. El tratamiento es sintomático y debe realizarse diagnóstico diferencial con procesos infecciosos y neoplasias. Se comunica el caso de una mujer de 37 años de edad en la que se integró el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y se realiza una revisión de la bibliografía.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, linfadenitis histiocítica necrotizante, linfadenopatía.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):540-547.

Kikuchi-Fujimoto disease.

Córdova-Pluma VH¹, Vega-López CA², Alarcón-Sotelo A³, Riancho-Guzmán JA⁴, Almeida-Navarro JS⁵, Salinas-Lezama E³

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare, self-limiting disease of unknown etiology, manifested by lymphadenopathy, fever and less specific symptoms such as nocturnal diaphoresis, weight loss, headache, fatigue, nausea and arthralgias. The only way to establish the diagnosis is through the histopathological findings, characterized by coagulative necrosis with abundant remains of karyorrhexis in paracortical zones. The treatment is symptomatic, and a differential diagnosis must be made with infectious and neoplastic processes. We present the case of a 37-year-old woman in whom the diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease was integrated, and a review of the literature is made.

KEYWORDS: Kikuchi-Fujimoto disease; histiocytic necrotizing lymphadenitis; lymphadenopathy

¹ Secretario general del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

² Médico especialista en Medicina Interna.

³ Residente de la especialidad en Medicina Interna.

⁴ Médico especialista en Cirugía General. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁵ Médico especialista en Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Recibido: 10 de noviembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma
huggoc@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Alarcón-Sotelo A, Riancho-Guzmán JA y col. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):540-547.



ANTECEDENTES

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, también conocida como linfadenitis histiocítica necrotizante, es un padecimiento poco frecuente, probablemente asociado con el infradiagnóstico del mismo, de características benignas, de alivio espontáneo y de buen pronóstico.¹ Fue descrito en Japón en 1972 en la revista de la Sociedad Japonesa de Hematología por el Dr. Mashiro Kikuchi, y en el mismo mes el Dr. Fujimoto la describió en otra revista japonesa como linfadenitis necrotizante con proliferación reticular, histiocitos y abundantes restos nucleares de origen desconocido.²

La prevalencia de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es mayor en asiáticos, particularmente japoneses, afecta primordialmente a gente joven entre 20 y 30 años de edad, con promedio de edad de 21 años.¹ Tiene predilección por las mujeres con relación 1:2; sin embargo, en estudios más recientes se ha documentado una relación 1:1 entre hombres:mujeres en edades menores a 12 años.³ Los pacientes habitualmente acuden a valoración por padecer un cuadro caracterizado por linfadenopatía cervical dolorosa aguda, fiebre de bajo grado y diaforesis nocturna.²

Se comunica el caso de una paciente con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto que fue diagnosticada en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México. Se describe su curso clínico, datos de laboratorio, evaluación por imagen y técnica quirúrgica y se discuten los resultados patológicos, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años originaria de Veracruz, residente de la Ciudad de México, con los siguientes antecedentes de importancia: alérgica a penicilina y AINES, antecedente de colitis

espástica y migraña sin aura, ingesta actual de medicamentos: trimebutina, clonixinato de lisina y ácido acetil salicílico por razón necesaria.

Acudió a consulta por padecer un cuadro de 20 días de evolución caracterizado por aumento de volumen y dolor a nivel de la cadena ganglionar cervical izquierda, tipo eléctrico, intensidad 6/10, con irradiación a la hemicara ipsilateral, sin exacerbantes, que no disminuyó tras la ingesta de levofloxacino y nimesulida indicado en forma empírica; el cuadro se acompañaba de astenia, adinamia y fatiga, además de fiebre no cuantificada de predominio nocturno y diaforesis profusa.

Signos vitales: presión arterial 100/80 mmHg, frecuencia cardiaca 96 lpm, frecuencia respiratoria 20 rpm, temperatura 36°C, peso 56 kg, talla 1.54 cm, IMC 23.62. A la exploración física destacó en el cuello aumento de volumen a nivel de la cadena ganglionar cervical izquierda, se palparon nódulos linfáticos a nivel submandibular y cervical bilateral de predominio izquierdo de 5 cm aproximadamente, así como a nivel axilar bilateral, de consistencia dura no adherida a planos profundos, doloroso a la palpación y con aumento de temperatura, no se palparon otras megalias.

Tras estos hallazgos se decidió su internamiento para estudio; se solicitaron estudios complementarios en los que destacaron leucocitos 5.2 (neutrófilos 52, linfocitos 34, monocitos 13), beta 2 microglobulina 2,706, perfil TORCH negativo, anti-Epstein-Barr únicamente positivo, anti-antígeno capsular IgG >400, anti-antígeno nuclear IgG reactivo >800, complemento CH50 56 U/mL, fracción C3 de complemento 111.5 mg/dL, fracción C4 de complemento 32.2 mg/dL, anti-CCP <0.5 U/mL, perfil ENA negativo, anti-ADN nativo negativo, anti VIH I/II negativo.

LA TAC de cuello y tórax simple y con contraste IV reportó ganglios de tipo inflamatorio en la

región III y supraclavicular izquierdo y ganglios de tipo inflamatorio en la región axilar bilateral (**Figuras 1 y 2**). Durante su estancia intrahospitalaria tuvo fiebre de 38.3°C que cedió tras la administración de metamizol 1 g, se tomaron muestras de hemocultivo por punción directa que a los siete días de incubación se reportaron negativos.

Al segundo día de estancia intrahospitalaria se realizó, bajo anestesia general balanceada, exploración de nivel II de cuello izquierdo con toma de biopsia por escisión de ganglio de cuello, con duración de 45 min, sangrado mínimo, sin complicaciones. Se reportó en el transoperatorio: ganglio linfático con pérdida de la arquitectura, microabscesos piógenos y necrosis de aspecto reactivo inflamatorio.

En el análisis macroscópico del espécimen se identificó ganglio linfático de configuración anatómica nodular con cápsula integra marrón clara parcialmente con tejido adiposo firmemente adherido a la superficie, de consistencia ahulada, que medía 1.2x0.9x0.9 cm. Al corte era hetero-

géneo con áreas marrón claras de consistencia ahulada, alternando con áreas marrón oscuro congestivo de consistencia friable.

En el análisis interpretativo del espécimen se identificó órgano como ganglio linfático parcialmente sustituido por necrosis coagulativa correspondiente aproximadamente a 70% de la superficie total (**Figura 3**), dentro del área necrótica se identificaron detritos celulares, inmunoblastos, histiocitos y escasos polimorfonucleares (**Figuras 4 y 5**). El resto del parénquima ganglionar residual, principalmente en el área paracortical, se encontró con abundantes macrófagos con cuerpos teñibles que adoptaban un patrón denominado en "cielo estrellado" (**Figura 6**).

Se decidió realizar reacciones de inmunohistoquímica e hibridación *in situ* (**Cuadro 1**), además de histoquímica (**Cuadro 2**), para complementar el estudio histopatológico; en las que se descartó proceso linfoproliferativo y enfermedad infecciosa. Las tinciones para BAAR y hongos fueron negativas, los cultivos de aerobios, anaerobios y hongos fueron negativos.

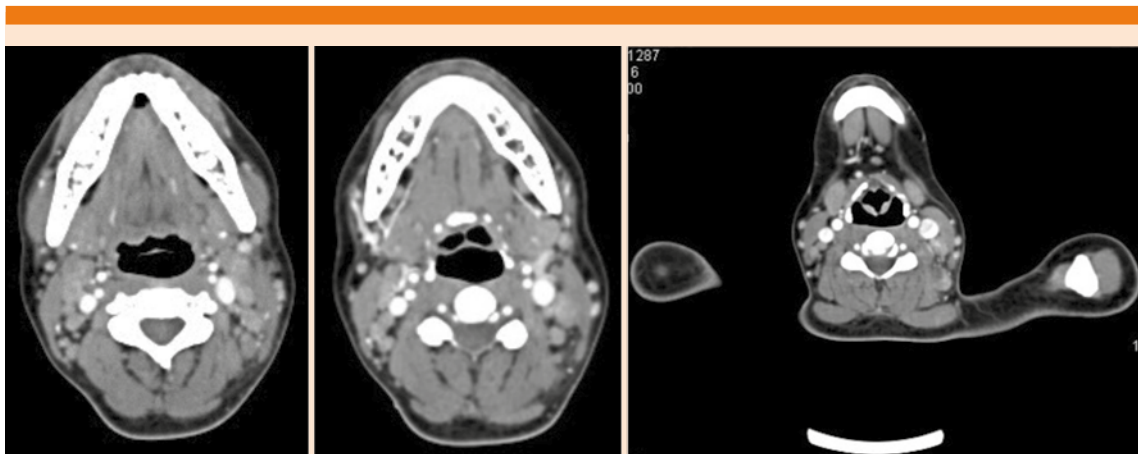


Figura 1. Tomografía axial computada de cuello con contraste. En la cadena yugular anterior se observan imágenes redondas y ovoides bilaterales que miden entre 2 y 4 mm en su diámetro mayor y en la región supraclavicular izquierda se observa imagen ovoide hipodensa con hilio grasoso que mide 13 mm en su diámetro mayor.

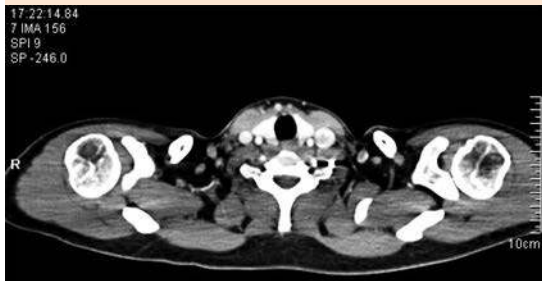


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax con contraste. Los tejidos blandos muestran imágenes ovoides hipodensas con hilio graso en ambas regiones axilares.

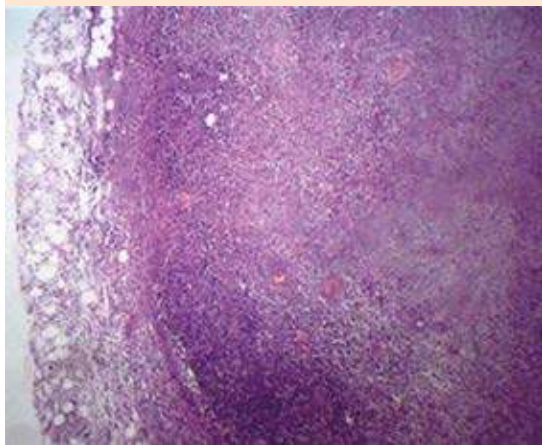


Figura 3. Ganglio linfático con necrosis, predominantemente en el área central (hematoxilina-eosina, 4x).

Se estableció el diagnóstico de linfadenitis histiocítica necrotizante con hiperplasia paracortical de inmunoblastos reactivos, por lo que los hallazgos histopatológicos en conjunto con los datos clínicos concluyeron el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es rara, de curso natural y alivio espontáneo, con dura-

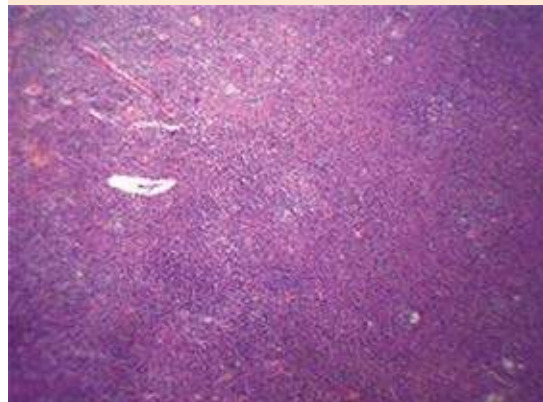


Figura 4. Ganglio linfático con necrosis e infiltrado inflamatorio mixto (hematoxilina-eosina, 4x).

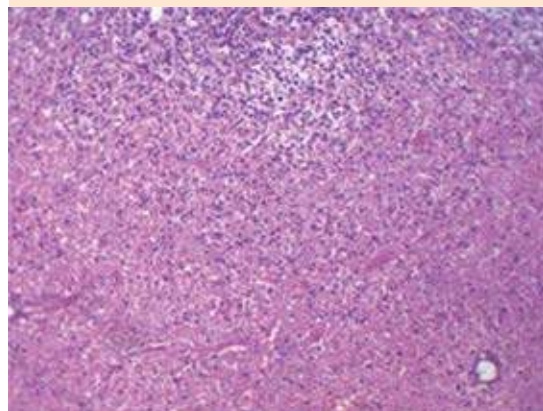


Figura 5. Necrosis con detritos celulares, inmunoblastos, histiocitos y escasos polimorfonucleares (hematoxilina-eosina, 10x).

ción que varía entre uno y cuatro meses, con recurrencia en 3 a 4%.⁴ No se conoce la causa de la enfermedad, pero se han descrito en la bibliografía dos principales hipótesis: infecciosa y autoinmunitaria.²

La hipótesis infecciosa se ha sustentado en los hallazgos patológicos: histiocitos reactivos e inclusiones túbulo-reticulares identificados bajo

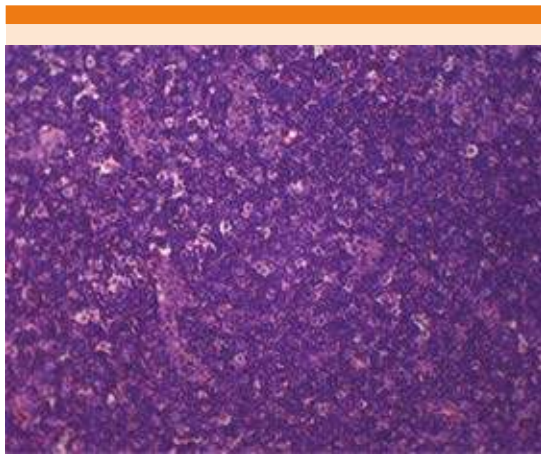


Figura 6. Área paracortical de ganglio linfático con abundantes macrófagos con cuerpos teñibles (hematoxilina-eosina, 10x).

Cuadro 1. Listado de reacciones de inmunohistoquímica e hibridación *in situ* realizadas en el ganglio linfático cervical

Immunoanticuerpo	Reacción
CD20	Positivo dispuesto en patrón reactivo
CD3	Positivo dispuesto en patrón reactivo
CD30	Positivo en inmunoblastos
CD68	Positivo en macrófagos
MPO	Positivo en macrófagos
Ki67	Positivo en 10% del área con ganglio linfático residual
Bcl-2	Positivo dispuesto en patrón reactivo
HHV-8	Negativo
EBER (hibridación <i>in situ</i> para virus de Epstein-Barr)	Negativo

microscopía electrónica, además de elevación de anticuerpos contra un antígeno.⁵ Se ha estudiado la asociación de cuatro virus con la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: Epstein-Barr (VEB), virus simple y tipos 6, 7 y 8, VIH, linfotrópico humano T (VLHT-1) y parvovirus B19. De éstos, el virus de Epstein-Barr se ha detectado mediante pruebas de PCR en tiempo real en las

Cuadro 2. Listado de tinciones de histoquímica realizadas en el ganglio linfático cervical

Histoquímica	Resultado
Ziehl-Neelsen	Sin evidencia de microorganismos
Ácido periódico de Schiff	Sin evidencia de microorganismos
Tinción de Grocott	Sin evidencia de microorganismos

áreas de necrosis de los ganglios linfáticos en los casos revisados con diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, lo que sugiere que la enfermedad puede ser resultado de una reacción hiperinmunitaria contra la infección por VEB; sin embargo, el resultado de los estudios en búsqueda de un agente causal son inconsistentes, por lo que no puede determinarse la infección viral como causa de la enfermedad.³

La hipótesis autoinmunitaria se basa en la relación que se ha encontrado entre los pacientes con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y enfermedades autoinmunitarias, la principal es el lupus eritematoso sistémico y, en menor proporción, el síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, polimiositis, artritis reumatoide, tiroiditis y vasculitis leucocitoclástica. Se cree que la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto antecede la aparición del lupus eritematoso sistémico, o puede ser la evolución de la misma, pero existe controversia si en realidad los pacientes tienen diagnóstico de linfadenitis lúpica o si se trata de una coincidencia el diagnóstico simultáneo de las dos enfermedades, por lo que se requieren mayores estudios para llegar a una conclusión definitiva.³

Aún no se ha logrado comprender las vías moleculares implicadas, los avances que se tienen al momento sugieren que las vías de interferón g e interleucina 18 y las inmunoglobulinas (MIG) de membrana juegan un papel fundamental en



la apoptosis asociada con la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.^{6,7}

La forma de manifestación incluye linfadenopatía (70-80%)⁸ dolorosa, sólida y móvil, unilateral, situada en la cadena ganglionar yugular y en el triángulo cervical posterior, aunque allí pueda ser linfadenopatía difusa generalizada; otros sitios de linfadenopatía señalados en la bibliografía son intraparotídea, celiacos, axilares, supraclaviculares, mediastínicos, inguinales, peripancreáticos y retroperitoneales.⁹ Las linfadenopatías habitualmente miden menos de 3 cm, pero el intervalo varía entre 0.5 y 6 cm.^{10,11} La fiebre es otra manifestación importante de la enfermedad reportada en 30 a 40%, asociada con síntomas menos específicos que incluyen diaforesis nocturna, pérdida de peso (5-9%), cefalea, fatiga, náusea y artralgias.¹²

La implicación extranodal es poco frecuente; sin embargo, en algunas revisiones se comenta una afección de piel en 30%, lo que indica una manifestación clínica más severa, se caracteriza por erupciones acneiformes, eritema facial, placas eritematosas endurecidas, púrpura y nódulos;¹³ también se ha señalado afección ocular con edema palpebral como principal manifestación.¹⁴

El diagnóstico es complejo dadas las características clínicas inespecíficas. Los estudios de laboratorio son inespecíficos y no establecen diagnóstico de la enfermedad y el hecho de encontrarlos negativos tampoco la excluye. De los principales hallazgos en la biometría hemática podemos encontrar, incluso en 23 a 58%, leucopenia leve, elevación de reactantes de fase aguda PCR y VSG y, menos comúnmente, elevación de deshidrogenasa láctica, transaminasemia y disminución de complemento 3.¹⁴

Los estudios de imagen (tomografía axial computada, imagen por resonancia magné-

tica, tomografía computada por emisión de positrones) tampoco proveen un diagnóstico concluyente. Los hallazgos que se han relacionado con la enfermedad en tomografía incluyen: linfadenopatía múltiple homogénea que incluye niveles II a V, 94% son menores a 2.5 cm, con infiltración periganglionar y necrosis.¹⁵

La única forma de establecer el diagnóstico es mediante el estudio histológico de un ganglio extraído por biopsia por escisión. La incidencia de hallazgos histopatológicos de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto varía en la bibliografía, pero se ha reportado en 0.8% de las biopsias por linfadenopatías periféricas.¹⁶

Los datos histológicos característicos incluyen necrosis coagulativa con abundantes restos de cariorrexis en zonas paracorticales de los ganglios linfáticos afectados. Existe un leve predominio de linfocitos CD8+ e infiltrados linfohistiocitarios. El inmunofenotipo se compone de linfocitos T maduros CD8 (+) y CD4 (+), los linfocitos y los histiocitos tienen altas tasas de apoptosis. Hay relativamente pocas células B y las células naturales asesinas (NK) están presentes. En la inmunohistoquímica se encuentra positivo el anticuerpo monoclonal Ki-M1P, no así en linfoma maligno, uno de los diagnósticos diferenciales.¹⁷

En otro artículo se comenta la existencia de tres etapas histológicas de la enfermedad; la primera etapa, denominada proliferativa, se caracteriza por la expresión de diversas células (histiocitos, monocitos y células linfoides que contienen fragmentos nucleares). La segunda etapa es la necrotizante, se caracteriza por necrosis coagulativa y la tercera etapa, llamada xantomatosa, se satura de histiocitos espumosos.¹⁸

La lista de diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es muy amplia, entre los principales incluyen: linfoma,

lupus eritematoso sistémico, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, VIH, *Bartonella henselae*, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, herpes simple y sífilis.¹⁴ En nuestro caso, los primeros dos agentes se descartaron por reacción de inmunohistoquímica e hibridación *in situ*.

Hasta la fecha no existen guías de tratamiento de la enfermedad y las recomendaciones actuales se basan en reportes de casos. Dadas las características del curso benigno y de alivio espontáneo de la enfermedad, la vigilancia y la administración de antipiréticos y antiinflamatorios son la base del tratamiento.¹⁹

En algunas ocasiones, cuando los pacientes tienen manifestaciones extranodales o forma complicada de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se han administrado glucocorticoides sistémicos, hidroxicloroquina o ambos con alivio del cuadro. Entre los glucocorticoides sistémicos se ha prescrito metilprednisolona; no está establecido ni la dosis ni el tiempo de duración del tratamiento, se han prescrito dosis de 0.5 a 1 g/kg/día durante tres hasta ocho días, e hidroxicloroquina 200 mg dos veces al día durante 14 días.¹⁹⁻²²

La recurrencia de la enfermedad comentada en la mayor parte de los artículos consultados es de 3 a 4%; sin embargo, se reporta incluso 15% de recurrencia, en un tiempo de hasta ocho años del diagnóstico de la enfermedad, por lo que se requiere seguimiento a largo plazo, sobre todo por la relación que guarda la enfermedad con otras reumatológicas.²³

En muy raras ocasiones (0.5 a 2%) la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto ha resultado fatal y ha sido secundario a infiltración del miocardio, complicaciones por trombocitopenia (hemorragia cerebral) y por asociación con lupus eritematoso y síndrome hemofagocítico.¹⁹

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto definitivamente debe formar parte de uno de nuestros diagnósticos diferenciales cuando atendemos a un paciente que inicia con linfadenopatía dolorosa y fiebre, porque el tratamiento y el pronóstico cambian radicalmente.

REFERENCIAS

1. Alam H, Omar M, Bait A, et al. Kikuchi disease. *J Pak Med Assoc* 2015;65(12):1349-1350.
2. Jamal A. Kikuchi Fujimoto disease. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2012;5:63-66.
3. Lonmore M, Wilkinson I, Turmezei T, Cheung CK. Lumps in the neck: *Oxford Handbook of Clinical Medicine*, 7th ed. New York: Oxford University Press, 2007;620.
4. Ruaro B, Sulli A, Alessandri E, et al. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: difficult case report and literature review. *Lupus* 2014;23(9):939-944.
5. Deaver D, Naghashpour M, Sokol L. Kikuchi-Fujimoto disease in the United States: Three case reports and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6; e2014001, DOI: 10.4084/MJHID.2014.001
6. Ohshima K, Karube K, Hamasaki M, et al. Apoptosis- and cell cycle-associated gene expression profiling of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Eur J Haematol* 2004;72(5):322-329.
7. Ohshima K, Haraoka S, Takahata Y, et al. Interferon-gamma, interleukin-18, monokine induced by interferon-gamma and interferon-gamma-inducible protein-10 in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Leuk Lymphoma* 2002;43(5):1115-20.
8. Wilson M, Milne G, Vryonis E. Kikuchi-Fujimoto disease: A rare cause of fever in the returning traveller. *Case Reports Med* 2014;1:1-4.
9. Yilmaz M, Camei C, Sari I, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* 2006;15:384-387.
10. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
11. Duskin-Bitar H, Kivity S, Olchovsky D, et al. Kikuchi-Fujimoto disease. *IMAJ* 2010;12:617-621.
12. Vu D, Reddy S, Day L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: unusual presentation of rare disease. *Clin Pract* 2016;6(828):16-17.



13. Paradelo S, Lorenzo J, Martínez-Gómez W, Yebra-Pimentel T, et al. Interface dermatitis in skin lesions of Kikuchi-Fujimoto's disease: a histopathological marker of evolution into systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2008;17:1127-1135.
14. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-152.
15. Kwon S, Kim T, Kim Y, et al. CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *Am J Neurorad* 2004;25(6):1099-1102.
16. Esra Ö, Ceren G, Zeynep Ö, et al. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):15234-15239.
17. Veer V, Lim A, Issing W. Case report. Kikuchi-Fujimoto disease: A case report and literature review. *Case Reports in Otolaryngology* 2012;1-5.
18. Al-Bishri J. Kikuchi Fujimoto disease. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2012;5:63-66.
19. Deaver D, Horna P, Cualing H, et al. Pathogenesis, diagnosis and management of Kikuchi-Fujimoto disease. *Cancer Control* 2014;21(4):313-321.
20. Yalcin S, Toprak SK, Erismis B, et al. Management of Kikuchi-Fujimoto disease using glucocorticoid: a case report. *Case Rep Med* 2011;2011:230840.
21. Chen P, Huang Y, Tang C, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: an amazing response to hydroxychloroquine. *Eur J Pediatr* 2010;169(12):1557-1559.
22. Rezaei K, Kuchipudi S, Chundi V, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):124-126.
23. Cheng C, Sheng W, Lo Y, et al. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(5):366-371.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Miocardopatía por estrés secundaria a evento vascular cerebral isquémico

González-Hernández G¹, González-Rosas IA², Pérez-Calatayud AA³, Carrillo-Esper R⁴

Resumen

Las manifestaciones cardíacas en el paciente neurocrítico, en especial pacientes con hemorragia subaracnoidea y evento vascular cerebral, ha sido tema de investigación en los últimos años. La manifestación va desde cambios electrocardiográficos, elevación de biomarcadores y colapso hemodinámico hasta la muerte secundaria al descontrol del equilibrio de electrolitos y de catecolaminas circulantes. El propósito de este artículo es identificar a este tipo de pacientes y realizar un diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo con elevación del ST que se manifiesta en pacientes neurocríticos.

PALABRAS CLAVE: síndrome neuro-cardíaco, cardiomiopatía por estrés.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):548-554.

Stress cardiomyopathy secondary to ischemic cerebral vascular event.

González-Hernández G¹, González-Rosas IA², Pérez-Calatayud AA³, Carrillo-Esper R⁴

Abstract

Cardiac manifestations in patients with brain injury, especially patients with subarachnoid hemorrhage and cerebral vascular event have been the subject of research in recent years. The presentation goes from electrocardiographic changes, elevated biomarkers, hemodynamic collapse to death secondary to lose control of electrolyte balance and circulating catecholamines. The purpose of reporting this case is to present this important differential diagnosis of acute coronary syndrome with ST elevation that occurs in neurocritical patients.

KEYWORDS: neuro-heart syndrome; stress cardiomyopathy

¹ Servicio de Urgencias, Hospital General Enrique Cabrera, Ciudad de México.

² Cardiología intervencionista, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

³ Coordinador de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México. Coordinador del Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

⁴ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

Recibido: 27 de febrero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dra. Gabriela González Hernández
gabriela_ghez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Hernández G, González-Rosas IA, Pérez-Calatayud AA, Carrillo-Esper R. Miocardopatía por estrés secundaria a evento vascular cerebral isquémico. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):548-554.



ANTECEDENTES

La cardiomiopatía por estrés (síndrome de takotsubo) fue descrita por Sato en 1990 para designar la forma de acinesia apical del ventrículo izquierdo que mostraba el abombamiento de los segmentos apicales en telesístole, fue llamado así por su semejanza al contorno de una vasija utilizada en Japón para capturar pulpos.

Este evento genera una morfología característica que se evidencia por estudios de imagen que incluyen el ecocardiograma (de donde derivó su nombre), la coronarioangiografía y ventriculografía, estudios de resonancia magnética y estudios de medicina nuclear. En éstos se evidencia la acinesia, hipocinesia o discinesia del ápice cardiaco, que luce redondeado e hipocontráctil durante la sístole (daño que afecta de la misma manera a la mitad distal de las paredes cardiacas anterior, inferior y lateral), asociado con una base estrecha, debido a hipercinesia compensatoria de las paredes basales, con disminución de la fracción de eyección que puede ser reversible según la causa que lo originó y con supervivencia alta de controlarse el evento agudo. Sin embargo, el paciente neurocrítico con evento vascular cerebral que padece este tipo de cardiopatía tiene mala evolución clínica y se ha relacionado con mal pronóstico por incremento de la mortalidad y de la recuperación funcional.

La manifestación clínica de la cardiomiopatía por estrés en su variante típica o atípica depende de las respuestas variables y propias a la estimulación adrenérgica, considerando factores genéticamente heredables, como la síntesis, almacenamiento, liberación y catabolismo de la adrenalina que pueden variar de un individuo a otro.

De la misma manera se ha identificado un gran número de condiciones clínicas que constituyen factores de estrés fisiológico, entre ellas

se enuncian: aturdimiento cardiaco neurogénico, insuficiencia respiratoria aguda, lesiones traumáticas, anafilaxia, sepsis, pancreatitis, intoxicación, rabdomiólisis, crisis hipertensiva, enfermedad tiroidea, hipertermia-hipotermia, entre otras. La insuficiencia cardiaca que afecta a enfermos con hemorragia subaracnoidea inicia con las características de un miocardio aturrido, posterior al incremento de las catecolaminas circulantes, lo que se observa de la misma manera en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, especialmente los que involucran la ínsula derecha.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 68 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y cirugía de clipaje por hemorragia subaracnoidea 14 años antes. Ingresó por pérdida del estado de alerta, crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y deterioro neurológico con puntaje de acuerdo con la escala de coma de Glasgow de seis puntos a expensas de: respuesta ocular: un punto, respuesta verbal: dos puntos y respuesta motora: tres puntos, de 12 horas de evolución. A su ingreso en el servicio de Urgencias se decidió dar manejo avanzado de la vía aérea, vasopresor e inotrópicos, así como cuidados de paciente neurocrítico. La tomografía de cráneo simple evidenció imagen hipodensa en la región frontotemporal derecha sugerente de infarto que correspondía al territorio de la arteria cerebral media derecha y cambios posquirúrgicos asociados (**Figura 1**). El electrocardiograma de 12 derivaciones mostró desnivel positivo en la cara anterior extensa, lesión subepicárdica en la cara anterolateral extensa, desnivel negativo en la cara inferior, lesión subendocárdica inferior, sin datos de isquemia o necrosis (**Figura 2**). Biomarcadores de lesión cardiaca: troponina 2.1, CK 232, CK-MB 33. Por los cambios encontrados en el electrocardiograma y el incremento de biomarcadores cardiacos se realizó coronariografía

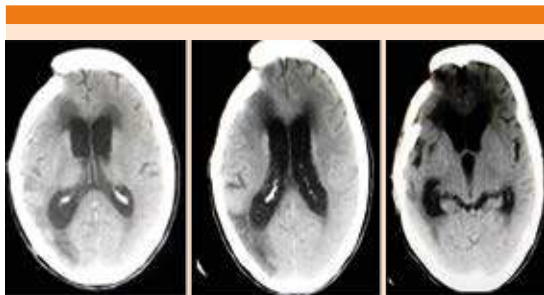


Figura 1. Tomografía de cráneo simple que muestra cambios posquirúrgicos por área de craniectomía frontoparietal derecha, dos imágenes hipodensas en sitio de la arteria cerebral posterior en la región parietooccipital derecha, ventriculomegalia, imagen lineal hiperdensa, encefalomalacia.

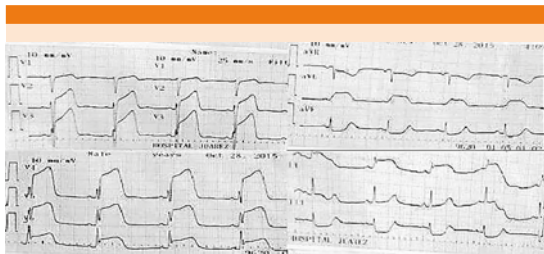


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones, a velocidad de 25 mm/seg, ritmo sinusal, intervalo R-R regular, frecuencia cardíaca 65 latidos por minuto, QRS 80 mseg, PR 160 mseg, QT 200 mseg, desnivel positivo en la cara anterior extensa, lesión subepicárdica en la cara anterolateral extensa, desnivel negativo en cara inferior, lesión subendocárdica inferior, sin observarse datos de isquemia o necrosis.

en la fase aguda para excluir oclusión coronaria que reportó ausencia de lesiones estenóticas o placas de ateromas en la circulación coronaria derecha e izquierda. En los ventriculogramas se observó dilatación apical fija e hipocinesia con movilidad conservada en las bases. Insuficiencia mitral leve. Presión telediastólica del ventrículo izquierdo de 18 mmHg y fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 40% (**Figura 3**). El desenlace de la paciente lamentablemente fue funesto.

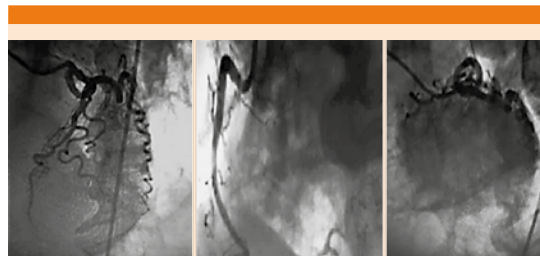


Figura 3. Coronariografía con los siguientes hallazgos: tronco bifurcado sin lesiones, descendente anterior que irriga hasta el ápex cardíaco, con tortuosidad severa y flujo lento coronario, sin lesiones. Circunfleja no dominante con tortuosidad severa y flujo lento, sin lesiones, coronaria derecha dominante sin lesiones. En los ventriculogramas (oblicua derecha e izquierda) se observa dilatación apical fija con movilidad conservada en las bases. Insuficiencia mitral leve. Presión telediastólica del ventrículo izquierdo 18 mmHg, FEVI 40%.

DISCUSIÓN

Con el reconocimiento y la gestión adecuada, casi todos los pacientes sobreviven a un evento agudo de miocardiopatía por estrés. Sin embargo, 5% de los pacientes puede padecer un segundo o tercer evento, aunque su incidencia es baja, incluso en circunstancias estresantes.

La disfunción sistólica suele aparecer en los primeros dos días después de un evento neurológico. En general, la prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es de 10 a 28% en los pacientes con hemorragia subaracnoidea.

Los pacientes expresan concentraciones plasmáticas de catecolaminas (adrenalina, norepinefrina y dopamina) dos a tres veces mayor a la observada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda clase Killip-Kimball III.

El mecanismo fisiopatológico se debe a la gran liberación de catecolaminas, que genera el



incremento de la tensión de la miofibrilla cardíaca, que evoluciona a la necrosis por lesión miocárdica directa resultando en la disminución de inotropismo con incremento de la precarga, secundario a la vasoconstricción venosa e incremento de la poscarga cardíaca por vasoconstricción arterial periférica. Como consecuencia, el volumen sistólico disminuye y no puede ser compensado por la aparición de taquicardia refleja, esto conlleva a la disminución del gasto cardíaco, choque y falla ventricular izquierda. El aumento en la estimulación simpática del miocardio provoca aumento de las catecolaminas en el primer minuto con una relación entre enzimas cardíacas y la concentración pico de catecolaminas y disminución de la contractilidad cardíaca. Se observa necrosis celular miocárdica, también conocida como necrosis en bandas de contracción, que es distintiva de exposición a catecolaminas.

La activación de catecolaminas es el desencadenante principal. La concentración de catecolaminas como adrenalina y noradrenalina se ha reportado alta durante la fase aguda, lo que apoya el concepto de que las catecolaminas participan en la génesis de la enfermedad. Asimismo, los productos de oxidación de catecolaminas en la producción de la lesión miocárdica se han visto inmiscuidos. En estudios posteriores se ha demostrado la importancia de los efectos de la microcirculación, así como en el modelo de norepinefrina que da la primera alteración de la permeabilidad de la membrana del sarcolema, especialmente caracterizada por sobrecarga de iones calcio. Las cantidades excesivas de catecolaminas liberadas de las terminaciones nerviosas simpáticas, así como de la médula suprarrenal bajo condiciones de estrés, incrementan la producción de sobrecarga de calcio intracelular y disfunción cardíaca a través de la estimulación de receptores β_1 adrenérgicos. Los mecanismos propuestos incluyen vasoespasmo epicárdico, disfunción microvascular, contractilidad hiper-

dinámica con obstrucción medioventricular o del tracto de salida y el efecto directo de las catecolaminas en los cardiomiocitos. Se ha propuesto como posible modelo reproducible para esta entidad, disfunción cardíaca y de las células miocárdicas, generando fuga de calcio debido a la hiperfosforilación de receptor de rianodina. Asimismo, hay evidencia de influencias genéticas individuales en respuesta a la estimulación adrenérgica con predominio de participación apical, puesto que tiene una concentración más densa de receptores adrenérgicos en esta área anatómica. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que en momentos de tensión, cuando la epinefrina es la principal catecolamina circulante, genera estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos, lo que podría explicar la respuesta del miocardio.

El estrés oxidativo conduce a necrosis miocárdica, remodelación y trastornos de la contractilidad. La reducción univalente de oxígeno genera productos intermedios reactivos, como especies de oxígeno reactivas que pueden resultar en toxicidad del oxígeno, hay evidencia de que especies reactivas de oxígeno regulan la función de los canales de calcio. Las anomalías en la homeostasia del calcio subyacen arritmia cardíaca, disfunción contráctil y remodelación cardíaca. El vínculo estrecho entre el TNF- α , especies reactivas de oxígeno y el daño del ADN mitocondrial también desempeña un papel importante en la remodelación del miocardio y la insuficiencia cardíaca.

Se proponen tres mecanismos principales para el aturdimiento miocárdico: 1) generación de radicales de oxígeno, 2) sobrecarga de calcio y 3) desacoplamiento de la excitación-contracción secundaria a la liberación inadecuada de calcio por el retículo sarcoplásmico.

Los signos y síntomas característicos son dolor torácico con características de angina y disnea,

éstos son los de manifestación más frecuente. También se han descrito paro cardíaco, síncope y arritmias. En los pacientes que ya están en estado crítico con otras afecciones médicas, una pista para el diagnóstico es el empeoramiento clínico.

A falta de una sola prueba de diagnóstico, se cuenta con los criterios diagnósticos de la Clínica Mayo. Los criterios están diseñados para ser prácticamente aplicados en el momento de la admisión. La necesidad de seguimiento de formación de imágenes está implícita con el fin de demostrar que la disfunción ventricular es transitoria:

1. Hipocinesia transitoria, acinesia, discinesia o segmentos mediales del ventrículo izquierdo, con o sin la participación apical; anomalías de la pared regional en movimiento que se extienden más allá de una distribución vascular epicárdica única; un desencadenante estresante sucede a menudo, pero no siempre está presente.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de la ruptura de la placa.
3. Las nuevas alteraciones electrocardiográficas (ya sea la elevación del segmento ST, la inversión de la onda T o ambas) o una ligera elevación de la troponina cardíaca.
4. Ausencia de feocromocitoma y miocarditis.

Es necesario realizar angiografía coronaria temprana porque el principal diagnóstico diferencial es la enfermedad coronaria inestable. Si hay elevación del segmento ST en el electrocardiograma con síntomas sugerentes de isquemia miocárdica debe realizarse la evaluación inmediata con angiografía coronaria para excluir oclusión coronaria. La angiografía coronaria puede ser completamente normal, pero la enfermedad coronaria aguda no excluye el diagnóstico de

cardiomiopatía por estrés. De hecho, el infarto agudo de miocardio se considera un factor de estrés para la subsiguiente aparición de síndrome de takotsubo.

En la fase subaguda se observan los siguientes criterios electrocardiográficos: elevación inicial del ST, seguido de inversión transitoria de la onda T (1-3 días), recuperación de la onda T en algunos pacientes (días 2 a 6), seguida de una inversión gigante de la onda T asociada con prolongación del intervalo QT, que persistió por lo menos dos meses. También se ha demostrado onda T invertida profunda asociada con prolongación del intervalo QT, a menudo descritas como el electrocardiograma típico de miocardiopatía por estrés.

Se descubrió que prácticamente todos los pacientes con hemorragia subaracnoidea y pacientes neurocríticos tienen anomalías en el electrocardiograma que incluyen: cambios del segmento ST-T, prolongación del intervalo QT, aparición de ondas U patológicas y aparición de arritmias.

La cardiomiopatía por estrés se asocia con elevación de biomarcadores cardíacos que traducen necrosis. La descripción inicial realizada por Tsuchihashi informó elevación de la creatinina cinasa en 56% de los pacientes.

Otros estudios reportaron que la troponina cardíaca está elevada de manera universal debido a la mayor sensibilidad del biomarcador. El patrón de elevación de troponina difiere considerablemente del infarto de miocardio con elevación del segmento ST, con concentraciones de troponina T con elevaciones menores con media ~60 veces el límite superior de la normalidad (LSN, que se define como percentil 99) en contraposición a más de 400 veces el LSN para infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST agudo.



Se obtuvo la fracción de producto por expulsión de troponina (TEFP) calculando el producto a partir del pico de la concentración de troponina I y los obtenidos mediante ecocardiografía fracción de eyección. La fracción de producto por expulsión de troponina ≥ 250 tuvo sensibilidad de 95%, especificidad de 87% y precisión global de 91% para identificar infarto con elevación del segmento ST. El ProBNP es, por lo general, mayor en el síndrome de takotsubo que en infarto agudo con elevación del segmento ST. Es difícil establecer un valor de corte que diferencie miocardio aturcido secundario a un síndrome coronario agudo del síndrome neuro-cardíaco. Un estudio retrospectivo en hemorragia subaracnoidea reporta el valor de corte adecuado de concentraciones de troponina I en 2.8 ng/mL, mientras que la CK-MB no ayuda a diferenciar entre los dos tipos de lesión miocárdica. Las concentraciones más altas de troponina deberían hacer sospechar el verdadero infarto de miocardio y deben relacionarse con ecocardiografía.

Las alteraciones de la motilidad típicas de la miocardiopatía por estrés se demuestran en la ventriculografía izquierda. El esquema clásico es hipocinesia, acinesia o discinesia apical y de los segmentos medioventriculares que se extienden más allá de una sola distribución coronaria epicárdica.

La ecocardiografía transtorácica estándar proporciona información útil sobre la morfología del ventrículo izquierdo, así como la función sistólica y diastólica. Se permite la diferenciación de diferentes patrones morfológicos de ventrículo izquierdo de acuerdo con la localización de la anomalía de contractilidad. Un patrón circunferencial de la disfunción del miocardio del ventrículo izquierdo se caracteriza por alteraciones de la motilidad simétrica que afecta los segmentos medios de la anterior, inferior y paredes laterales. Debido a la evolu-

ción dinámica del síndrome, deben hacerse de manera sistemática exámenes ecocardiográficos seriados integrales.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y alteraciones de la contractilidad se encontraron en aproximadamente 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea.

Este síndrome se manifiesta en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de estrógenos, el cual se vincula con incremento y alteraciones del ritmo cardíaco y reducción de la función del ventrículo izquierdo.

Algunos informes en la bibliografía médica demuestran disfunción reversible del ventrículo izquierdo después de un esfuerzo repentino emocional.

En cuanto al tratamiento se ha demostrado que la administración de betabloqueadores disminuye el riesgo de recurrencia y es eficaz de manera profiláctica. En el accidente cerebrovascular agudo se ha reportado incremento de la actividad simpática. Algunos betabloqueadores, como carvedilol, generan un metabolito activo SB 211475 que se considera antihipertensivo-antioxidante, previniendo la oxidación de LDL, inhibiendo radicales de oxigenación-peroxidación lipídica de las membranas. El propranolol ha demostrado neuroprotección en la isquemia cerebral focal, disminuyendo el consumo de oxígeno con un efecto mínimo en el flujo sanguíneo cerebral, inhibe la agregación plaquetaria y la liberación de serotonina inducida por ADP, epinefrina, colágeno y trombina, asimismo, interfiere con la entrada de calcio mediante la reducción de canales operados por receptores y la abolición de la proteína cinasa dependiente de AMP cíclico mediada por fosforilación de la corriente de canales de calcio y reduce la fosfolipasa dependiente de calcio actividad A2 en las plaquetas.

La anticoagulación debe considerarse en el caso de disfunción sistólica severa para reducir el riesgo de tromboembolismo.

CONCLUSIONES

La miocardiopatía por estrés representa sólo 1 a 3% de todos los síndromes coronarios agudos y en mujeres posmenopáusicas sucede en 6 a 9%, por lo que es un padecimiento poco frecuente; su fisiopatología se caracteriza por síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, sustancias quimiotácticas y catecolaminas con incremento del calcio intracelular en la célula cardíaca ocasionando disfunción de la misma, así como estimulación del sistema simpático perpetuando el daño miocárdico, cursando con incremento de biomarcadores de lesión cardíaca, por lo que es importante contemplarlo dentro del abordaje médico inicial. Debe realizarse una angiografía coronaria para descartar síndrome coronario agudo porque se comporta como simuladora. Las complicaciones tardías son poco frecuentes y generalmente sobrevienen en la fase aguda de la enfermedad, el síndrome de takotsubo es reversible y tiene buen pronóstico; sin embargo, es esencial individualizar cada caso y tomar en cuenta las comorbilidades de cada paciente que pueden repercutir en el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Brooks J, Mendez T, Leyva A, Almeida J, et al. Síndrome de Tako-Tsubo. A propósito de un caso. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 2010;16(3):300-4.
- Rojas-Jiménez S, Lopera-Valle JS. Cardiomiopatía de Takotsubo, el gran imitador del infarto agudo del miocardio. *Rev CES Med* 2012;26(1):107-120.
- Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: A pooled analysis. *Congestive Heart Failure* 2011;17(3):127-132.
- Müehlschlegel S, Greer D. Neurogenic shock. *The American Board of Anesthesiology* 2008. Chapter 59:925-933.
- Mazzeo A, Micalizzi A, Mascia L, Scicolone A, Siracusano L. Brain-heart crosstalk: The many faces of stress-related cardiomyopathy syndromes in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2014;112(5):803-815.
- Sharkey S, Lesser J, Maron B. Takotsubo (Stress) cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:e460-e462.
- Kazakauskaitė E, Jankauskas A, Lapinskas T, Ordienė R, Ereminienė E. Takotsubo cardiomyopathy: The challenging diagnosis in clinical routine. *Medicina* 2014;50(1):1-7.
- Shimada RJ. Takotsubo cardiomyopathy secondary to intracranial hemorrhage. *Int J Emerg Med* 2014;7(33):1-6.
- Inoue T, Yanagawa Y, Omori K, Osaka H, et al. A case of thalamic hemorrhage with takotsubo cardiomyopathy. *Acute Med Surg* 2014;1(3): 176-180.
- Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;64(5):547-554.
- Mayor-Gómez S, Erro ME, Olaz-Preciado F, Ciriza-Esandi M, Gállego-Culleré J. Stroke and Takotsubo syndrome: a reciprocal relationship. *Rev Neurol*. 2012;55(8):475-8.
- Bersano A, Melchiorre P, Moschwitiz G, Tavarini F, et al. Tako-tsubo syndrome as a consequence and cause of stroke. *Funct Neurol* 2014;29(2):135-7.
- Rahimi AR, Katayama M, Mills J. Cerebral hemorrhage: precipitating event for a tako-tsubo-like cardiomyopathy? *Clin Cardiol* 2008;31(6):275-80.
- Andò G, Boretti I, Tripodi R. Stress cardiomyopathies beyond Takotsubo: does a common catecholaminergic pathophysiology fit all? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12(6):643-645.
- Scantlebur D, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78(9):2129-2139.
- Roshanzamir S, Showkathali R. Tako Tsubo cardiomyopathy. A short review. *Curr Cardiol Rev* 2013;9(3):191-196.
- Brunetti ND, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, et al. Drug treatment rates with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrences in takotsubo cardiomyopathy: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;214:340-342.
- Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T, Yoshitsugu T, Masaki Y. β -adrenoreceptor antagonists attenuate brain injury after transient focal ischemia in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;103(3):658-667.
- Koulouris S, Pastromas S, Sakellariou D, Kratimenos T, et al. Takotsubo cardiomyopathy: The "broken heart" syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:451-457.
- Citro R, Lyon A, Meimoun P, Omerovic E, et al. Standard and advanced echocardiography in Takotsubo (stress) cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:57-74.



Manuel Ramiro H.

Dolores Redondo

Todo esto te daré

Planeta. México 2016

Este libro recibió el Premio Planeta 2016. El Premio Planeta es el mejor dotado económicamente, cuando menos en español. El ganador recibe 600,000.00 euros y al segundo lugar, que ellos le llaman finalista, le premian con 150,000.00. Se otorga anualmente y se hace a una obra en específico, los autores presentan su escrito con un pseudónimo. Debo decir que este premio es mi favorito, precisamente porque se hace a una obra en específico, se presentan muchas obras. Seguramente una primera selección es realizada por varios lectores y al final un jurado, siempre muy bien configurado, hace la selección final. Algunos escándalos han surgido, uno muy destacado fue el que escenificaron Delibes y Cela y más recientemente la renuncia de Marsé al jurado; Cela y Marsé fueron en su momento ganadores del premio Planeta, las discusiones son siempre acerca de que el premio se otorga más con intereses de la editorial que por los méritos puramente literarios. Es indudable que el premio tiene finalmente intereses comerciales, lo hace difundiendo una obra, dos con la finalista y a través de una gran comercialización consigue tirajes muy grandes que seguramente retribuyen, más de una vez seguramente con creces, lo invertido. Todo lo que sea fomentar la lectura a mí me parece siempre bien. Las editoriales requieren salud económica y ésta se logra promoviendo lectores y vendiendo libros, sin ello quizá la literatura difícilmente existiría. La existencia de diferentes editoriales y de diferente tipo hace que la literatura pueda ser diversa.

Lo que ha logrado el Premio Planeta es dar a conocer autores hasta antes no tan conocidos, yo empecé a seguirlo en 1977, cuando la *Autobiografía de Federico Sánchez* de Jorge Semprún lo ganó, aunque Semprún ya era un famoso escritor, ésta fue su primera obra escrita en español y le abrió muchos espacios en la literatura escrita en castellano. Muchos casos han sucedido de manera similar, uno de los más recientes aconteció con Zepeda Patterson, nuestro paisano, quien siendo un magnífico escritor salió a la justificada fama al ganarlo en 2014. También es cierto que para el jurado no identificar a algunos autores cuando han presentado sus obras debe haber resultado muy difícil. *La hermandad de la buena suerte* de Fernando Savater sólo podía haber sido escrita por él. Lo mismo que *Lituma en los Andes* sólo podía haber sido escrita por Mario Vargas Llosa, lo que no quita en absoluto el mérito de las obras.

La obra de Dolores Redondo, *Todo esto te daré*, es una obra magnífica, una novela negra extraordinaria, que maneja el *suspense* magistralmente y nos lleva a un recorrido amplio por diferentes espacios, tiempos y temas. Los amantes de este tipo de obras la disfrutarán plenamente. Una vez que leí *Todo esto te daré*, leí la *Trilogía del Baztán* y llegué a la conclusión que sólo ella podía haber escrito la obra premiada, aunque hay que decir que es una obra mucho más cuidada, mejor terminada y que cierra los círculos más exitosamente.

Muchas veces me he recriminado por qué mi premio favorito no es el Nobel y no había podido contestármelo hasta que ahora se lo otorgaron a Bob Dylan.

Manuel Ramiro H.

Fernando Aramburu

Patria

Tusquets. Barcelona 2017

Durante muchos meses traté de conseguir el libro *Patria* de Fernando Aramburu, muchas de las crónicas que aparecían en diversos suplementos literarios eran muy halagadoras y estimulantes, el libro apareció en septiembre de 2016, yo lo pude leer hasta enero de este año, cuando un queridísimo amigo me lo trajo de Barcelona, es la 10ª edición, ahora cursa la 15ª edición, habiéndose publicado ya varios cientos de miles de ejemplares. Aramburu es un escritor español, vasco, avecindado en Alemania desde hace ya varios años, no sabemos bien si por razones puramente profesionales o como parte de un retiro, de un exilio que le permite observar más claramente los sucesos, ha escrito ya varias obras con temas similares.

Patria es una obra extraordinaria que relata y analiza un episodio de ETA, la banda terrorista, española, vasca que lleva muchos años asolando a la sociedad española y que en los últimos meses ha prometido desarmarse y desintegrarse. El periodo relatado corresponde a una época de plena actividad de ETA, narra de manera magistral la vida en un pueblo de la provincia vasca y cómo se encuentra dividido entre ambos bandos, todo en un espacio tan pequeño, tan íntimo, tan estrecho que se encuentra plenamente interrelacionado. Como el dolor, los daños suceden en todos; con diferente magnitud y diferentes características pero todos los miembros de la sociedad resultan afectados casi siempre de manera irremisible.

La obra tiene dos características plenas: una es que está escrita de manera extraordinaria, exquisita, consiguiendo que el lector se devore el libro hasta terminarlo, y dos, logra a través de la realidad y seguramente la ficción un gran ejemplo de microhistoria o de intrahistoria, coadyuvando al conocimiento de un fenómeno tan complejo como el de ETA, analizando de manera estricta a los personajes de víctimas y victimarios. Fina diferencia entre un relato que busca malos y buenos, culpables e inocentes, víctimas y terroristas y un análisis de las situaciones y personajes que consigue una obra extraordinaria, sin estridencias ni más violencia que la que propiamente existe en las situaciones examinadas.

A mí, que no soy para nada un experto ni siquiera un estudioso, la diferencia entre intrahistoria y microhistoria no me queda muy clara, pareciendo que se refiere a que la primera analiza a los personajes actores menores de la historia y la segunda, hechos menores de la propia historia y en ambos casos de los que poco se ocupan los tratados de historia. Aramburu en *Patria* consigue eso de manera eficaz, clara y brillante.

Al leerlo me acordé de un libro leído hace años: *De los Altos* de Guillermo Chao Ebergengyi (1991), en el que, cuando menos a mí me lo parece, hace un análisis extraordinario de los participantes de la Cristiada y su entorno, consiguiendo también un estudio intra o microhistórico o ambos de un episodio del final de la Revolución Mexicana, muy poco conocido, cuyas repercusiones no conocemos, y que aunque existen verdaderos tratados como el de Jean Meyer, poco trascienden para el conocimiento general. Desafortunadamente la obra de



Guillermo Chao tuvo mala crítica y sólo alcanzó una edición y ahora no se consigue. Chao tiene varias otras obras que vale la pena leer, creo que la más reciente, *La Maleta Mexicana* (2015), es mejor relato de este episodio de las fotos sobre la Guerra Civil Española de Capa

y que después de un largo periplo vinieron a terminar en México.

Patria tuvo al principio críticas negativas, pero pronto fueron acalladas por el éxito de público que rápidamente tuvo.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

2do. Congreso Internacional para la **acreditación** en el **sector salud**

24 y 25 de agosto 2017



**Dirigido a: Laboratorios Clínicos, Bancos de Sangre,
Bancos de Células Troncales Hematopoyéticas y
Radiología e Imagen**

**Sede: World Trade Center
Ciudad de México**

Mayores informes: Gabriela Rea
gabriela.rea@ema.org.mx
Tel. (01 55) 9148 4309

Mitzi Mota Quijano
mitzi.mota@ema.org.mx
Tel. (01 55) 9148 4317

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las descripciones 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 enviarlas en archivos adjuntos.
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, editoriales, 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 tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se 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 "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

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 cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Thioctacid® 600 HR está indicado para el tratamiento etiotópico 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, α -cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido α -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 α -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. FARMACOCINÉTICA 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 endoneuronal 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 μ 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 μ 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**

Thioctacid® 600 HR
Acido tióctico



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 de 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⁽²⁾, 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 (alfa-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 Koin
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



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:
Rifaximina 200 mg
Excipiente c.b.p. 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Arfla está indicado en las enfermedades o alteraciones del aparato gastrointestinal causadas por bacterias sensibles como: enterocolitis bacterianas, síndrome de intestino irritable por sobre población bacteriana, diarrea del viajero en adultos y niños mayores de 12 años, diverticulitis aguda, así como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y en la terapia coadyuvante en la encefalopatía hepática.

CONTRINDICACIONES

Hipersensibilidad a la rifaximina, a otras rifamicinas o a alguno de los componentes de la fórmula, obstrucción intestinal y lesiones ulcerativas graves intestinales.

PRECAUCIONES GENERALES

Durante tratamientos prolongados a dosis elevadas, o en caso de lesión intestinal, podría producirse una ligera absorción del producto (aunque en general menos del 1%) y al eliminarse dar lugar a una coloración roja de la orina, hecho que carece de relevancia clínica.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Aunque no se ha evidenciado su acción teratogénica, se recomienda la administración del producto durante el embarazo con precaución y bajo control médico. Lo que numerosos fármacos se excretan por esta vía, la rifaximina deberá administrarse con precaución durante la lactancia.

La rifaximina está considerada como de categoría C. Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluídos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Durante estudios clínicos o de farmacología clínica, los efectos de **Arfla** han sido comparados con placebo y otros antibióticos. Muchas de las reacciones adversas enumeradas (en particular las relacionadas con el aparato gastrointestinal) pueden ser atribuidas a la enfermedad de base tratada ya que, durante los estudios clínicos, se han producido con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas, consideradas al menos, posiblemente relacionadas con rifaximina, han sido clasificadas por sistema de órganos y por frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 10\%$), Frecuentes ($\geq 1\%$ a $<10\%$), Poco frecuentes ($\geq 0.1\%$ a $<1\%$), Raras ($\geq 0.01\%$ a $<0.1\%$), Muy raras, incluyendo casos aislados ($<0.01\%$).

Miembros e instituciones	Rico frecuente	Condición
Sistema del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Pelvicarismo
Sistema hepatobiliar	Poco frecuente	Incremento de la separación aminotransferas
Sistema general y disminuido en el lugar de administración	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Astenia, eructos, dolor, dolor torácico, meteorismo en el pecho, edema periférico, eritema que semeja el de la angina
Sistema vascular	Poco frecuente	Sedoso
Sistema de metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Anorexia
Sistema músculo esquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor dorsal, debilidad muscular, migraña, espasmos musculares.
Sistema de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Rash, rash macular, rash fijo, fotosensibilidad
Sistema renal y urinario	Poco frecuente	Gleucosuria, poliuria, polidipsia
Sistema gastroenterohepático	Frecuente	Estreñimiento, diarrea abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia de evacuación, vómitos.
	Poco frecuente	Avicilia, digestión deprimida de la metilglucosidasa, diarrea abdominal superior, rectorragia, heces mucosas, heces duras, sequedad labial
Sistema respiratorio, torácico y garganta, dolor en faringe y laringe	Poco frecuente	Danes, congestión nasal, sequedad mediastinal
Sistema del oído y del labirinto	Poco frecuente	Vértigo
Sistema ocular	Poco frecuente	Diplopía
Sistema del sistema nervioso	Frecuente	Flaca, cefaléa
	Poco frecuente	Diquesia, hipotesia, migraña
Sistema de la sangre y del sistema límbico	Poco frecuente	Linfocitos, monocitos, neutrófilos
Sistema cardíaco	Poco frecuente	Hipertensión
Exploraciones complementarias en sangre en la orina	Poco frecuente	Aumento de la presión sanguínea
Sistema psiquiátrico	Poco frecuente	Insomnio, sueños anormales

Experiencia post-comercialización: han sido reportadas muy raramente: diarrea, dolor abdominal, ardor esofágico, náuseas, edema periférico, edema en cara, edema en laringe, neutropenia, síncope, hipersensibilidad, agitación, vómitos, edema angioneurótico, púrpura, prurito generalizado, prurito genital, eritema, eritema palmilar, dermatitis alérgica exantemática, rash, rash entomoiótico, rash morbiliforme, urticaria local o generalizada.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Dado que **Arfla** se absorbe en un porcentaje inferior al 1% en el tracto gastrointestinal, puede descartarse cualquier tipo de interacción farmacológica o nivel sistémico.

Estudios clínicos de interacción farmacocinética de **Arfla** con fármacos metabolizados por isoenzimas del grupo del citocromo P450 han demostrado que rifaximina no altera el comportamiento farmacocinético de miconazol o de un anticonceptivo oral que contiene etinodiol y norgestrelato. Por tanto, se observa que no se producen interacciones clínicas con los fármacos metabolizados por estos isoenzimas.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Hasta el momento y de acuerdo a los datos de estudios no clínicos, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Arfla se administra por vía oral.

La dosis recomendada es de 200 mg (una tableta) cada 8 horas, hasta la remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada hasta 400 mg (2 tabletas) en adultos cada 8 horas, en aquellos casos que, por su complicación, pudieran requerir un incremento de dosis y siempre bajo supervisión médica. Se recomienda no sobrepasar 7 días de tratamiento.

En pacientes pediátricos, la seguridad y eficacia de **Arfla** no ha sido establecida en niños menores de 12 años de edad.

LAS MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Hasta el momento y debido a las características del producto no se han reportado sobredosis o ingestas accidentales, sin embargo si se presentara se recomienda tratamiento sintomático.

PRESENTACIÓN

Caja con 28 tabletas de 200 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se debe al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

No se administra a niños menores de 12 años. Antibiótico.

El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Reporte las reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gub.mx

HECHO EN MÉXICO POR:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.

Carrilero a San Luis Rey No. 221

Ex Hacienda Santa Rita CP 38137

Celaya, Guanajuato, México.

Registro No. 300R2016 IV SSA

REFERENCIAS:

1. Loyer P, Andersen V. Rifaximin, and a minimally absorbed oral antibiotic, for the treatment of travelers' diarrhea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.2010; 165 — 164

2. Alonso Sacos M M y cols. Diarrea del viajero. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Vol. 9, suplemento 1. 2006; 127 — 138

3. Gobierno M. France J. Revisión rifaximina. *Revista Española de Quimioterapia*. Vol. 17, Núm. 2. Junio, 2004. 161 — 163.

No. de Entrada: 173300202C2341

Flucogrel®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene:

Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel

Excipiente cbp 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Flucogrel® está indicado en el manejo de Infarto del miocardio (IM) y evento vascular cerebral isquémico (EVC) recientes, enfermedad arterial periférica, prevención de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico, Síndrome coronario agudo, reducción de eventos aterotrombóticos, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), Síndrome coronario agudo (angina inestable o IM sin elevación del segmento ST), con o sin revascularización cardiaca (cirugía, angioplastia, con o sin aplicación de STENT para endoprótesis coronaria). Colocación de endoprótesis coronaria (STENT): Flucogrel® como terapia adyuvante en la prevención de trombosis subagudas posteriores a la colocación de STENT, en combinación con ácido acetilsalicílico. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, Flucogrel® ha demostrado reducir la tasa de mortalidad de todas las causas y la ocurrencia del punto final combinado de muerte, re-infarto o evento vascular cerebral isquémico. Este beneficio no se conoce que suceda en pacientes que reciben angioplastia primaria.

CONTRAINDICACIONES: Flucogrel® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Clopidogrel o a los componentes de la fórmula, pacientes con sangrado patológico activo, úlcera péptica y hemorragia intracraneal.

PRECAUCIONES GENERALES: Al igual que otros agentes antiplaquetarios existe el riesgo de sangrado y efectos hematológicos indeseables, Flucogrel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado, como aquellos bajo tratamiento con AINES, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa, o trombolíticos. Pacientes con insuficiencia renal severa, enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar diátesis hemorrágica. En pacientes que se van a someter a cirugía y no se desea el efecto antiagregante se deberá suspender el tratamiento con Clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardíacos invasivos o cirugía. Se debe advertir al paciente que bajo el tratamiento con Flucogrel® cualquier sangrado puede tener mayor duración.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: De acuerdo al riesgo-beneficio su uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La seguridad de Clopidogrel ha sido evaluada en más de 42,000 pacientes, incluyendo más de 9,000 pacientes tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios fueron: Trastornos hemorrágicos: hemorragia gastrointestinal, púrpura / equimosis / hematoma y epistaxis, hematuria, hemorragia ocular (principalmente conjuntival), hemorragia intracraneal, neutropenia grave anemia aplásica y trombocitopenia grave otros con una incidencia _ 0.1%. Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia. aumento del tiempo de sangrado y disminución de plaquetas. náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal, erupciones cutáneas y prurito, leucopenia, disminución de neutrófilos y eosinofilia. Raros: vértigo. Frecuentes: diarrea, dolor abdominal y dispepsia. Sangrado: Se ha informado sobre algunos casos con desenlace fatal (especialmente, hemorragia intracraneal, gastrointestinal y retroperitoneal); se han informado sobre algunos casos graves de sangrado cutáneo (púrpura), sangrado musculoesquelético (hemartrosis, hematoma), sangrado ocular (conjuntival, ocular, retiniano), epistaxis, sangrado por el tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), hematuria y hemorragia de herida quirúrgica, asimismo se han agregado casos graves de hemorragia en pacientes que tomaban concomitantemente Clopidogrel y ácido acetilsalicílico o Clopidogrel, ASA y heparina. Se ha informado espontáneamente: Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), trombocitopenia grave, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica/pancitopenia, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero, confusión, alucinaciones, trastornos del gusto, vasculitis, hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: Muy raras: broncospasmo, neumonía intersticial, colitis, pancreatitis, estomatitis, hepatitis, insuficiencia hepática aguda, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), rash eritematoso o maculopapular, urticaria, eccema y liquen plano, artralgias, artritis, mialgia, glomerulonefritis, fiebre.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: No se recomienda la administración concomitante con warfarina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico (AAS) u otros AINES, heparina, trombolíticos ya que puede haber un incremento del riesgo del sangrado.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Hasta el momento no se han reportado efectos carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral, con o sin alimentos. Dosis general: 75 mg cada 24 horas. Dosis de carga: 300 mg el primer día continuar con 75 mg cada 24 horas por 12 meses. Prevención de eventos trombóticos subagudos posteriores a la colocación de STENT coronario: 75 mg al día en combinación con ácido acetilsalicílico. Prevención de eventos vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, como angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST: Dosis de carga el primer día continuar con 75 mg cada 24 horas adicionar ácido acetilsalicílico 75-325 mg al día. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: 75 mg cada 24 horas con o sin una dosis de carga inicial en combinación con AAS, y con o sin trombolíticos. No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas menores del 18 años.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: La sobredosis puede producir prolongación del tiempo de sangrado y complicaciones de sangrado. No se ha encontrado antidoto específico, la transfusión de plaquetas puede revertir el efecto de Clopidogrel.

PRESENTACIONES: Flucogrel® se presenta en caja con 14 tabletas, de 75 mg en envase de burbuja.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco.

HECHO EN MÉXICO POR: LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221 Celaya, Gto. C.P. 38137

Reg. No. 316M2011 SSA IV

No. de entrada: 123300202C0204

ALTIA®

Senosiaín®

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicosido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicosido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampulla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicosido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbocática, lumbosartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cefalalgias, migrañas, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicosido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicosido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicosido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicosido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicosido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicosido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acroiforme; • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Colocación rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolito más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiocolchicosido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicosido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicosido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicosido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolla en el frasco ampulla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampulla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampulla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cláticas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosisación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosisación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosisación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampulla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampulla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

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

Núm. de entrada: 143300202C2148



sanfer®



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM®

Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente ctp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexate (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINES pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrototoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 o 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ©MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile - 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimmán, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

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

sanfer®

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable . INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo cbp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivascular. **NOTA.** VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

La tabla siguiente deberá servir de guía para orientar la dosificación.

Peso	Solución Inyectable. Intramuscular. Inyección profunda
12 a 24 kg	1/4 a 1/2 ml (5-10 mg)
24 a 36 kg	1/2 a 3/4 ml (10-15 mg)
36 kg o más	3/4 a 1 ml (15-20 mg)

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollitas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. Para: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido en México por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500. Naucalpan de Juárez, México.

VONTROL® Difenidol Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a 25 mg. de difenidol. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede oscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Vía de administración:** Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Gimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takeda N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17(9):589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in a healthy female mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005; 38:746-750.
3. Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vértigo* 1965; 234-237.

Núm de entrada 133300202C0772

sanfer®

Lunarium

Bromuro de pinaverio / Dimeticona.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Cápsulas.

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Bromuro de pinaverio micronizado..... 100 mg

Simeticona equivalente a..... 300 mg

de dimeticona

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Primer bromuro de pinaverio micronizado combinado con dimeticona indicado en el tratamiento integral del síndrome del intestino irritable (SII) por su triple mecanismo de acción: antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento. El tamaño de sus partículas (10-20 µm) permite una mejor permeación de las capas musculares del intestino. La combinación mejora el control de la hipersensibilidad intestinal como los trastornos motores del SII. Indicado en el síndrome de intestino irritable (colitis) en cualquiera de sus subtipos de acuerdo a los criterios de Roma III (estreñimiento predominante, diarrea predominante, mixto y no clasificable), colitis nerviosa. Indicado también en las disfunciones intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales que cursan con flatulencia, dolor y distensión abdominal postprandial. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES** Ninguna. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** Tanto el bromuro de pinaverio como la dimeticona son principios activos de acción tóxica pobremente absorbidos a la circulación sistémica. Hasta el momento son escasos los datos disponibles sobre el uso de esta combinación durante el embarazo y lactancia. Queda bajo la responsabilidad del médico su prescripción. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias. Sin embargo, en algunas personas sensibles puede presentarse prurito, rash y náusea. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de dimeticona. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio ni la dimeticona. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** No se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad tanto para bromuro de pinaverio como para dimeticona. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Oral. Una cápsula tres veces al día durante la fase aguda. Una cápsula dos veces al día durante la fase de mantenimiento. Es recomendable que las cápsulas se tomen con un vaso de agua 10 a 15 minutos antes de los alimentos. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** No se han obtenido datos de toxicidad para bromuro de pinaverio ni para dimeticona en estudios toxicológicos. **PRESENTACIONES** Caja con 14, 28, 42 ó 56 cápsulas. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Contiene colorante Azul No.1 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO** Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 425M2014 SSA IV IPP. No. 143300404M0081 © Marca registrada
 Aviso No. 153300202C2849 SSA.

1 Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. Rev Gastroenterol Mex 2010; 75(1):42-66.

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, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Tópica. 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 sobredosificación tóxica 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. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO** Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023A10162. ® 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 Ter* 1988; Vol. LXVIII(11).

Aviso de Publicidad No.

173300202C0779

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica..... 100 mg
Excipiente cbp..... 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

Epilepsia gran mal, epilepsia focal, motora o sensorial, epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con padecimientos coronarios graves, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso y linfoma.

PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con FENIDANTOIN S® nunca debe suprimirse bruscamente si no en forma paulatina. La interrupción brusca de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un *status epilepticus*. Toda reducción, interrupción o sustitución de la droga debe hacerse reduciendo la dosis gradualmente.

FENIDANTOIN S® deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el metabolismo del principio activo puede estar disminuido por ambos fármacos. No está indicado para el tratamiento del petit mal.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

El empleo de este medicamento durante el embarazo deberá hacerse valorando los beneficios contra los posibles riesgos, ya que ha sido reportada ampliamente su

relación con efectos congénitos del tubo neural de gravedad variable. No se use durante la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede presentarse hiperplasia gingival con la terapia a largo plazo, reacciones alérgicas cutáneas, nistagmo, diplopía, ataxia, vértigo, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea; así como náuseas, gastralgia, anorexia, vómito y estreñimiento, también se han reportado erupciones, dermatitis eritematosa e hirsutismo.

Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. Aunque raros, exigen el raro de esta última.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la fenitoína puede verse alterado por el empleo simultáneo de barbitúricos, que pueden aumentar su velocidad de metabolización. Los anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, fenilbutazona, isoniazida y sulfafenazol pueden aumentar las concentraciones séricas de la droga por inducir un bajo metabolismo.

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen algunos reportes que sugieren una relación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes y una frecuencia más alta de alteraciones congénitas en niños cuyas madres los recibieron durante el embarazo.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Estos fenómenos se soportan generalmente con un reajuste de la dosis.

La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobredosis de fenitoína. Nistagmo, ataxia, diplopía, vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares son comunes.

También hay visión borrosa, midriasis, oftalmoplejia y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, incoherencia, somnolencia y alucinaciones. En algunos pacientes se presentan neuropatías periféricas.

Se recomienda asistencia respiratoria y circulatoria y medidas de soporte; en casos de sobredosis agudas se puede considerar el uso de otros fármacos depresores del SNC, inclusive el alcohol.

PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

® Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006



BIBLIOGRAFÍA:

¹ Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoína para la epilepsia. (Revisión Cochrane traducida). 2008 (2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

² Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF.

³ Flórez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. Farmacología humana; Cap.29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. 5ª ed. Masson 2008; 489-511