

**EDITORIAL**

- 829 **¿Cómo se construye el razonamiento clínico?**
J Enrique Cruz-Aranda

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 833 **Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica**
José Carlos Herrera-García, Rocío Galindo-Solano, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa-Arellano
- 840 **El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico**
Andrés Raya-Farías, Jaime Carranza-Madrugal, Yolanda Campos-Pérez, Christian Cortés-Rojo, Tania Alina Sánchez-Pérez
- 848 **Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia**
Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Oscar A Prado-Hernández, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 855 **Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial**
Sergio Naun Cantillano-Rodríguez, Evelyn Chávez, Rosa Meza, Allan Ochoa
- 864 **Control y evaluación de la microalbuminuria en una población del estado de Nayarit, México. Estudio realizado mediante la automedición a préstamo de la presión arterial**
Manuel Delgado-Mejía, Claudia Delgado-Astorga, Tomás Avalos-Ruvalcaba, Patricia Paredes-Casillas, Edgar González-González
- 874 **Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna**
Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria, Jesús Adrián Maldonado-Mancillas, Pedro Luis Mendoza-Múzquiz, Leopoldo Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 881 **Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?**
Miguel Ángel Nares-Torices, Armando González-Martínez, Francisco Agustín Martínez-Ayuso, Manuel Orlando Morales-Fernández
- 896 **Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias**
Daniel Rebolledo-García, Sergio Contreras, Diana Laura Granados-Moreno
- 910 **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular**
Diego Sarre-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 924 **Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)**
Mario Ramón García-Arias, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Nadia del Carmen González-Fernández, Perla Marlene Guzmán-Ramírez, Abish Ángeles-Acuña, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Juan Carlos Hintze-de León, Aldo Hernán Marin-Reyes, Eliu Alejandro Cedillo-Rivera
- 933 **Enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, un evento de importancia clínica**
Dayana Andrea Quintero-Moreno

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 946 **Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica?**
Alejandra Alarcón-Sotelo, Pedro Gómez-Romero, Sonia De Regules-Silva, María José Pardini-Llago, Federico L Rodríguez-Weber, Enrique J Díaz-Greene
- 959 **Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)**
Guillermo Murillo-Godínez
- 971 **La investigación no sólo es para los investigadores**
Jorge Osada, Luis Aguilar

CASOS CLÍNICOS

- 973 **Estrongiloidiasis diseminada en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**
Alexis Francisco Rivas-Godoy, Allan Iván Izaguirre-González, Elvia Fabiola Maradiaga-Reyes, Efraín Bu-Figueroa, Jorge Alberto García-Aguilar
- 978 **El raro caso de una joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica grave y atrofia cerebral**
César Enrique Garnica-Camacho, Brenda Raquel Rodríguez-Rodríguez, Carlos Abraham Silva-Godínez, Luis Alberto Acosta-Romo, Alejandro Peña
- 985 **Úlcera crónica por *Mycobacterium chelonae*: informe de dos casos y claves para el diagnóstico de micobacteriosis cutáneas**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Diana Elizabeth Medina-Castillo, José Ángel Pérez-López, Omar Gabriel Torres-Valencia, Roberto Arenas-Guzmán, Fabiola Mendoza-Damián
- 994 **Empiema por toxoplasmosis**
Carlos Denis-García, Carlos Ramón López-Brito, Oscar Flores-Barrientos, Julio Cesar Robledo-Pascual, Víctor García-Pérez
- 1000 **Mielofibrosis primaria manifestada como fiebre de origen desconocido**
Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Leslie Moranchel-García, Brenda Griselda Rodríguez-Corchado, Alejandro Deras-Quiñones

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 1007 **La noche interminable. Tlatelolco 2/10/68**
Manuel Ramiro H
- 1008 **El 68. Los estudiantes, el presidente y la CIA**
Manuel Ramiro H
- 1008 **Adiós al 68**
Manuel Ramiro H

RovartalNF[®]

Rosuvastatina

EL NIVEL
IDEAL



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

Referencias: 1. Jones P.H., Diamond M.H., Saw J.A., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR[®] Trial). The American Journal of Cardiology 2003; 92: 152-160 2. Colicchio F., Sarin/APAL C., Gandhi S.K. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archimedes-simulated clinical trials. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015; 7: 555-565. 3. Rahsian A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk, Real-World Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids 2014; 1-5. 4. Barakat L., Juyoussi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. ISRN Pharmacology 2013; 1-7. 5. Diastole J. Rosuvastatin the most potent statin yet. Hearwire from Medscape. 2009; 1-2. 6. Yehon C., Chengong J., Meilin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol 2014; 42(11): 310-315. 7. Ogawa H., Matsui K., Saito Y., et al. Differences between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal 2014; 78: 2512-2515. 8. Scott L.J., Curran M.P., Figgitt D.P. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Ans J Cardiovasc Drugs 2004; 4 (2): 117-140. 9. Adams S., Seifon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published 2014; 11: 1-260. 10. Ullu M.U., Aygün N., Altınkaya B. B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. Atherosclerosis 2015; 229: 439-443. 11. Fox K.M., Gandhi S.K., Orsfield R.L., et al. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-world Clinical Practice Setting. The American journal of managed care 2007; 13(10): S270-S275. 12. Precio Máximo al Público Junio'16.

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2018-2019

Presidente

Jorge Alberto Rodríguez García

Vicepresidente

Roberto López Espinosa

Primer Secretario (Secretaría General)

Eva María Perusquía Frías

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Rosalía García Peña

Tesorero

Carlos Reyes Zavala

Primer Vocal (Comunicación Social)

Julio César Dávila Valero

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Javier Pedraza Chávez

Primer Secretario Suplente

Virginia Hipólita Sánchez Hernández

Protesorero

Ángel González Romero

Segundo Secretario Suplente

Edith Flores Hernández

Primer Vocal Suplente

Alfredo Torres Vilorio

Segundo Vocal Suplente

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kerszenovich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

6

Volumen 34
noviembre-diciembre, 2018

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto 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

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

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

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

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

Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

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

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

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



Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

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





CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 829 **¿Cómo se construye el razonamiento clínico?**
J Enrique Cruz-Aranda

EDITORIAL

- 829 **How is clinical reasoning constructed?**
J Enrique Cruz-Aranda

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 833 **Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica**
José Carlos Herrera-García, Rocío Galindo-Solano, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa-Arellano
- 840 **El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico**
Andrés Raya-Farías, Jaime Carranza-Madrigal, Yolanda Campos-Pérez, Christian Cortés-Rojo, Tania Alina Sánchez-Pérez
- 848 **Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia**
Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Oscar A Prado-Hernández, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 855 **Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial**
Sergio Naun Cantillano-Rodríguez, Evelyn Chávez, Rosa Meza, Allan Ochoa
- 864 **Control y evaluación de la microalbuminuria en una población del estado de Nayarit, México. Estudio realizado mediante la automedición a préstamo de la presión arterial**
Manuel Delgado-Mejía, Claudia Delgado-Astorga, Tomás Ávalos-Ruvalcaba, Patricia Paredes-Casillas, Edgar González-González
- 874 **Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna**
Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria, Jesús Adrián Maldonado-Mancillas, Pedro Luis Mendoza-Múzquiz, Leopoldo Sánchez

ORIGINAL ARTICLES

- 833 **Administration of omalizumab in Mexican patients diagnosed with moderate-severe non-atopic asthma**
José Carlos Herrera-García, Rocío Galindo-Solano, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa-Arellano
- 840 **Avocado inhibits oxidative stress and endothelial dysfunction induced by the intake of a hamburger in patients with metabolic syndrome**
Andrés Raya-Farías, Jaime Carranza-Madrigal, Yolanda Campos-Pérez, Christian Cortés-Rojo, Tania Alina Sánchez-Pérez
- 848 **Comorbidity in patients older than 65 years with dementia**
Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Oscar A Prado-Hernández, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez
- 855 **Ambulatory blood pressure monitoring in diabetic patients with or without high blood pressure**
Sergio Naun Cantillano-Rodríguez, Evelyn Chávez, Rosa Meza, Allan Ochoa
- 864 **Control and evaluation of microalbuminuria in a population of the state of Nayarit, Mexico. Study conducted by self-measurement on loan of blood pressure**
Manuel Delgado-Mejía, Claudia Delgado-Astorga, Tomás Ávalos-Ruvalcaba, Patricia Paredes-Casillas, Edgar González-González
- 874 **Incidence of cerebrovascular disease in an Internal Medicine service**
Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria, Jesús Adrián Maldonado-Mancillas, Pedro Luis Mendoza-Múzquiz, Leopoldo Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 881 **Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?**
Miguel Ángel Nares-Torices, Armando González-Martínez, Francisco Agustín Martínez-Ayuso, Manuel Orlando Morales-Fernández
- 896 **Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias**
Daniel Rebolledo-García, Sergio Contreras, Diana Laura Granados-Moreno

REVIEW ARTICLES

- 881 **Hypoglycemia: Time is brain. What are we doing wrong?**
Miguel Ángel Nares-Torices, Armando González-Martínez, Francisco Agustín Martínez-Ayuso, Manuel Orlando Morales-Fernández
- 896 **Diagnostic approach of unknown primary tumor: fever of obscure origin of neoplasms**
Daniel Rebolledo-García, Sergio Contreras, Diana Laura Granados-Moreno



- 910 Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular**
Diego Sarre-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 924 Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)**
Mario Ramón García-Arias, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Nadia del Carmen González-Fernández, Perla Marlene Guzmán-Ramírez, Abish Ángeles-Acuña, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Juan Carlos Hintze-de León, Aldo Hernán Marín-Reyes, Eliu Alejandro Cedillo-Rivera
- 933 Enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, un evento de importancia clínica**
Dayana Andrea Quintero-Moreno

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 946 Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica?**
Alejandra Alarcón-Sotelo, Pedro Gómez-Romero, Sonia De Regules-Silva, María José Pardinás-Llargo, Federico L. Rodríguez-Weber, Enrique J. Díaz-Greene
- 959 Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)**
Guillermo Murillo-Godínez
- 971 La investigación no sólo es para los investigadores**
Jorge Osada, Luis Aguilar

CASOS CLÍNICOS

- 973 Estrongiloidiasis diseminada en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**
Alexis Francisco Rivas-Godoy, Allan Iván Izaguirre-González, Elvia Fabiola Maradiaga-Reyes, Efraín Bu-Figueroa, Jorge Alberto García-Aguilar
- 978 El raro caso de una joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica grave y atrofia cerebral**
César Enrique Garnica-Camacho, Brenda Raquel Rodríguez-Rodríguez, Carlos Abraham Silva-Godínez, Luis Alberto Acosta-Romo, Alejandro Peña
- 985 Úlcera crónica por *Mycobacterium chelonae*: informe de dos casos y claves para el diagnóstico de micobacteriosis cutáneas**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Diana Elizabeth Medina-Castillo, José Ángel Pérez-López, Omar Gabriel Torres-Valencia, Roberto Arenas-Guzmán, Fabiola Mendoza-Damián
- 994 Empiema por toxoplasmosis**
Carlos Denis-García, Carlos Ramón López-Brito, Oscar Flores-Barrientos, Julio Cesar Robledo-Pascual, Víctor García-Pérez
- 1000 Mielofibrosis primaria manifestada como fiebre de origen desconocido**
Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Leslie Moranchel-García, Brenda Grisel Rodríguez-Corchado, Alejandro Deras-Quñones

EL RINCÓN DEL INTERNISTA

- 1007 La noche interminable. Tlatelolco 2/10/68**
Manuel Ramiro H
- 1008 El 68. Los estudiantes, el presidente y la CIA**
Manuel Ramiro H
- 1008 Adiós al 68**
Manuel Ramiro H

- 910 Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age**
Diego Sarre-Álvarez, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene
- 924 Cardiometabolic effect of inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2)**
Mario Ramón García-Arias, Teresa Ivonne Gonzaga-López, Nadia del Carmen González-Fernández, Perla Marlene Guzmán-Ramírez, Abish Ángeles-Acuña, Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino, Juan Carlos Hintze-de León, Aldo Hernán Marín-Reyes, Eliu Alejandro Cedillo-Rivera
- 933 Ischemic stroke in patients with human immunodeficiency virus, an event of clinical importance**
Dayana Andrea Quintero-Moreno

OPINION ARTICLES

- 946 Up-to-date in the long-term pharmacological treatment of obesity. A therapeutic option?**
Alejandra Alarcón-Sotelo, Pedro Gómez-Romero, Sonia De Regules-Silva, María José Pardinás-Llargo, Federico L. Rodríguez-Weber, Enrique J. Díaz-Greene
- 959 Chagas disease (American trypanosomiasis)**
Guillermo Murillo-Godínez
- 971 Research is not just for researchers**
Jorge Osada, Luis Aguilar

CLINICAL CASES

- 973 Strongyloidiasis disseminated in a patient with human immunodeficiency virus (HIV) infection**
Alexis Francisco Rivas-Godoy, Allan Iván Izaguirre-González, Elvia Fabiola Maradiaga-Reyes, Efraín Bu-Figueroa, Jorge Alberto García-Aguilar
- 978 The rare case of a young girl with ulcerative colitis and cerebral atrophy**
César Enrique Garnica-Camacho, Brenda Raquel Rodríguez-Rodríguez, Carlos Abraham Silva-Godínez, Luis Alberto Acosta-Romo, Alejandro Peña
- 985 Chronic ulcer by *Mycobacterium chelonae*: a report of two cases and keys for the diagnosis of cutaneous mycobacteriosis**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Diana Elizabeth Medina-Castillo, José Ángel Pérez-López, Omar Gabriel Torres-Valencia, Roberto Arenas-Guzmán, Fabiola Mendoza-Damián
- 994 Empyema due to toxoplasmosis**
Carlos Denis-García, Carlos Ramón López-Brito, Oscar Flores-Barrientos, Julio Cesar Robledo-Pascual, Víctor García-Pérez
- 1000 Primary myelofibrosis manifested as fever of unknown origin**
Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Leslie Moranchel-García, Brenda Grisel Rodríguez-Corchado, Alejandro Deras-Quñones

THE INTERNIST'S CORNER

- 1007 La noche interminable. Tlatelolco 2/10/68**
Manuel Ramiro H
- 1008 El 68. Los estudiantes, el presidente y la CIA**
Manuel Ramiro H
- 1008 Adiós al 68**
Manuel Ramiro H

Potencia

ANTIHIPERTENSIVA¹



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.



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

NP4: MX1705647551
No. Aviso SSA: 173300202C3556

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

EXFORGE
besilato de amlodipino / valsartán

EXFORGE HCT
besilato de amlodipino / valsartán / hidroclorotiazida



DESCENSO QUE LLEVA AL CONTROL

Presentaciones

5 mg / 160 mg con 14 y 28 comp.
10 mg / 160 mg con 14 y 28 comp.
5 mg / 320 mg con 14 y 28 comp.
10 mg / 320 mg con 14 y 28 comp.



EXFORGE HCT

Presentaciones

5 mg / 160 mg / 12.5 mg con 14 y 28 comp.
10 mg / 320 mg / 25 mg con 28 comp.

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

NP4: MX1705648248
No. Aviso SSA: 173300202C3904





¿Cómo se construye el razonamiento clínico?

How is clinical reasoning constructed?

J Enrique Cruz-Aranda

En mayo de 1952, Albert Einstein le respondió una carta a su amigo Maurice Solovine, quien en la carta previa le había escrito con la finalidad de confesarle que tenía dificultad para comprender uno de los ensayos que Einstein había escrito, en el que trataba de explicar un modelo de cómo se estructura el pensamiento científico y el pensamiento en general. En esa carta, Einstein explica su teoría mediante un diagrama (**Figura 1**) que indica un proceso esencialmente cíclico, en ese esquema, la línea horizontal marcada con la letra E corresponde a un plano infinito que representa las experiencias sensorias o cosas percibidas mediante los sentidos, la totalidad del hecho empírico; posteriormente, justo encima de la línea E hay un arco con punta de flecha que llega hasta la parte superior de todo el esquema que se dirige hasta un punto denominado "A". Este punto representa el sistema de axiomas o principios fundamentales y a partir de estos axiomas o principios fundamentales, mediante un camino lógico, se deducen una serie de conceptos particulares, que tienen la capacidad de poder ser correctos; a esta serie de deducciones, consecuencias o predicciones, Einstein denomina en su esquema con la letra S. Finalmente estas suposiciones o deducciones son probadas contra la experiencia, con lo que se cierra el ciclo de la construcción de una teoría científica. El punto medular de este esquema es la flecha que parte del punto "E" hacia el punto "A", es decir, a partir de las experiencias, de las cosas observables, cómo llegamos hacia los axiomas o principios generales de los que habremos de realizar las suposiciones. Einstein menciona: "no hay un camino lógico de la E a la A, sino tan sólo una conexión intuitiva, siempre sujeta a revocación". El arco, denominado J, es ese salto especulativo o tanteo constructivo hacia los axiomas, que a falta de un camino lógico, han de postularse sobre la base de una conjetura, suposición, inspiración, adivinanza o "corazonada"; sin embargo, llegar a esas conjeturas y elevarlas a principios fundamentales casi siempre es el resultado de años de tanteos, de intentos, de ensayo y error. Einstein reafirma: "No hay camino lógico a estas leyes elementales; sólo la intuición, apoyada por el hecho de encontrarse en contacto simpático con la experiencia".¹

Coeditor de Medicina Interna de México.

Correspondencia

J Enrique Cruz Aranda
drjenriquec@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cruz-Aranda JE. ¿Cómo se construye el razonamiento clínico? Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):829-832.

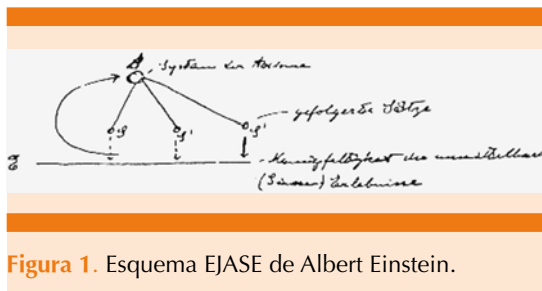


Figura 1. Esquema EJASE de Albert Einstein.

Diversos autores han abordado el tema de la dimensión afectiva de la racionalidad, acerca del papel que juegan las emociones en el desarrollo del conocimiento, la relación entre sentir y pensar, entre lo afectivo y lo cognitivo, ha sido una preocupación constante en la historia de la humanidad y que, a partir de la modernidad, el ámbito afectivo quedó relegado a segundo término en cuanto al poder que ejerce en diversas esferas de la vida humana. Autores como John Dewey conciben la experiencia emocional como un todo complejo, donde la emoción es una disposición a actuar de cierta manera, que supone elementos de tipo cognitivo y de tipo normativo, es decir, creencias y valores. Ronald de Sousa afirma: “las emociones delimitan el rango de información que alguien tomará en consideración, las inferencias que realizará, así como el conjunto de opciones entre las cuales elegirá”, asimismo, son portadoras de patrones de relevancia, es decir, condicionan lo que cuenta como objeto de atención, como línea de búsqueda o como estrategia de inferencia. Incluso en el ámbito de las neurociencias, Michael Gazzaniga ha aportado evidencia empírica de la estrecha relación que existe entre percibir y evaluar, la elaboración de nuestros juicios de valor estaría más cerca de la percepción estética que del razonamiento discursivo, porque, por ejemplo, los juicios y decisiones morales involucran las mismas partes del cerebro que procesan las emociones, siendo así que los razonamientos que apoyan nuestros juicios morales están guiados por las emociones que los preceden.²

Ahora bien, el razonamiento clínico es un proceso que tiene como finalidad resolver un problema concreto: el diagnóstico, y es el médico clínico quien realiza este proceso cognitivo con base en ciertas premisas cimentadas en el método científico, que consiste en postular una o varias hipótesis que deberán ser puestas a prueba, es decir, contrastadas con lo que percibimos mediante los sentidos y que a manera muy general podemos llamar “realidad”. En el ámbito clínico tal hipótesis se denomina hipótesis diagnóstica y ésta debe ser susceptible de ser comprobada así como de ser rechazada. Para poder formular tales hipótesis diagnósticas, se utiliza el método clínico, que, de manera general, requiere el registro de síntomas mediante el interrogatorio, la interpretación de los síntomas, la obtención de los signos mediante un examen físico, la interpretación de los signos, la interpretación de los síntomas y signos, la elaboración de la hipótesis diagnóstica y la comprobación de la hipótesis diagnóstica, en caso de ser refutada, se recaban más datos generalmente paraclínicos como estudios de laboratorio y gabinete. En ocasiones la hipótesis diagnóstica sólo puede ser confirmada con la evolución de la enfermedad y a veces se tiene que atender al enfermo con una hipótesis diagnóstica de trabajo. Existen algunos factores que fortalecen la construcción de la hipótesis diagnóstica, como la calidad de los datos obtenidos, la educación de los órganos de los sentidos del clínico y los conocimientos con los que cuenta respecto a diversas enfermedades, aquí juega un papel decisivo la experiencia; un clínico experimentado genera hipótesis diagnósticas con mayor facilidad que uno menos experimentado.³

Pero ¿cómo piensan los médicos cuando deben resolver el enigma acerca de la enfermedad de un paciente? ¿cómo se elabora ese proceso cognitivo? Rodríguez de Romo y colaboradores realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco



Suárez para elucidar esa cuestión. En este estudio de observación directa encontraron que en el proceso de diagnóstico médico intervienen múltiples aspectos que van de lo epistemológico hasta lo emotivo, implicando la combinación de varios tipos de razonamiento que se corrigen mutuamente y contribuyen juntos a establecer las hipótesis diagnósticas, el principal es la construcción del conocimiento abductivo, en el sentido que el tren de razonamiento va de los síntomas y signos a los posibles síndromes y enfermedades que se manifiestan a través de ellos; sin embargo, otros tipos de razonamiento que juegan un papel importante son el deductivo y el inductivo, siendo la deducción un tipo de razonamiento que va de lo general a lo particular, la inducción va de lo particular a lo general e infiere una regla a partir de instancias particulares, siendo una inferencia de tipo probable, es decir, sólo afirma una conclusión con alto grado de probabilidad y, por su parte, la abducción es una inferencia de lo general a lo particular, pero que sólo produce inferencias posibles, por ejemplo: los pacientes con la enfermedad *x* tienen los síntomas *y*, el paciente *a* tiene los síntomas *y*, por tanto, es posible que el paciente *a* tenga la enfermedad *x*. Los autores encontraron que el juicio clínico, basado en el método anatomoclínico sigue estando vigente, es decir, “la clínica es la que manda, se llega al diagnóstico si los signos y síntomas están bien recogidos”, asimismo, que la mecánica de razonamiento clínico está guiada por el razonamiento abductivo, deductivo e inductivo y que la lógica médica recopila síntomas y signos, busca datos en forma intencionada, los interpreta en el marco del razonamiento, el conocimiento y la experiencia y elabora una hipótesis diagnóstica. Señalan también que la intuición en el pensamiento médico es muy importante porque casi siempre faltan signos suficientes para definir con claridad un estado clínico, un síndrome completo, en ocasiones se reducen a elementos comunes los hechos no analizables como aquéllos donde hay una alteración fisiológica sin asiento anatómico.⁴

Es justo en este punto donde la construcción del razonamiento clínico se cruza con el modelo de Einstein acerca de la construcción del pensamiento científico, específicamente con el arco *J* que corresponde al salto especulativo para llegar a los principios fundamentales que en el caso del diagnóstico clínico corresponde a la elaboración de los diferentes tipos de hipótesis diagnósticas que posteriormente serán confrontadas con la “realidad”. A pesar de que una vez asignados los signos, síntomas y síndromes correspondientes se sigue un pensamiento parcialmente lógico, en términos de lógica formal, la asunción de los signos, síntomas y síndromes está impregnada del elemento afectivo que Einstein denomina intuición o corazonada, ejemplo de ello lo encontramos de manera cotidiana con la existencia de síndromes completos o incompletos, con la existencia de signos que a nosotros pueden parecernos que tienen ciertas características y a otro colega pueden parecerle con otras características y que muchas veces tienen que ser confirmados o refutados con estudios paraclínicos y, por supuesto, la subjetividad de los síntomas que los médicos interpretamos de acuerdo con nuestro acervo de conocimientos y experiencias previas y no necesariamente a como lo está viviendo el paciente y que en muchas ocasiones recurrimos al reinterrogatorio para reformular nuestra hipótesis diagnóstica. En no pocas ocasiones, y se encuentra bien descrito, interpretamos los datos clínicos “a modo” de un diagnóstico preconcebido que de algún modo consideramos probable, entrando completamente en acción la intuición. Por supuesto esto no es un defecto, según lo expuesto, es parte del proceso de construcción de una teoría, ejemplo de esto, baste decir que un clínico experimentado realiza hipótesis diagnósticas más certeras que otro menos experimentado, debido a que tiene, con base en la experiencia, más desarrollado el aparato de la racionalidad afectiva, es decir, más afinada su intuición.

La medicina narrativa da mayor cuenta de este fenómeno, Thomas Yang, en su escrito

“Guiado por el instinto”⁵ nos comparte la experiencia de los fallos de la intuición en la atención de pacientes y cómo esta habilidad no se instruye pero sí se ejercita. Existe multiplicidad de otros ejemplos de la racionalidad afectiva en medicina, los libros de Oliver Sacks ejemplifican muy bien cómo ante la ausencia de datos clínicos plenamente objetivos, la intuición juega un papel esencial en la elaboración de una hipótesis diagnóstica y, lo más importante, dar atención al paciente que padece la enfermedad en cuestión. En el libro “De cómo el muerto resucitó y las mil y una anécdotas de los internistas” editado por el Colegio de Medicina Interna de México AC,⁶ podemos encontrar diversos ejemplos del tema en nuestro medio.

En la actualidad, en todo el mundo se encuentran en desarrollo múltiples estudios clínicos donde se busca el papel que puede tener la inteligencia artificial para realizar diagnósticos, hasta el momento con resultados inciertos, algunos estudios muestran buenos resultados y otros no; sin embargo, en todos ellos los estudios se han diseñado para encontrar un diagnóstico en particular: lesiones de la piel, pólipos, cáncer del tubo digestivo, entre otros.

Las neurociencias han tenido también grandes avances, actualmente se sabe que el cerebro humano no trabaja por compartimentos especializados, sino por redes neuronales que frecuentemente implican grupos neuronales de las diferentes zonas del cerebro, por tanto, es posible pensar que en los procesos cognitivos o racionales esté implicado en diversas maneras el aparato afectivo, si bien se conoce un poco más acerca de la estructura y funcionamiento del cerebro, la estructura del razonamiento sigue siendo una incógnita.

Quizá aún esté lejano el día en que una máquina o una serie de máquinas sustituya el quehacer

clínico del médico, si bien los avances tecnológicos avanzan a una velocidad impresionante, para que la inteligencia artificial pueda replicar el proceso de razonamiento humano primero debemos conocer a detalle cómo es que se produce éste, cómo es que surge una idea, cómo es que esta idea adquiere una estructura lógica y cómo es que se construye una teoría en función de lo anterior. Me parece que al menos nosotros no lo veremos.

Lo que sí es posible es aceptar que el razonamiento clínico como lo conocemos tiene siglos de desarrollo en la historia de la humanidad y que como tal ha funcionado bastante bien, por ende, debemos fomentar en las nuevas generaciones y en nosotros mismos fortalecer nuestra pericia clínica, fortalecer nuestro aparato cognitivo-afectivo, desarrollar la interrelación humana debido a que ahí se encuentra la fortaleza de la elaboración de diagnósticos. La riqueza del diagnóstico clínico estriba en la recolección de datos subjetivos entre dos subjetividades en interrelación, dicho de otro modo, el encuentro entre dos subjetividades y su interrelación: la relación médico-paciente, y ése es un proceso eminentemente humano.

REFERENCIAS

1. Holton G. La construcción de una teoría. El modelo de Einstein. En: La imaginación científica. Fondo de Cultura Económica, CONACYT, México, 1985;36-63.
2. Pérez-Ransanz A. La dimensión afectiva de la racionalidad. Representaciones 2005;1:121-134.
3. Estañol-Vidal B, Cárdenas-Molina E. El razonamiento clínico y la hipótesis diagnóstica. An Med Asoc Med Hosp ABC 1996;41(2):78-82.
4. Rodríguez de Romo A, Aliseda A, Arauz A. Medicina y lógica: el proceso diagnóstico en neurología. Ludus Vitalis 2008;XVI(30):135-163.
5. Yang-Sun T. To be guided by instinct. N Engl J Med 2018;379(11):1004.
6. Martínez-Camacho H. (coord.) De cómo el muerto resucitó y las mil y una anécdotas de los internistas. Palabras y Plumas editores, México, 2016.



Italdermol[®]
Triticum vulgare



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



El cicatrizante y regenerador tisular elegido por los expertos.

Italmex
P H A R M A

Aviso No. 183300202C5806 SSA.

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

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



Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica

Administration of omalizumab in Mexican patients diagnosed with moderate-severe non-atopic asthma.

José Carlos Herrera-García,^{1,2} Rocío Galindo-Solano,¹ Ek Ixel Arellano-Montellano,² Luis Enrique Jaramillo-Arellano,³ Andrea Espinosa-Arellano³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la mejoría clínica en los pacientes con diagnóstico de asma moderada a severa no atópica en tratamiento con omalizumab.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo y observacional en el que del 1 de enero de 2017 al 1 de enero de 2018 se incluyeron pacientes adultos que, a pesar del tratamiento diario con o sin mantenimiento con corticosteroides orales, tenían asma moderada a severa no atópica descontrolada; los pacientes se asignaron a recibir omalizumab por concentraciones de IgE. El punto final primario fue el cambio en los parámetros clínicos y funcionales de los pacientes por medio de examen de la prueba ACT (*Asthma Control Test*).

RESULTADOS: Se incluyeron 20 pacientes. Tras 52 semanas de administración de omalizumab los pacientes mostraron aumento moderado en el FEV1 y mejoría de los parámetros clínicos y funcionales. El alivio sintomático de los pacientes se consideró principalmente con el aumento en la prueba ACT de 10 a 20 puntos. También se observó buena tolerancia al medicamento, sin ningún efecto adverso grave y mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES: Omalizumab tiene un papel terapéutico en el asma no atópica moderada a severa. Nuestros resultados apoyan la eficacia clínica de omalizumab en los pacientes asmáticos no atópicos mexicanos.

PALABRAS CLAVE: Asma; omalizumab; calidad de vida.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the clinical improvement in patients diagnosed with moderate-severe non-atopic asthma in treatment with omalizumab.

MATERIAL AND METHOD: A prospective and observational study was made from January 1st 2017 to January 1st 2018 in adult patients who, despite daily treatment with or without maintenance oral corticosteroids, had uncontrolled moderate to severe non-atopic asthma; patients were assigned to receive omalizumab at doses of IgE levels. The primary endpoint was the change in the clinical and functional parameters of the patients by means of *Asthma Control Test*.

RESULTS: There were included 20 patients. After 52 weeks of administration of omalizumab they showed a moderate increase in FEV1 and in clinical and functional parameters. The symptomatic improvement of the patients was mainly considered by an increase of 10 to 20 points in *Asthma Control Test*. Good tolerance to the drug was also observed, without any serious adverse effects, as well as improvement in the quality of life of the patients.

CONCLUSIONS: Omalizumab has a therapeutic role in moderate to severe non-atopic asthma. Our results support the clinical efficacy of omalizumab in Mexican non-atopic asthmatic patients.

KEYWORDS: Asthma; Omalizumab; Quality of life.

¹ Clínica de Asma y EPOC.

² Departamento de Neumología. Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México.

³ Departamento de Pregrado, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

Recibido: 15 de marzo 2018

Aceptado: junio 2018

Correspondencia

José Carlos Herrera García
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Galindo-Solano R, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):833-839. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2091>

ANTECEDENTES

La hiperreactividad bronquial, la limitación reversible al flujo de aire, los episodios recurrentes de sibilancias, la dificultad para respirar y la tos son los trastornos que definen el asma, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas. Sin embargo, en la actualidad se acepta que el asma es, en realidad, un síndrome complejo con distintos fenotipos clínicos e inflamatorios.

En las últimas décadas, se produjeron dos grandes cambios que modificaron muy favorablemente el tratamiento y la evolución de los pacientes asmáticos. En primer lugar, las normativas internacionales recomendaron, en 1992, la administración de corticoesteroides inhalables como terapia antiasmática de primera línea para los sujetos con asma persistente. En los años siguientes, se realizaron numerosos trabajos con la finalidad de identificar la dosis óptima de corticoesteroides inhalables para cada categoría de gravedad del asma. En paralelo, se introdujeron otros fármacos, por ejemplo, los modificadores de los leucotrienos y los beta-agonistas de acción prolongada y se produjeron avances importantes en las estrategias de inmunoterapia.^{1,2}

A principios del año 2000 surgieron las terapias biológicas antiasmáticas, es decir, los agentes destinados a modificar la acción de distintas proteínas o moléculas implicadas en la cascada inflamatoria que caracteriza al asma. Los anticuerpos monoclonales son una forma de inmunoterapia, en la que los anticuerpos preformados contra un antígeno específico son inyectados en el organismo. Debido a su elevada especificidad, los anticuerpos monoclonales pueden actuar sobre antígenos celulares o circulantes y suprimir así la función de citocinas, inmunoglobulinas, hormonas o proteínas responsables de efectos biológicos no deseados. Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del asma.³⁻⁶ Este fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado de

origen murino que reconoce el dominio Cε3 de la IgE humana, la porción que participa en la unión de la inmunoglobulina a los FcεRI en las células cebadas y los basófilos. Sin embargo, el omalizumab se une a la IgE libre y no a la IgE unida a los FcεRI. La administración de omalizumab se relaciona con reducción rápida de las concentraciones séricas de IgE (de alrededor de 99% en el transcurso de las dos horas que siguen al tratamiento) y con menor expresión de FcεRI en basófilos, células dendríticas y monocitos. A los tres meses de iniciado el tratamiento, la expresión de FcεRI en los basófilos se reduce hasta en 93%. La menor expresión de FcεRI en las células dendríticas disminuiría el procesamiento y la presentación de los alérgenos. El omalizumab disminuye el recuento de eosinófilos en sangre periférica, en los tejidos y en el esputo. La aprobación original para el omalizumab no se modificó en forma sustancial; el fármaco está indicado como terapia coadyuvante en los enfermos con asma alérgica moderada o grave que no responden de manera favorable al tratamiento convencional. Aunque la mayor parte de los estudios se realizó en pacientes con asma no controlada con corticoesteroides inhalables, el omalizumab fue esencialmente aprobado para administrarse en enfermos con asma dependiente de corticoesteroides orales. En la actualidad, el fármaco se prescribe a pacientes con concentraciones séricas de IgE de 30 a 1500 UI/mL (y no de 30 a 700 UI/mL como se consideraba con anterioridad). La continuidad de la terapia, una vez que el enfermo ha respondido, sigue siendo tema de debate. En un estudio, los síntomas asmáticos reaparecieron cuando el tratamiento se interrumpió. En función de la nueva teoría que considera que el omalizumab podría mejorar el curso de la enfermedad, hoy los tratamientos suelen mantenerse durante varios años; posiblemente en estos casos, la dosis pueda reducirse. Según los resultados de un modelo matemático, la síntesis de IgE alcanzaría un nuevo equilibrio, alrededor de cinco años después de comenzado el tratamiento con omalizumab.



En este contexto, la terapia debería mantenerse por ese periodo aproximadamente. Los efectos del omalizumab son progresivos y el intervalo hasta que aparece la respuesta no es uniforme; según los resultados de un estudio que analizó, en particular, las concentraciones de la IgE libre, el tratamiento podría interrumpirse antes de los cinco años en algunos pacientes, en tanto que en otros, tal vez, nunca pueda suspenderse. Si bien los efectos de los corticoesteroides no son específicos, la información en conjunto avala una modulación más importante de la inflamación mediada por los linfocitos Th2, caracterizada por las concentraciones altas de óxido nítrico en aire exhalado, la eosinofilia en el esputo y el aumento de las concentraciones de la periostina en las vías aéreas. Según los trabajos más recientes, este último parece ser un marcador particularmente importante de la inflamación alérgica y, en especial, de la eosinofilia tisular. En un estudio efectuado en pacientes con asma grave, no controlada y persistente, el índice de exacerbaciones agudas se redujo en 30% en los pacientes con concentraciones séricas altas de periostina, en comparación con 3% en los enfermos con concentraciones bajas, luego del tratamiento con omalizumab.⁶⁻¹⁵

Omalizumab en los pacientes no atópicos

No todos los pacientes con asma tienen los indicadores específicos de atopia (pruebas cutáneas positivas o IgE específica para alérgenos en suero y concentraciones altas de IgE total). Hace tiempo se reconoció la enfermedad alérgica localizada en un grupo de pacientes con rinitis, supuestamente no atópica. En estos pacientes se detectó IgE específica para alérgenos en las secreciones nasales, situación que motivó la introducción del concepto de entopia, es decir, la respuesta localizada en la mucosa, independientemente de la expresión atópica sistémica. Algunos investigadores destacan que la posibilidad parece ser válida también para

algunos enfermos con trastornos cutáneos, gastrointestinales, oculares y de las vías respiratorias superiores. En este contexto, cada vez más se discute la distinción que se ha realizado durante años entre el asma alérgica y el asma no alérgica. En este último caso, la IgE también tendría un papel fisiopatológico fundamental. De hecho, en las biopsias bronquiales de pacientes con asma no atópica también se encontraron citocinas correspondientes a un patrón colaborador Th2; por tanto, en ambos tipos de asma, las similitudes son más numerosas que las diferencias.¹⁶⁻¹⁸

La prevalencia estimada de poliposis nasal es de 2 a 4%; la expresión de proteína catiónica de los eosinófilos, IL-5 e IgE es importante en el tejido de los pólipos nasales. En un estudio en pacientes con poliposis nasal y asma, el tratamiento con omalizumab fue eficaz, incluso en los sujetos no alérgicos.^{19,20}

Posibles mecanismos de acción

Numerosos estudios revelaron múltiples similitudes entre el asma alérgica y no alérgica; el asma asociada con concentraciones altas locales, pero no sistémicas, de IgE se denomina desde hace tiempo asma intrínseca. Sin embargo, al menos dos trabajos revelaron que la IgE puede ser sintetizada por los linfocitos T en los pacientes no alérgicos. Esta IgE se une a los receptores de alta afinidad y desencadena las mismas reacciones que suceden en los pacientes alérgicos. El hecho de que la IgE pueda sintetizarse exclusivamente a nivel local avala la administración de omalizumab, también en los enfermos con asma presuntamente no alérgica. Los hallazgos en conjunto demuestran que el omalizumab disminuye la expresión de los FcεRI en los basófilos y en las células dendríticas plasmocitoides, tal como acontece en los individuos con asma alérgica. Se han propuesto tres mecanismos posibles para explicar la respuesta favorable al omalizumab en los enfermos con asma no alérgica.

El primero de ellos tiene que ver con la posible alergia local, caracterizada por la existencia de IgE específica para alérgenos sólo en las vías aéreas.

En segundo lugar, un grupo demostró que la unión de la IgE a los FcεRI activa vías de señalización intracelular que culminan con la producción de IL-4, IL-6, IL-13 y factor de necrosis tumoral alfa, entre otras citocinas, asociadas con mayor supervivencia de las células cebadas, en ausencia del entrecruzamiento de los receptores en la superficie celular, inducida por la unión de éstos con los alérgenos específicos.

En tercer lugar, es posible que el omalizumab module las respuestas de inmunidad innata. Las células dendríticas plasmocitoides, implicadas en las respuestas alérgicas, cumplen también un papel esencial en las respuestas de inmunidad innata contra infecciones, especialmente por virus. Las células dendríticas de los pacientes con asma expresan con firmeza FcεRI y, por tanto, participan en la inmunidad innata y adaptativa. El omalizumab, al modular la expresión de estos receptores, favorecería las respuestas contra los virus y, así, reduciría el riesgo de exacerbaciones, en relación con las infecciones virales.²¹⁻²⁵

Pruebas clínicas

Aunque las pruebas clínicas todavía son escasas, algunos estudios mostraron evolución favorable en los pacientes con asma no atópica tratados con omalizumab, especialmente en los sujetos con asma grave, dependiente de corticoesteroides.²⁶

El objetivo de este estudio es determinar la mejoría clínica en los pacientes con diagnóstico de asma moderada a severa no atópica con omalizumab. Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que el tratamiento con omalizumab puede ser útil en ciertos pacientes con asma no alérgica. Existen diferentes trabajos que avalan la administración de omalizumab en pacientes no atópicos.

Los objetivos específicos de este estudio son: a) determinar el grado de mejoría funcional por medio de registros espirométricos tras la administración de omalizumab. b) Describir la mejoría por la prueba ACT (*Asthma Control Test*) tras la administración de omalizumab. c) Describir las características clínicas de los pacientes con mejoría clínica tras la administración de omalizumab.

La mejoría de los pacientes asmáticos no atópicos con el tratamiento, que es eficaz y seguro, está demostrada en los trabajos mencionados. Este trabajo observacional y de vida real en pacientes mexicanos en una cohorte en la consulta de Neumología del Hospital Universitario de Puebla ayudará a iniciar tratamiento bajo evidencia real de la eficacia del tratamiento en pacientes no controlados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional de vida real efectuado en el Departamento de Neumología en la Clínica de Asma/EPOC en el Hospital Universitario de Puebla en el periodo comprendido del 1 de enero de 2017 al 1 de enero de 2018. Los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, asma moderada-grave no atópica definida por las guías GINA/ATS/BTSy GEMA 2017; padecer síntomas diurnos y nocturnos al menos tres días a la semana en los últimos tres meses previos a la visita de selección (a pesar de recibir corticoesteroides inhalados con o sin agonistas β2 de acción prolongada o bloqueadores de leucotrienos); volumen espiratorio forzado prebroncodilatador en un segundo (FEV1) 40-80% predicho; reversibilidad de ≥ 12% en el FEV1 en respuesta al agonista β inhalado documentada en cualquier momento en los últimos dos años, y pruebas de IgE *in vitro* negativas determinadas por el servicio de Alergología del Hospital Universitario de Puebla.



Los criterios de exclusión de los participantes fueron: fumar durante el año anterior o antecedente de fumar; mujeres embarazadas, lactantes o en posibilidad de embarazo; tratamiento con dosis máximas de esteroide inhalado o equivalente en control; hospitalización por asma o exacerbación que requiere terapia sistémica con corticoesteroides en los tres meses posteriores a la visita de selección; antecedentes de asma potencialmente mortal, definida como un episodio de asma que requirió intubaciones o se relacionó con hipercapnia, paro respiratorio o crisis hipóxicas, y pacientes en los que, en opinión de los investigadores del estudio, la terapia con omalizumab normalmente requeriría precaución (antecedentes de enfermedad autoinmunitaria, insuficiencia renal o hepática, síndrome de hiperinmunoglobulina E, aspergilosis broncopulmonar alérgica y diabetes mellitus).

Principalmente se describen los pacientes que acuden a consulta externa. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Hospital.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma moderada o severa no atópica, al paciente se le hacía espirometría posbroncodilatador, biometría hemática, dímero D y radiografía de tórax. Se realizó cuestionario de ACT previo, se indicó inicio de tratamiento con omalizumab por concentraciones de IgE y se aplicó nuevamente cuestionario de ACT dos semanas después de la administración de omalizumab, con registro cada dos semanas. Al concluir, los datos se ingresaron a una base de datos para determinar el seguimiento. Se documentó la existencia de exacerbación de cualquier índole (leve, moderada a severa); según la gravedad de la misma se ingresó a documentarse, también se registraron los efectos adversos a la aplicación.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica con las

características mostradas en el **Cuadro 1**; 95% eran mujeres, con pruebas cutáneas negativas y concentración de IgE entre 190 y 30 UI/mL. El 75% tenía eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales). Hubo más de una exacerbación durante el protocolo, que

Cuadro 1. Características de los pacientes

	Característica (n = 20)
Promedio de edad (años)	25 ± 10
Sexo	19 mujeres (95%) Un hombre (5%)
Pruebas cutáneas	Negativas (100%)
Concentración de IgE	110 ± 80
Relación FEV1/FVC	66.2 ± 8
FEV1 (%)	65.3 ± 8
Respuesta a broncodilatador (%)	15 ± 3
Numero de eosinófilos	
≥ 2% o más de 200 células totales	15 (75%)
≤ 2% o menos de 200 células totales	5 (25%)
IMC (kg/m ²)	27 ± 3
Escala BORG	5 ± 1
Leucocitos (µg/dL)	5000 ± 2500
Exacerbaciones	1.5 ± 0.5
Administración de corticoesteroides inhalados	19 (95%)
Administración de corticoesteroides orales	15 (75%)
Dímero D (UI/L)	125 ± 80
Dosis de omalizumab	300 ± 150
Reacciones adversas	
Dolor en el sitio de punción	15 (75%)
Edema en el sitio de puncion	3 (15%)
Faringitis	3 (15%)
Síndrome pseudogripal	1 (5%)
Anafilaxia	0 (0%)
Alivio sintomático	20 (100%) 10 puntos
ACT preomalizumab (puntos)	15 (75%) 20
ACT posomalizumab (puntos)	5 (25%) 25
Suspendieron esteroides orales	15 (75%)

sólo necesitaron tratamiento sintomático, como antihistamínicos o dosis adicionales de beta adrenérgicos; 75% recibían esteroides orales y 75% los suspendieron al final de las 52 semanas (Figura 1).

La dosis de omalizumab varió entre dos y tres ampolletas cada 15 días, como lo señalan los trabajos anteriores que mencionan como dosis estándar dos ampolletas cada 15 días (Figura 2).

El 75% de los pacientes mejoraron su cuestionario ACT de 10 a 20 puntos y 25% lo mejoraron

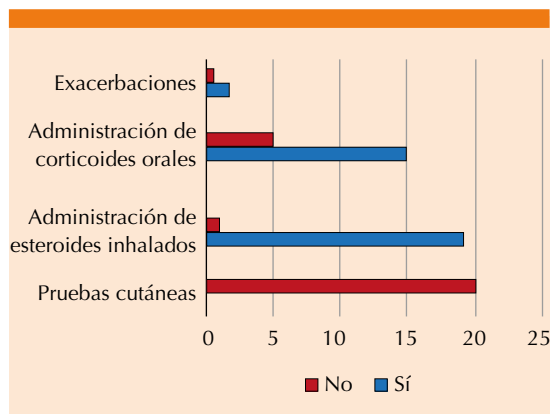


Figura 1. Disminución de exacerbaciones y de la administración de corticoesteroides orales e inhalados.

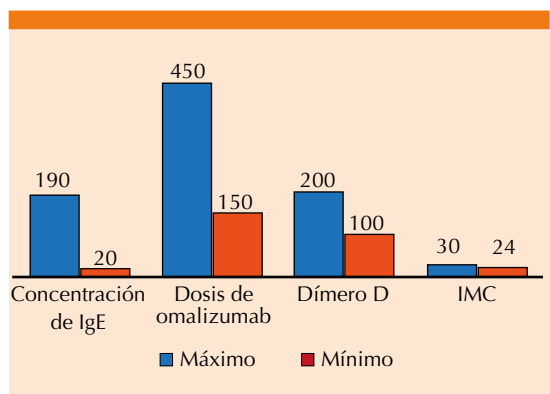


Figura 2. Concentración de IgE, dosis de omalizumab administrada, IMC de los pacientes y concentraciones de dímero D.

de 10 a 25 puntos (Figura 3). La mayor parte de las reacciones adversas fueron leves y reportadas anteriormente, sin casos de anafilaxia (Cuadro 1).

CONCLUSIÓN

Este trabajo demuestra que omalizumab disminuye sustancialmente los síntomas y las exacerbaciones y mejora la calidad de vida en una población mexicana de pacientes con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica. Se demostró en estudio de vida real la mejoría de los pacientes. La administración de omalizumab en los pacientes con asma no atópicos es hasta el momento una opción eficaz.

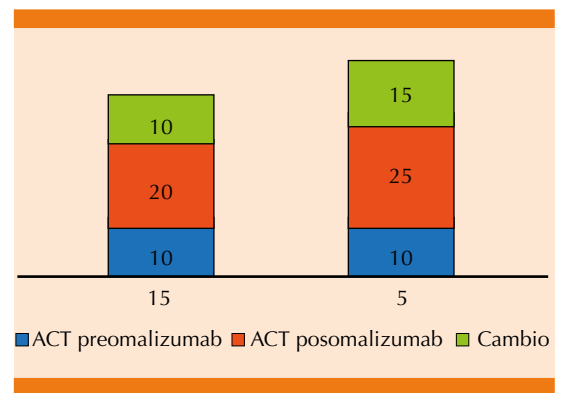


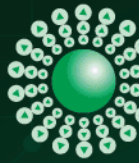
Figura 3. Mejoría de la prueba ACT (Asthma Control Test).

REFERENCIAS

- Borriello EM, Vatrella A. Does non-allergic asthma still exist? Shortness of Breath 2013;2(2):55-60.
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1966;97(1):75-85.
- Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA. The relationship of respiratory allergic, skin test reactivity and serum IgE in a community population sample. J Allergy Clin Immunol 1979;63(5):328-335.



4. Sunyer J, Antó JM, Castellsague J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Resp J Sep 1996;9(9):1880-1884.*
5. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated in non-allergic individuals. *Eur Resp J Oct 2000;16(4):609-614.*
6. Domingo C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. In: *Drugs. Springer International Publishing AG; 2017. DOI: 10.1007/s40265-017-0810-5.*
7. Herrera-García JC, Sánchez-Casas GA, Arellano-Jaramillo LE, Lechuga-Hernández S, et al. Omalizumab in the treatment of moderate to severe persistent asthma in the context of allergic and non-allergic asthma. *Med Int Méx 2015;31:693-700.*
8. Pillai P, Chan Y-C, Wu S-Y, et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Resp J 2016;48:1593-1601.*
9. Menzella F, Piro R, Facciolongo N, et al. Long-term benefits of omalizumab in patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7:9.*
10. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med Feb 1989;320(5):271-277.*
11. Humbert M, Menz G, Ying S, et al. The Immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: More similarities than differences. *Immunology Today 1999;20:528-533.*
12. Humbert M, et al. High affinity IgE receptor bearing cells in bronchial biopsies from atopic and non-atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med Jun 1996;153(6):1931-1937.*
13. Ying S, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and non-atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol Jan 2007;119(1):213-218.*
14. Mouthuy J, Detry B, Sohy C, Pirson F, Pilette C. Presence in sputum of functional dust mite specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med 2011 Jul 15;184(2):206-214.*
15. Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina Molina GJ, Martin M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE based treatments. Hindawi Publishing Corporation. *J Immunol Res 2016:1-12. http://dx-doi.org/10-1155/2016/8163803.*
16. Herrera J. Use of omalizumab In Mexican patients with a diagnosis of moderate to severe non-atopic asthma: ATS journals in American Thoracic Society 2018 International Conference. Thematic Poster Session- San Diego Convention Center.
17. Herrera García JC, et al. Use of omalizumab as treatment in patients with moderate and severe non-atopic asthma and associated with asthma- COPD overlap syndrome (ACOS) in asthma diagnosis and management. *IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.73904. July 4th 2018.*
18. Gaga M, Zervas E, Humbert M. Targeting immunoglobulin E in non-atopic asthma: crossing the red line? *Eur Resp J 2016;48:1538-1540. DOI: 10.1183/13993003.01797-2016.*
19. Herrera J, et al. Successful use of omalizumab as a patient treatment with chronic rhinosinusitis, nasal polyps and severe asthma. In: *National Congress of Pneumology: 17-21 April 2017. Puebla, Puebla City.*
20. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof of concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult to control, nonatopic asthma. *Chest 2013;144:411-419.*
21. Lynch JP, Mazzone SB, Rogers MJ, Arikatt JJ, Loh Z, Pritchard AL, Upham JW, Phipps S. The plasmacytoid dendritic cell: at the cross-roads in asthma. *Eur Respir J 2014;43:264-275.*
22. Van den Berge M, Pauw RG, de Monchy JG, van Minnen CA, Postma DS, Kerstjens HA. Beneficial effects of treatment with anti-IgE antibodies (omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin prick test results. *Chest 2011;139:190-193.*
23. Domingo C, Pomares X, Angril N, Rudi N, Amengual MJ, Mirapeix RM. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J Biol Reg Homeostatic Agents 2013;27:45-53.*
24. De Llano LP, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma 2013;50:296-301.*
25. Herrera J, et al. Successful use of omalizumab in non atopic severe asthma In: *National Congress of Pneumology. 17-21 April 2017. City of Puebla.*
26. Kutlu A, Demirer E, Ozturk S, Gunes A, Kartal O, Sezer O, Kartaloglu Z. Can anti-IgE treatment be used in non-atopic asthma patients: thoughts of a case about the role of IgE in asthma. *Gülhane Tıp Dergisi 2014;56:46-44. Doi: 10.5455/gullhane.11713*



neocholal-s

Silybum marianum

Complejo silibina + fosfatidilcolina



**45 mg.
de silibina
por cápsula**

EL HEPATOPROTECTOR
con doble mecanismo de acción
y alta biodisponibilidad¹



MEDIO OLEOSO QUE FAVORECE
LA ABSORCIÓN, AUMENTANDO
SU BIODISPONIBILIDAD.²



**¡PRÓXIMAMENTE!
CAJA CON
42 CÁPSULAS**



**Cápsula de
gelatina blanda**



**Gastro
Italmex
PHARMA**



El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico

Avocado inhibits oxidative stress and endothelial dysfunction induced by the intake of a hamburger in patients with metabolic syndrome.

Andrés Raya-Farías,² Jaime Carranza-Madrigal,^{1,4} Yolanda Campos-Pérez,¹ Christian Cortés-Rojo,³ Tania Alina Sánchez-Pérez³

Resumen

OBJETIVO: Determinar si el consumo de aguacate en pacientes con síndrome metabólico atenúa la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación inducida por el consumo de hamburguesa.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, con distribución al azar, cruzado, abierto pero ciego para los evaluadores de los desenlaces finales, efectuado de junio a agosto de 2018. Se incluyeron pacientes con síndrome metabólico que se clasificaron en dos grupos: al primer grupo se le dio a consumir carne de hamburguesa, mientras que al segundo grupo se le proporcionó la misma dieta adicionada con un aguacate.

RESULTADOS: Se reclutaron 14 pacientes (11 hombres y 3 mujeres) con síndrome metabólico. Al consumir hamburguesa disminuyeron las concentraciones de óxido nítrico en comparación cuando se añadió aguacate que inhibió este efecto ($p < 0.05$). Al consumir hamburguesa disminuyeron las concentraciones plasmáticas de lipoperoxidación, efecto que fue inhibido al agregar aguacate ($p < 0.05$). Al consumir hamburguesa las especies reactivas de oxígeno aumentaron su expresión en monocitos, efecto inhibido al adicionar aguacate a la dieta ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias en los niveles de las moléculas de adhesión de CD11b, CD18 en granulocitos y en monocitos.

CONCLUSIONES: El aguacate de manera aguda bloquea la reducción de las concentraciones de óxido nítrico, disminuye la formación de especies reactivas de oxígeno y bloquea la reducción de la peroxidación de lípidos causada por la hamburguesa.

PALABRAS CLAVE: Aguacate; inflamación; síndrome metabólico.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if the ingestion of avocado in patients with metabolic syndrome diminishes endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation after ingesting hamburger meat.

MATERIAL AND METHOD: An experimental, longitudinal, randomized, prospective, crossed, open but blinded for outcomes evaluators trial was done from June to August 2018 in patients with metabolic syndrome in agreement to NCEP criteria. These patients were evaluated for endothelial function, inflammatory state and oxidative stress after two treatments: a hamburger meal and a hamburger meal plus avocado.

RESULTS: Fourteen patients with metabolic syndrome were included (11 men and 3 women). When ingesting hamburger meat, NO levels were raised compared when adding avocado that blunted this effect ($p < 0.05$). Hamburger decreased lipoperoxidation, effect that was inhibited by adding avocado ($p < 0.05$). The oxidative reactive species elevated their monocyte expression after hamburger ingestion; this effect was also inhibited by adding avocado ($p < 0.05$). No differences were found in the levels of adhesive molecules CD11b, CD18 in granulocytes and monocytes.

CONCLUSIONS: In an acute manner, avocado blocks the reduction of nitric oxide, diminishes formation of oxygen reactive species and blocks reduction of lipid peroxidation concentrations caused by a hamburger.

KEYWORDS: Avocado; Inflammation; Metabolic syndrome.

¹ Hospital Civil de Morelia, Michoacán.

² Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

³ Instituto de Investigaciones Químico-Biológico Edificio B3.

⁴ Escuela de Enfermería y Salud Pública. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 27 de marzo 2018

Aceptado: julio 2018

Correspondencia

Andrés Raya Farías
andres_raf@live.com

Este artículo debe citarse como

Raya-Farías A, Carranza-Madrigal J, Campos-Pérez Y, Cortés-Rojo C, Sánchez-Pérez TA. El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):840-847. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2117>



ANTECEDENTES

El síndrome metabólico se caracteriza por un estado protrombótico, con activación leucocitaria e incremento en el estrés oxidativo.¹ Esto se ha asociado con la aparición de disfunción endotelial debido a la deficiente activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), debido a su reacción con las especies reactivas de oxígeno generadas durante la inflamación.² Asimismo, existe evidencia de que el consumo de alimentos fritos ricos en grasa saturada, por ejemplo, la carne de hamburguesa, promueve la inflamación vascular y disminuye la función endotelial.³ A este respecto, se ha reportado que estos procesos pueden ser prevenidos en personas sanas por la adición de aguacate en esos alimentos. Sin embargo, se desconoce si el efecto del aguacate sobreviene también en pacientes con síndrome metabólico y si esos efectos se relacionan con disminución del estrés oxidativo y en la adhesividad leucocitaria.

El objetivo de este estudio es determinar si el consumo de aguacate en pacientes con síndrome metabólico atenúa la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación después del consumo de carne de hamburguesa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, con distribución al azar, cruzado, abierto pero ciego para los evaluadores de los desenlaces de laboratorio y ultrasonográficos, efectuado de junio a agosto de 2018. Se tomó una muestra de personas con síndrome metabólico según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes. Posteriormente se dividió a los pacientes en dos grupos; a la mitad se le dio a consumir una hamburguesa, mientras que al segundo grupo se

le proporcionó la misma dieta adicionada con un aguacate, a la semana se cruzaron los alimentos. Se extrajo sangre periférica antes y cuatro horas después del consumo de esos alimentos; se analizaron las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico (NO) y los niveles de peroxidación lipídica. Además, se aislaron leucocitos, a cuyas poblaciones se les analizó por citometría de flujo la producción de especies reactivas de oxígeno y la expresión de moléculas de adhesión CD11b/CD18, CD11c/CD18. Asimismo, la evaluación de la función endotelial mediante el método de la vasodilatación dependiente de flujo (VDF) se realizó antes y cuatro horas después del consumo de esos alimentos por medio de ultrasonido doppler; esta evaluación la realizó un radiólogo experto con transductores arteriales de 14 MHz y de acuerdo con las guías de la Asociación Americana de Cardiología.

Alimento consumido

Se dio a consumir una hamburguesa de Mc'Donalds® equivalente a 235 g, que fue cocinada al momento. En el otro alimento se añadieron 68 g de pulpa de aguacate Hass al mismo tipo de hamburguesa.

Procesamiento de las muestras de sangre

Se extrajo sangre periférica antes y 4 horas después del consumo de los alimentos. Se recolectaron 16 mL de sangre en ayunas mediante punción venosa en el brazo, en condiciones asépticas. El suero se obtuvo por centrifugación de 5000 rpm durante cinco minutos de la muestra de sangre tomada sin coagulante para las pruebas de óxido nítrico y peroxidación de lípidos y otra muestra con tubos EDTA para determinar la caracterización de leucocitos, así como medir la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria CD11c/CD18, CD11b/CD18 y expresión de especies reactivas de oxígeno.

Determinación de la concentración total de NO (NO₃/ NO₂) en suero

El nitrito (NO₂) y el nitrato (NO₃) son productos finales estables del metabolismo de óxido nítrico (NO) y pueden utilizarse como marcadores indirectos de la existencia de éste. La concentración total de NO se determina comúnmente como la suma de las concentraciones de nitrito y nitrato. La concentración de NO se determinó utilizando un método indirecto basado en la medición de la concentración de nitrito en suero de acuerdo con la reacción de Griess.⁴ El suero se desproteinizó por centrifugación a 20,000 rpm durante 10 minutos a 4°C por 500 µL de muestra. La precipitación de proteínas se realizó con etanol, a 550 µL de suero desproteinizado se le agregaron 150 µL de cloruro de vanadio (VCl₃), que fue preparado con 400 mg de VCl₃ en HCl (ácido clorhídrico) a 37% y se adicionaron enseguida 75 µL del reactivo de Griess, compuesto por sulfanilamida (sulf, 2% peso/volumen en 5% de HCl) y 75 µL de N-(1-naphthyl) dihidrocloruro de etilendiamina [NEED], 0.1% peso/volumen en agua). Se incubó a 37°C por 30 minutos y, por último, se midió la absorbancia a 540 nm.⁵

Determinación de las concentraciones de malondialdehído (MDA) en suero

La evaluación de malondialdehído en suero se realizó por el método de Buege y August. La reacción se basa en la reacción de los productos de la oxidación de los lípidos con ácido tiobarbitúrico, que conduce a la generación de un cromógeno rosa.⁴ A 500 µL de 50% de ácido tricloroacético se añadieron 500 µL de suero y luego se mezclaron hasta el precipitado de proteínas y se centrifugaron a 5000 rpm, después se añadieron 600 µL de 0.375% p/v de ácido tiobarbitúrico a 600 µL del sobrenadante recolectado después de la centrifugación. Las muestras se incubaron en un baño de agua a 90°C. Después de 30 minutos el color del producto por la reacción del ácido

tiobarbitúrico con malondialdehído se midió colorimétricamente a 540 nm.

Determinación de poblaciones de leucocitos

Se extrajo sangre en tubos con EDTA, 150 mL de sangre total, se realizó un lavado PBS, se centrifugó a 1500 rpm durante cinco minutos a 4°C, el sobrenadante se tiró y la pastilla se añadió a 3 mL de amortiguador de lisis para eritrocitos y se incubó por 30 minutos, se centrifugó nuevamente a 1500 rpm por cinco minutos y se realizaron dos lavados con PBS y fue leído en un citómetro de flujo Accuri 6.

Determinación de moléculas de adhesión

Se extrajo sangre total en tubos con EDTA, se tomaron 100 mL de sangre, se realizó un lavado con PBS y se agregaron 5 µL de anticuerpo PE Anti-Human CD11c, PE Anti-Human CD11b y APC Anti-Human CD18, en sus respectivos tubos cada uno se dejó incubando por 15 minutos a temperatura ambiente en oscuridad, después se agregaron 2 mL del buffer para lisis de eritrocitos y se incubó durante 30 minutos a las mismas condiciones mencionadas; se realizaron dos lavados con PBS y posteriormente se hizo la lectura en un citómetro de flujo Accuri 6.

Determinación de especies reactivas de oxígeno

Se extrajo sangre total en tubos con EDTA, se tomaron 150 mL de sangre total, se realizó un lavado PBS, se centrifugó a 1500 rpm por 5 minutos a 4°C, el sobrenadante fue tirado y la pastilla se añadió a 3 mL de amortiguador de lisis para eritrocitos y se incubó por 30 minutos, se centrifugó nuevamente a 1500 rpm por 5 minutos y se realizaron dos lavados con PBS. Se agregaron 100 µL de la muestra de leucocitos y se añadieron 0.4 µL del fluorocromo de dihidroetidio (DHE) 10 mg/mL, fue leído en el citómetro de flujo Accuri 6.



Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con media aritmética como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de variabilidad. Para comparar promedios de variables numéricas se utilizó la prueba t de Student como prueba paramétrica en datos de distribución normal y la prueba de Wilcoxon como alternativa no paramétrica. Para comparar variables categóricas se utilizaron la prueba χ^2 y la prueba de Fisher en función de los datos obtenidos; se consideraron significativos los valores p menores a 0.05.

RESULTADOS

Las características de los pacientes estudiados se muestran en el **Cuadro 1**; se observa que es una muestra de pacientes con los criterios del síndrome metabólico. El **Cuadro 2** muestra las mediciones basales y a las 4 horas de los dos alimentos evaluados de óxido nítrico, lipoperoxidación, especies reactivas de oxígeno, vasodilatación dependiente de flujo y expresión de CD11b y CD18 en granulocitos, y CD11c en monocitos. Se encontraron diferencias en el consumo de hamburguesa y hamburguesa con aguacate en la expresión de CD11c en monocitos ($p < 0.05$) y la expresión de CD18 en monocitos ($p < 0.05$). También se observó que 4 horas después del consumo de hamburguesa

hubo diferencia significativa en la medición de óxido nítrico porque disminuyó su cantidad en suero ($p < 0.05$), al igual que la lipoperoxidación que disminuyó su magnitud ($p < 0.05$), mientras que las especies reactivas del oxígeno aumentaron su cantidad en leucocitos (monocitos; $p < 0.05$) en comparación con la medición basal; estos efectos no se observaron cuando se agregó aguacate a la hamburguesa (**Figuras 1 a 3**). En cuanto a la vasodilatación dependiente de flujo no se observó diferencia después del consumo de hamburguesa ni con hamburguesa con aguacate. De la expresión de moléculas de adhesión en granulocitos CD11b y CD18 no se encontró ninguna diferencia. Respecto a la expresión en monocitos de CD11b, CD11c y CD18 encontramos que sólo en esta última se observó incremento tras la ingesta de hamburguesa, que fue bloqueado por la adición del aguacate (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

El síndrome metabólico es un trastorno metabólico de múltiple origen con gran prevalencia en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 347 millones de personas con síndrome metabólico, que son propensos a padecer un gran número de complicaciones cardiovasculares, renales, visuales, nerviosas y en el metabolismo de los lípidos. El tratamiento de todas estas complicaciones significa un gasto grande para los sistemas de salud y, más importante aún, estas complicaciones son la causa del fallecimiento de la mayoría de los pacientes (según la OMS). Debido a esto es de suma importancia la búsqueda de blancos terapéuticos que puedan reducir la incidencia de las manifestaciones del síndrome metabólico.

Se ha comprobado que la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión arterial son enfermedades que promueven la aterosclerosis por la probable combinación de factores metabólicos y micro-

Cuadro 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio (promedio \pm desviación estándar)

Edad (años)	36 \pm 13.26
Cintura (cm)	108.08 \pm 14.5
Colesterol (mg/dL)	237.42 \pm 38.47
Colesterol HDL (mg/dL)	40.28 \pm 5.53
Colesterol LDL (mg/dL)	144.64 \pm 34.83
Triglicéridos (mg/dL)	224.67 \pm 70.39
Glucosa (mg/dL)	128.5 \pm 25.97
Presión arterial (mmHg)	Sistólica 151 \pm 19.19/ diastólica 87.78 \pm 6.53

Cuadro 2. Mediciones de diferentes variables basales y cuatro horas después de consumir hamburguesa y hamburguesa con aguacate en pacientes con síndrome metabólico

Mediciones	Hamburguesa		Hamburguesa + aguacate	
	Control	4 horas después	Control	4 horas después
Óxido nítrico (μM)	0.37 \pm 0.11	0.26 \pm 0.13	0.30 \pm 0.13	0.28 \pm 0.12
Lipoperoxidación (TBARS, nmol/mg)	0.10 \pm 0.08	0.09 \pm 0.02	0.10 \pm 0.02	0.09 \pm 0.02
ERO (nmol/mg)	676.4 \pm 269.6	915.1 \pm 369.75	827.71 \pm 447.27	958.52 \pm 425.68
Granulocitos CD11b (MFI, μM)	27522.80 \pm 13649.08	23690.5 \pm 12672.6	21556.24 \pm 11992.11	23182.93 \pm 16324.44
Granulocitos CD18 (MFI, μM)	23209.06 \pm 1509.27	20179.17 \pm 12493.21	15967.15 \pm 10492.64	16627.35 \pm 14018.9
Monocitos CD11b (MFI, μM)	1363.22 \pm 430.05	1343.5 \pm 1075.18	1022.49 \pm 464.44	981.46 \pm 445.36
Monocitos CD11c (MFI, μM)	300.92 \pm 70.33	327.35 \pm 154.6	367.25 \pm 192.57	317.42 \pm 122.14
Monocitos CD18 (MFI, μM)	21733.71 \pm 13182.52	15520.58 \pm 10017.27	12824.66 \pm 8613.57	14666.01 \pm 8737.13
VDF (%)	7.32 \pm 10.66	3.50 \pm 13.00	8.17 \pm 8.18	1.94 \pm 7.52

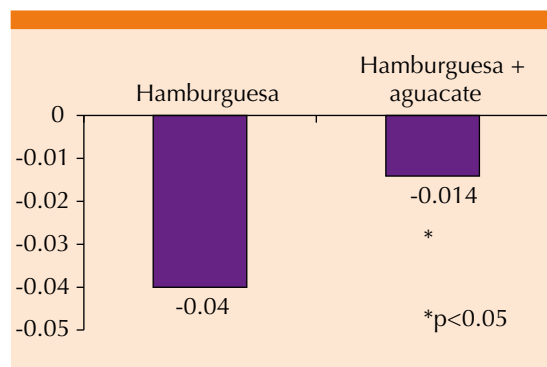


Figura 1. Cambio en las concentraciones séricas de óxido nítrico a las 4 horas de tomar los alimentos evaluados.

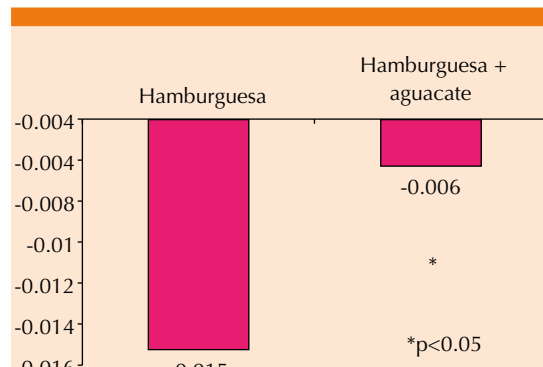


Figura 2. Determinación de lipoperoxidación en suero de los 14 pacientes con síndrome metabólico al consumir hamburguesa y hamburguesa con aguacate utilizando el método estadístico delta.

circulatorios, que conducen a la formación de la placa ateromatosa e incremento en la vaso-reactividad, que con el tiempo desencadenarán la obstrucción vascular total.⁶ Su tratamiento patrón de referencia es la dieta, que se diseña para reducir la ingestión de carbohidratos simples, ajustar el ingreso calórico que reduzca o evite el sobrepeso y tratar apropiadamente las dislipidemias a menudo concomitantes. Sin embargo, ante las pruebas cada vez mayores de

que las grasas monoinsaturadas mejoran el metabolismo de la glucosa y el de las lipoproteínas,⁷ y quizá los procesos oxidativos de las LDL en el endotelio vascular, es conveniente determinar si el aguacate (una fuente de grasas monoinsaturadas), como principal proveedor de las grasas consumidas, ofrece ventajas adicionales en el tratamiento a personas con síndrome metabólico.⁶

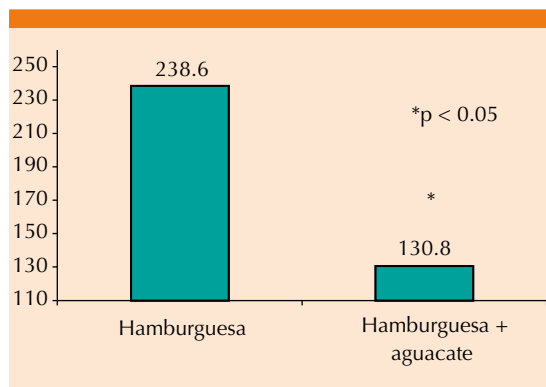


Figura 3. Determinación de formación de especies reactivas en monocitos de los 14 pacientes con síndrome metabólico al consumir hamburguesa y hamburguesa con aguacate por el método estadístico delta.

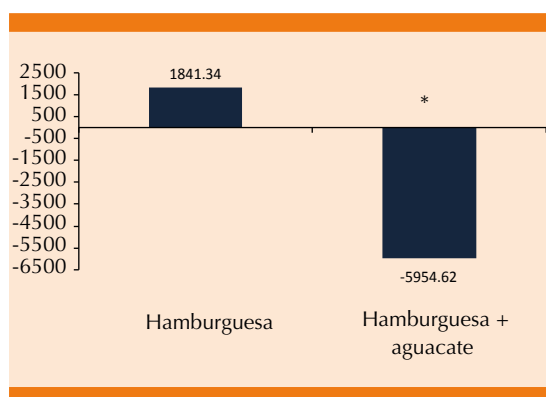


Figura 4. Expresión de moléculas de adhesión CD18 en monocitos de los 14 pacientes con síndrome metabólico al añadir a la dieta hamburguesa y hamburguesa con aguacate por el método estadístico delta.

El óxido nítrico podría clasificarse como molécula ateroprotectora de origen endotelial, la alteración de la producción de óxido nítrico endotelial perturba profundamente la homeostasia vascular y potencia la aparición de lesiones ateroscleróticas.² En este reporte mostramos que la adición de aguacate (rico en ácidos grasos monoinsaturados) a la dieta atenúa la disminución posprandial de la producción de NO en suero inducida por la carne frita de hamburguesa. Esto

apoya la hipótesis de que el aguacate pudiera proporcionar protección cardiovascular³ al incorporarse a la dieta.

Al medir los niveles de lipoperoxidación se observó que al consumir la hamburguesa existe descenso en la peroxidación de lípidos que sugiere aportación de ácidos grasos saturados no susceptibles de oxidarse, situación que no se observa cuando se aporta el aguacate; esto puede deberse a que los alimentos con alto contenido calórico ricos en grasas saturadas y carbohidratos pueden conducir a elevaciones transitorias exageradas en sangre de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos.³ Y la grasa saturada, al no tener dobles enlaces en su estructura, es menos susceptible de poder ser oxidada, en comparación cuando se agrega aguacate a la dieta que aumenta la peroxidación de lípidos; el aguacate es rico en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas,⁶ lo que permite la incorporación de ácidos grasos con dobles ligaduras a la membrana celular que las haría más susceptibles a captar especies reactivas de oxígeno y esto favorece el aumento observado de la lipoperoxidación sérica; sin embargo, aún no se confirma con certeza cuál es la implicación clínica de estos efectos en pacientes con síndrome metabólico.

Al medir la producción de especies reactivas de oxígeno en suero tras el consumo de hamburguesa se observó incremento de la expresión de éstas en comparación con el grupo al que se le adicionó aguacate; esto era de esperarse porque el consumo de alimentos ricos en grasa saturada condiciona al dismetabolismo posprandial, que genera especies reactivas de oxígeno en exceso.⁸ El aguacate es rico en ácido oleico, que se ha demostrado tiene propiedades antioxidantes, además de vitamina C, A, K, B y antioxidantes fenólicos.³ Por tanto, es posible que el consumo de aguacate Hass durante el consumo de carne frita disminuya la formación de especies reactivas de oxígeno. Aunque esto último aún no se

ha confirmado en seres humanos, podría tener muchos beneficios como antioxidante.

Al determinar las moléculas de adhesión CD11b/CD18 en monocitos tras una comida rica en grasa saturada (hamburguesa) hubo tendencia a aumentar su expresión en monocitos en comparación cuando se agregó aguacate a la dieta donde hubo tendencia a disminuir la expresión de CD18, efecto consistente con lo reportado en artículos previos que demostraron que la expresión de CD11b/CD18 en monocitos está elevada durante la lipemia posprandial y después de la exposición a las lipoproteínas ricas en triglicéridos.^{9,11-15}

Artículos anteriores demostraron que la aterosclerosis está relacionada con la adherencia de monocitos a la pared arterial que implica la activación de la integrina y la migración celular a través de endotelio inflamado. Se ha demostrado la activación de CD11c/CD18 en seres humanos con hipertrigliceridemia, por tal motivo la captación de monocitos de los lípidos y la regulación positiva de CD11c/CD18 en la superficie de las células circulantes se correlacionan con triglicéridos en sangre después de una comida rica en grasas.^{9,16-26}

En un estudio³ se observó que el consumo de carne de hamburguesa en voluntarios sanos disminuye la vasodilatación dependiente de flujo y que al agregarle aguacate a la dieta se produce un efecto protector de esta función endotelial después de su consumo; sin embargo, en este estudio hecho en pacientes con síndrome metabólico no observamos mejoría en la función endotelial, a pesar de que se observó incremento en el óxido nítrico (NO) que es el principal mediador de la vasodilatación; esto puede deberse a la existencia de otros elementos que afectan al endotelio y que están presentes en el síndrome metabólico, como la obesidad, las dislipidemias, las disglucemias y el aumento de la presión ar-

terial, que no tienen los sujetos sanos. Por otra parte, la relajación dependiente del endotelio también implica el factor hiperpolarizante derivado del endotelio además del NO en varios tipos de arteria y el aguacate también puede, al cambiar el perfil de ácidos grasos, conducir a la producción de prostanoídes vasodilatadores, por ejemplo la prostaciclina (PGI₂), metabolito de ácidos grasos. En resumen, el aguacate puede actuar a través de otros factores que influyen en la función endotelial distinto de la relajación mediada por NO.

CONCLUSIONES

El aguacate de manera aguda bloquea la reducción de las concentraciones de óxido nítrico, disminuye la formación de especies reactivas de oxígeno y bloquea la reducción de las concentraciones de peroxidación de lípidos causadas por la ingestión de hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. Lucas-Luciardi H, Berman SG, Chain S y col. Determinación de marcadores séricos de trombosis e inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa: evidencia de un estado protrombótico. *Archivo de Cardiología de México* 2012;1-6.
2. Badimon L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol* 2002;17-26.
3. Li Z, Wong A, Henning S, Zhang Y, et al. Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers. *Food Funct* 2013;384-391.
4. Jablonska E, Kiersnowska-Rogowska B, Ratajczak W, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the course of B-CLL. *Adv Med Sci* 2007;154-158.
5. Miranda K, Espey M, Wink D. A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Biol Chem* 2007;62-71.
6. Carranza-Madrigal J, Alvizouri-Muñoz M, Herrera-Abarca JE, Chávez-Carbajal F. Efectos del aguacate como fuente de ácidos grasos monoinsaturados en lípidos, metabolismo de la glucosa y reología en pacientes con diabetes tipo 2. *Med Int Mex* 2008;24(4)267-72.
7. Alvizouri-Muñoz M, Carranza-Madrigal J, Herrera-Abarca JE, Chávez-Carbajal F, Amezcua-Gastelum JL. Effects of



- avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels. *Arch Med Res* 1992;23(4):163-7.
8. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and post-prandial oxidative stress. *J Nutr* 2005;969-972.
 9. Gower M, Huaizhu Wu R, Foster GA, et al. CD11c/CD18 expression is upregulated on blood monocytes during hypertriglyceridemia and enhances adhesion to VCAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(1).
 10. Badimóna L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2006;21-30.
 11. Casino P, Crescence M, Quyyumi A, Hoeg J, Panza J. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;2541-2547.
 12. Liao J, Shin W, Lee W, Clark S. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;319-324.
 13. Li L, Li J. Link between oxidative stress and insulin resistance. *Clin Med Sci J* 2007;254-259.
 14. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;2572-2575.
 15. Dvoráková-Lorenzová A, et al. The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism* 2006;359-365.
 16. Aguilar-Salinas C, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Rea* 2004;76-81.
 17. Badimon L. Estatinas y función endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003;25-40.
 18. Schlaich JS, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998;211-216.
 19. Nuñez-Cortés J. Patogenia de la aterosclerosis. Posibilidades actual y futura del tratamiento hipolipemiente. *Rev Clin Esp* 2002;17-28.
 20. Ridker P, Hennekens C, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;88-92.
 21. Smalley D, et al. Native LDL increases endothelial cell adhesiveness by inducing intercellular adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;585-590.
 22. Sohar R. The free radical hipótesis of aging: an appraisal of the current status. *Aging Clin Exp Res* 1999;5-17.
 23. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell A, et al. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Com Physiol* 2007;19.
 24. Williams M, Sutherland W, McCormick M, et al. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol* 1999;1050-1055.
 25. Xydakis A, Case C, Jones P, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;697-703.
 26. Zeiher A, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;391-401.

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.

Biomics®

El antibiótico de
acción superior

**Buena respuesta clínica en
diferentes patologías
respiratorias.**

OTITIS
MEDIA

FARINGO-
AMIGDALITIS

SINUSITIS

BRONQUITIS
NEUMONIA

1
SOLA TOMA
AL DÍA

NIÑOS
<12 AÑOS
8 MG/KG/DÍA

>12 AÑOS
Y ADULTOS
400 MG/DÍA

90
años
Senosiain®

ALTIA®



Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia

Comorbidity in patients older than 65 years with dementia.

Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Oscar A Prado-Hernández, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez

Resumen

ANTECEDENTES: La demencia se define como la evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos.

OBJETIVO: Analizar la comorbilidad en pacientes mayores de 65 años de edad, ambulatorios, con demencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal efectuado en pacientes mayores de 65 años de edad del servicio de Geriátrica del Hospital Regional del ISSSTE en León, Guanajuato. La información se tomó de noviembre de 2016 a junio de 2017; se compararon las variables sociodemográficas y la comorbilidad entre ancianos con y sin demencia.

RESULTADOS: Se analizaron 324 pacientes, 206 (63.6%) eran mujeres, con edad media de 81.2 ± 6 años, escolaridad media de 5.2 ± 4.0 años y 45 (46.8%) estaban casados. Se documentaron 96 (42.4%) sujetos con demencia, de los que hubo mayor proporción de mujeres: 52 (54.1%) vs 91 (40.2%), $p < 0.05$. El evento vascular cerebral fue la única comorbilidad que mostró diferencia estadísticamente significativa con 22 (22.9%) vs 24 (10.6%), $p < 0.01$. Los factores asociados con demencia fueron el sexo femenino (OR 1.79; IC95%: 1.05-3.05; $p < 0.05$) y el evento vascular cerebral (OR 3.4; IC95%: 1.52-7.59; $p < 0.01$).

CONCLUSIÓN: La demencia suele ser más común en mujeres ancianas. Se asocia principalmente con eventos vasculares cerebrales, sin establecerse relación específica con el resto de las enfermedades analizadas.

PALABRAS CLAVE: Ancianos; demencia; declive cognitivo; comorbilidad.

Abstract

BACKGROUND: Dementia is defined as the evidence of a significant cognitive decline compared to the previous level of performance in one or more cognitive domains.

OBJECTIVE: To analyze the comorbidity in ambulatory patients older than 65 years with dementia.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional study was done in patients older than 65 years, taking the information from November 2016 to June 2017. Socio-demographic variables and comorbidity among elderly people with and without dementia were compared.

RESULTS: 324 patients were analyzed, 206 (63.6%) women, mean age 81.2 ± 6 years, average schooling of 5.2 ± 4.0 years, 45 (46.87%) were married. The 96 (42.4%) subjects with dementia had a higher proportion of women: 52 (54.16%) vs 91 (40.26%), $p < 0.05$. Cerebral vascular event was the only one of the comorbidities that showed a statistically significant difference with 22 (22.9%) vs 24 (10.6%), $p < 0.01$. The factors associated with dementia were female sex (OR 1.79; 95% CI: 1.05-3.05; $p < 0.05$) and cerebral vascular event (OR 3.4; 95% CI: 1.52-7.59; $p < 0.01$).

CONCLUSION: Dementia is usually more common in older women. It is associated mainly with cerebral vascular events, without establishing a specific comorbidity relationship with the rest of the diseases analyzed.

KEYWORDS: Elderly; Dementia; Cognitive decline; Comorbidity.

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

Recibido: 2 de mayo 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Alejandro Vega Quintana
drvegaq3@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vega-Quintana A, Moreno-Cervantes CA, Prado-Hernández OA, Luna-Torres S, Torres-Gutiérrez JL. Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):848-854. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2123>



ANTECEDENTES

La demencia se define como la evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) con repercusión en la independencia del individuo y sus actividades de la vida diaria.¹ La demencia afecta en todo el mundo a cerca de 47 millones de personas, de las que alrededor de 60% vive en países de ingresos bajos y medios. Cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. La edad sigue siendo el factor de riesgo más fuerte de demencia, particularmente de la enfermedad de Alzheimer.² La incidencia de enfermedad de Alzheimer se duplica cada 10 años aproximadamente después de los 60 años de edad. En general, aproximadamente 85% de los casos de demencia son adultos de 75 años o más.³ La posibilidad de padecer demencia a los 65 años es de 5% y su prevalencia suele duplicarse cada cinco años, hasta llegar incluso a 50% en personas de 90 años o más, comportándose entonces como una verdadera epidemia en este siglo.⁴

En cuanto a demencia en México, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 se encontró prevalencia de 7.9% y del deterioro cognitivo no demencia de 7.3%. En ambos casos la frecuencia es mayor en mujeres, sujetos de mayor edad, con menor escolaridad y en residentes del área rural. Muchas enfermedades crónicas aumentan su prevalencia con la edad, claro ejemplo son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica. De acuerdo con resultados publicados recientemente en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016), la diabetes mellitus tiene prevalencia de 9.4% en la población mexicana; más de 60% de los casos corresponde a personas mayores de 60 años. La

hipertensión arterial sistémica tiene prevalencia de 25.5% en la población total, con aumento a 35% después de los 60 años de edad e incluso 62% a partir de los 70 años.⁵

Los estudios demuestran la existencia de algunas enfermedades que influyen en la evolución de etapas de deterioro cognitivo leve a demencia, como la diabetes mellitus (OR 1.65; IC95%: 1.12-2.43).⁶ El grado de afectación cognitiva es dependiente del tiempo de evolución (preexistente) y el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus, la aparición en edad avanzada es predictor de mayor deterioro cognitivo.⁷ El síndrome metabólico muestra resultados contradictorios en cuanto a su relación; sin embargo, en estudios se ha asociado con peor desempeño cognitivo en los pacientes con demencia, pero no como factor de su aparición (HR 0.5; IC95%: 0.1-2.4).⁸ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha relacionado como factor predisponente de demencia con HR de 1.74 (IC95%: 1.55-1.96) en estudios observacionales.⁹ La osteoporosis se ha relacionado en estudios retrospectivos de cohorte mostrando un HR de 1.46 (IC95%: 1.37-1.56; $p = 0.001$) para la aparición de demencia.¹⁰ En algunos estudios el hipotiroidismo clínico y subclínico no se ha asociado con deterioro cognitivo leve,^{11,12} a pesar de que previamente se han relacionado las concentraciones de TSH elevadas con demencia.¹³ Las enfermedades cardíacas se han asociado con aumento en el riesgo de demencia, específicamente la fibrilación auricular de aparición a edad avanzada (HR 2.61; IC95%: 1.05-6.47; $p = 0.039$), valores similares se reportan respecto a insuficiencia cardíaca de diagnóstico tardío (HR 1.40; 1.01-1.93; $p = 0.041$).¹⁴

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de demencia y su asociación con comorbilidad en pacientes mayores de 65 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, efectuado en pacientes mayores de 65 años de edad del servicio de Geriatría del Hospital Regional del ISSSTE en León, Guanajuato, tomando la información del expediente clínico entre noviembre de 2016 y junio de 2017. Las comorbilidades incluidas fueron: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotiroidismo, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, dislipidemia, enfermedad renal crónica y osteoporosis. Se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para las variables cualitativas y cuantitativas de acuerdo con su naturaleza, para comparar comorbilidad en los pacientes con diagnóstico de demencia y sin demencia. Se determinó como significativo un valor de p menor a 0.05. Las variables cualitativas con significación estadística se sometieron a un análisis de regresión logística para establecer su asociación con demencia. Se utilizó paquete estadístico SPSS 21.

RESULTADOS

Se incluyeron 324 pacientes, 206 (63.6%) eran mujeres; la media de edad fue de 81.2 ± 6 años, con escolaridad media de 5.2 ± 4.0 años y 45 (46.8%) estaban casados. Se documentaron 96 pacientes con demencia clasificados con las siguientes causas: 43 (44.8%) demencia tipo Alzheimer, 27 (28.1%) origen vascular, 19 (19.8%) mixtos, 4 (4.2%) asociados con enfermedad de Parkinson y 3 (3.1%) de tipo frontotemporal (**Figura 1**). Las principales causas de comorbilidad en los pacientes fueron: hipertensión arterial: 242 (74.6%), diabetes mellitus: 120 (37%), hipotiroidismo: 65 (20%), osteoporosis: 58 (17.9%), insuficiencia cardiaca congestiva 50 (15.4%), enfermedad vascular cerebral 46 (14.1%) y enfermedad renal crónica: 49 (5.1%). Las comorbilidades más comunes en los pacien-

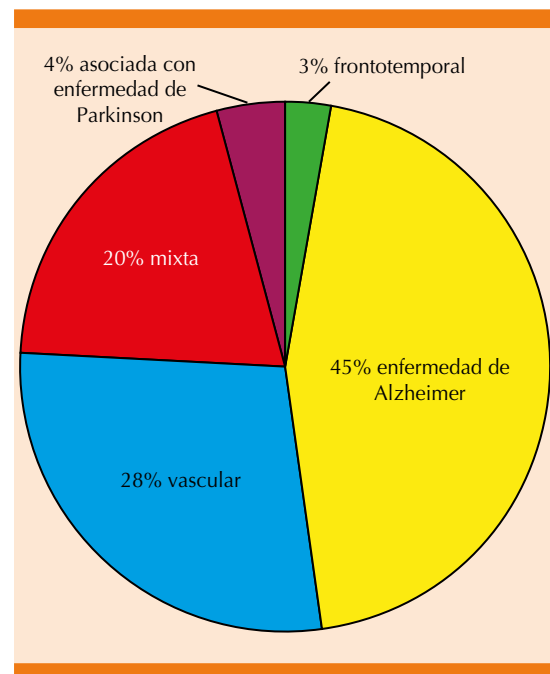


Figura 1. Tipos de demencia.

tes con demencia fueron: hipertensión arterial sistémica (67.7%), diabetes mellitus (37.5%) e hipotiroidismo (23.95%). En comparación con los sujetos sin diagnóstico de demencia encontramos las mismas enfermedades como las prevalentes: hipertensión arterial sistémica: 177 (78.3%), diabetes mellitus: 84 (37.1%) e hipotiroidismo: 42 (18.5%).

Los 96 sujetos (42.4%) con demencia mostraron mayor proporción de mujeres en comparación con los sujetos sin demencia: 52 (54.1%) vs 91 (40.2%), $p = 0.04$; enfermedad vascular cerebral: 22 (22.9%) vs 24 (10.6%), $p = 0.005$. El resto de las enfermedades no mostró diferencia estadísticamente significativa (**Cuadro 1**).

De acuerdo con el análisis de regresión logística los factores asociados con demencia fueron el sexo femenino (OR 1.79; IC95%: 1.05-3.05; $p = 0.041$) y el evento vascular cerebral (OR 3.4; IC95%: 1.52-7.59; $p = 0.005$). **Cuadro 2**

**Cuadro 1.** Diferencias entre sujetos con y sin demencia

	Con demencia n = 96	Sin demencia n = 226	Valor p
Edad, media \pm DE	82.6 \pm 7.4	81.1 \pm 6.9	0.10
Mujeres, núm. (%)	52 (54.1)	91 (40.2)	< 0.05
Casados, núm. (%)	45 (46.8)	94 (41.5)	0.547
Escolaridad en años, media \pm DE	5.2 \pm 4.0	5.9 \pm 4.9	0.28
Diabetes mellitus, núm. (%)	36 (37.5)	84 (37.1)	0.52
HAS, núm. (%)	65 (67.7)	177 (78.3)	0.69
Dislipidemia, núm. (%)	14 (14.5)	21 (9.2)	0.172
Hipotiroidismo, núm. (%)	23 (23.9)	42 (18.5)	0.287
Insuficiencia cardíaca, núm. (%)	17 (17.7)	33 (14.6)	0.26
Infarto agudo de miocardio, núm. (%)	9 (9.3)	24 (10.6)	0.84
Cardiopatía isquémica, núm. (%)	12 (12.5)	30 (15.7)	0.48
Enfermedad renal crónica, núm. (%)	10 (10.4)	39 (17.2)	0.244
Evento vascular cerebral, núm. (%)	22 (22.9)	24 (10.6)	<0.01
Osteoporosis, núm. (%)	19 (19.7)	39 (17.2)	0.543
EPOC, núm. (%)	17 (17.7)	32 (14.1)	0.32

HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuadro 2. Análisis de regresión logística. Factores asociados con demencia

	Razón de momios	Intervalo de confianza a 95%	Valor p
Evento vascular cerebral	3.4	1.52-7.59	< 0.01
Sexo femenino	1.79	1.05-3.05	< 0.05

DISCUSIÓN

En el estudio se observó prevalencia de 29.8% de casos con demencia; al comparar con estudios que analizaron la prevalencia en servicios de geriatría en pacientes ambulatorios, encontramos un estudio realizado por Ibarra y colaboradores,¹⁵ efectuado en la ciudad de Monterrey, donde refieren prevalencia de trastorno cognitivo de 24%, similar a lo registrado en este estudio. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 se halló prevalencia de demencia de 7.9% y de deterioro cognitivo

no demencia de 7.3%. En ambos casos la frecuencia es mayor en mujeres, sujetos de mayor edad, con menor escolaridad y en residentes del área rural;¹⁶ la frecuencia mayor en mujeres y la relación de la edad coinciden con lo encontrado en este estudio.

Los principales padecimientos en la población de adultos mayores en México son hipertensión (40%), diabetes (24%) e hipercolesterolemia (20%),¹⁶ lo que contrasta con lo encontrado en la población de este estudio con 74.9% de hipertensión, 37% de diabetes mellitus y 10.8%

de hipercolesterolemia. La prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus en esta población fue mayor, casi el doble de la primera; la prevalencia de hipercolesterolemia es menor casi en 50%.

La prevalencia de demencia de 29.8% comparada con 7.9% en todo el mundo¹⁶ es atribuible a que el estudio se realizó en un centro de referencia y un motivo frecuente de envío es la queja subjetiva de memoria. Otro factor relacionado con la elevada prevalencia es la edad promedio de los pacientes de 80 años.

La tasa de incidencia específica de sexo general es más alta en mujeres que en hombres ($p < 0.009$), según lo reportado por Mejía-Arango y colaboradores.¹⁷ Sin embargo, esta diferencia sólo es evidente en el grupo de mujeres de 60 a 69 años de edad ($p < 0.04$). En los otros grupos, las tasas de incidencia no difieren ($p = 0.56$ y $p = 0.86$).¹⁷ Esto coincide con nuestros resultados en forma general con mayor incidencia en mujeres. En este mismo estudio las condiciones sociodemográficas, como sexo, edad, educación y tipo de localidad tuvieron efecto significativo: sexo femenino (OR 1.27; IC95%: 1.12-1.43); edad de 70 a 79 años (OR 1.31; IC95%: 1.14-1.50), niveles de educación: ninguno (OR 2.04; IC95%: 1.67-2.48) y de 1 a 6 años (OR 1.81; IC95%: 1.52-2.15) y localidad rural (OR 1.28; IC95%: 1.13-1.45), de lo que sólo coincide con lo encontrado en nuestro estudio el sexo femenino con OR 1.79 (IC95%: 1.05-3.05) y $p = 0.04$. Esto puede explicarse porque, como en muchos otros países, el envejecimiento en México tiene predominio femenino (el índice de feminidad total en México es de 113.7, es decir, hay 113 mujeres mayores de 60 años por cada 100 hombres de la misma edad), las mujeres alcanzan mayor longevidad, con mayor prevalencia de enfermedades, entre ellas demencia.¹⁸ Existen factores modificables que no se analizaron, algunos por la complejidad que implican y otros por no ser el objetivo del estudio, pero

que de igual forma deben considerarse, éstos son: tabaquismo, consumo de alcohol, cafeína, antioxidantes y ácidos grasos ω -3, realización de actividad física y concentraciones de homocisteína. Algunos estudios atribuyen riesgo específico al nivel educativo bajo (RR = 1.99; IC95%: 1.30-3.04), homocisteína elevada (RR = 1.93; IC95%: 1.50-2.49) y tabaquismo vigente (RR = 1.37, IC95%: 1.23-1.52), mientras indican como efectos protectores a la realización de mayor actividad física y consumo de ácidos grasos ω -3.¹⁹ En otros estudios se estima que aproximadamente 35% de los casos de demencia son atribuibles a la combinación de nueve factores de riesgo potencialmente modificables: bajo nivel educativo, hipertensión de mediana edad, obesidad de mediana edad, pérdida de audición, depresión en etapa tardía de la vida, diabetes, inactividad física, fumar y el aislamiento social.²⁰

En algunos estudios se relaciona a la diabetes mellitus con aumento en el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en personas que ya padecen deterioro cognitivo leve amnésico y de aumentar el riesgo de demencia por cualquier causa en las personas con deterioro cognitivo leve no amnésico (OR, 1.65; IC95%: 1.12-2.43).²¹

En el estudio de Peila y su grupo se relaciona a la diabetes mellitus con la aparición de demencia (RR 1.5 [IC95%: 1.01-2.2]), enfermedad de Alzheimer (1.8 [1.1-2.9]) y demencia vascular (2.3 [1.1-5.0]).²² En este estudio no encontramos asociación, tomando en cuenta que la diabetes mellitus es un trastorno metabólico complejo concomitante con otros factores de riesgo, como hipertensión y enfermedad vascular aterosclerótica, al igual que con factores demográficos modificables, todo esto puede favorecer la asociación entre diabetes y demencia; desafortunadamente los datos epidemiológicos carecen de detalles suficientes para identificarlos y analizarlos.²³



La hipertensión arterial se ha vinculado con aumento de aproximadamente 1.5 veces el riesgo relativo de demencia, especialmente cuando está presente a edades tempranas.²⁴ Es probable que la hipertensión incremente el riesgo de demencia en parte por aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia por infarto múltiple,²⁵ lo que cobra importancia al no encontrar en nuestro estudio relación con hipertensión arterial, pero sí con eventos vasculares cerebrales.

El síndrome metabólico se ha relacionado con mayor riesgo de demencia en personas con deterioro cognitivo leve amnésico y no amnésico.²⁶ Si bien existen algunas pruebas que vinculan el síndrome metabólico y la demencia, los estudios longitudinales de cohortes han tenido resultados mixtos. En un estudio francés, el síndrome metabólico se asoció con un modesto aumento en el riesgo de deterioro cognitivo; manifestado como un declive en el puntaje de pruebas como minimal (HR = 1.22 [1.08-1.37]; p = 0.001), mas no con el diagnóstico de demencia,²⁶ la no correlación se demostró en este estudio coincidiendo con lo mixto de los resultados reportados en la bibliografía.

La enfermedad vascular cerebral se ha vinculado con deterioro cognitivo, al tener prevalencia de 10% de demencia posterior al primer evento y con 33% en enfermedad vascular cerebral recurrente. La fuerte asociación de demencia posapoplejía y con múltiples ictus destaca el papel causal central del propio accidente cerebrovascular en oposición a los factores de riesgo vascular subyacentes (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico) y, por tanto, el efecto probable de reducir el riesgo de demencia con el cuidado óptimo del accidente cerebrovascular en su fase aguda y con la prevención secundaria.²⁷ Esto último es respaldado por lo encontrado en este estudio porque a pesar de no mostrar relación entre demencia y el resto de las enfermedades

mencionadas, se encontró asociación con evento vascular cerebral de OR 3.4 (IC95%: 1.52-7.59) p = 0.005.

Este trabajo tiene algunas debilidades; el diseño transversal sólo permite encontrar las asociaciones entre demencia y comorbilidad u otros factores sociodemográficos, pero no es posible establecer causalidad o temporalidad en la aparición de los padecimientos. Los diferentes tipos de demencia pueden variar en su relación con las comorbilidades analizadas. El tiempo de recolección de los datos fue de sólo ocho meses, por lo que la extensión del trabajo a mayor tiempo y mayor número de pacientes puede fortalecer los resultados obtenidos. Un diseño longitudinal podría determinar con mayor certeza el riesgo entre demencia y otros factores para esclarecer si ésta es consecuencia de algunas enfermedades concomitantes. Sin embargo, consideramos que este estudio también tiene algunas fortalezas; la cantidad de pacientes (n = 322) y la edad promedio observada se asemejan a las de otros trabajos publicados internacionalmente y de países con mayor desarrollo y avance científico.

REFERENCIAS

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5a ed. (DSM-5), Asociación Americana de Psiquiatría, 2014;602-615.
2. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia* 2017;32:523-532.
3. Carone M, Asgharian M, Jewell NP. Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *J Am Stat Assoc* 2014;109(505):24-35.
4. Abizanda P, Rodríguez L. Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 1ª ed. Madrid: Elsevier, 2015;478-482.
5. Hernández Ávila M, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Cuevas Nasu L, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSANUT.pdf>.

6. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. 2015;172:323-334.
7. Rajan KB, Arvanitakis Z, Lynch EB, McAninch EA, et al. Cognitive decline following incident and preexisting diabetes mellitus in a population sample. *Neurology* 2016;87(16):1681-1687.
8. Exalto LG, Van Der Flier WM, Van Boheemen CJ, Kappelle LJ, et al. The metabolic syndrome in a memory clinic population: relation with clinical profile and prognosis. *J Neurological Sci* 2015;351(1):18-23.
9. Kuang MM, Ming L, Chung HH, Shian CK, Chin K, Chung YL. Increased risk of dementia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(23):2-8.
10. Chang KH, Chung CJ, Lin CL, Sung FC, Wu TN, Kao CH. Increased risk of dementia in patients with osteoporosis: a population-based retrospective cohort analysis. *Age (Dordr)* 2014;36(2):967-975.
11. Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, Pankratz S, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol* 2014;71(2):201-207.
12. Yamamoto N, Ishizawa K, Ishikawa M, Yamanaka G, et al. Cognitive function with subclinical hypothyroidism in elderly people without dementia: one year follow up. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(1):164-165.
13. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996;40(8):714-725.
14. Rusanen M, Kivipelto M, Levälähti E, Laatikainen T, et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2014;42(1):183-191.
15. Ibarra L, Villarreal J, Salinas R. Capacidad cognitiva de los pacientes de un servicio geriátrico ambulatorio en Monterrey, México. *Med Univer* 2006;8(31):84-87.
16. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo K. M, Acosta-Castillo I, y col. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Púb Méx* 2013;55:S323-S331.
17. Mejía-Arango S, Gutiérrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health* 2011;23(7):1050-1074.
18. Corona T. *La mujer y la Salud en Mexico*. 1ª ed. México: Corona Vázquez, 2014; 241-257.
19. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14(1):643.
20. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673-2734.
21. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014;82(4):317-325.
22. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. *Diabetes* 2002;51(4):1256-1262.
23. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5(1):64-74.
24. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1246-1254.
25. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1325-1330.
26. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders The Three-City Study. *Neurology* 2011;76:518-525.
27. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2008;8(11):1006-1018.



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



Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial

Ambulatory blood pressure monitoring in diabetic patients with or without high blood pressure.

Sergio Naun Cantillano-Rodríguez, Evelyn Chávez, Rosa Meza, Allan Ochoa

Resumen

ANTECEDENTES: El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) predice de forma más precisa el riesgo de complicaciones cardiovasculares que la presión arterial en el consultorio. El parámetro del MAPA que se asocia de forma más estrecha es el promedio de presión arterial nocturna.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia y los factores asociados de las alteraciones en los parámetros del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) de 24 horas en pacientes diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, transversal, realizado de enero a junio de 2017 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin antecedente de hipertensión arterial. Se realizó evaluación clínica y de laboratorio para la identificación de factores de riesgo cardiovascular. Para el monitoreo ambulatorio de la presión arterial se utilizaron monitores Watch BP 03.

RESULTADOS: Se incluyeron 127 pacientes. Se encontró hipertensión de 24 horas en 46.5% e hipertensión diurna en 35.4%. La prevalencia de hipertensión nocturna fue de 66.1% y de hipertensión nocturna aislada de 32.3%. La prevalencia de patrón no dipper fue de 49.6%, del patrón riser de 24.4%, dipper 22.8% y dipper extremo 3.1%. Los factores asociados de forma significativa con la hipertensión nocturna fueron tabaquismo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, edad y concentración de creatinina sérica.

CONCLUSIONES: Se encontró prevalencia elevada de alteraciones nocturnas de la presión arterial.

PALABRAS CLAVE: Monitoreo ambulatorio de la presión arterial; hipertensión arterial; riesgo cardiovascular.

Abstract

BACKGROUND: Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) more accurately predicts the risk of cardiovascular complications than blood pressure in the office. The ABPM parameter that is associated most closely is the average nighttime blood pressure.

OBJECTIVE: To determine the prevalence and factors associated of alterations in the ABPM parameters of 24 hours in diabetic patients.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, cross-sectional study was done from January to June 2017 in patients with type 2 diabetes mellitus with or without a history of arterial hypertension. A clinical and laboratory evaluation was carried out to identify cardiovascular risk factors. For ABPM, Watch BP 03 monitors were used.

RESULTS: 127 patients were included. 24-hours hypertension was found in 46.5% and daytime hypertension in 35.4%. The prevalence of nocturnal hypertension was 66.1% and of isolated nocturnal hypertension of 32.3%. The prevalence of non-dipper pattern was 49.6%, Riser pattern 24.4%, Dipper 22.8% and extreme Dipper 3.1%. The factors significantly associated with the presence of nocturnal hypertension were smoking, time of evolution of diabetes mellitus, age and serum creatinine concentration.

CONCLUSIONS: A high prevalence of nocturnal alterations in blood pressure was found.

KEYWORDS: Ambulatory blood pressure monitoring; Arterial hypertension; Cardiovascular risk.

Clinica Médica Cantillano Nolasco, Yoro, Honduras.

Recibido: 13 de abril 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Sergio Naun Cantillano Rodríguez
sergiocantillano1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cantillano-Rodríguez SN, Chávez E, Meza R, Ochoa A. Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):855-863.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2125>

ANTECEDENTES

Por lo general, el diagnóstico de hipertensión arterial y las decisiones clínicas para su tratamiento se basan en mediciones aisladas de presión arterial en el consultorio, la mayor parte de las veces durante las horas del día. El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) es una herramienta diagnóstica y de seguimiento que permite obtener un número elevado de lecturas, en los periodos de reposo (presión arterial nocturna) y de actividad (presión arterial diurna).¹ Además, el MAPA es el único método que permite evaluar el porcentaje de descenso de la presión arterial nocturna con respecto a la presión arterial diurna (patrones circadianos de presión arterial) y la existencia de hipertensión nocturna aislada.²

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) predice de forma más precisa el riesgo de complicaciones cardiovasculares y daño a órgano diana que la presión arterial medida en el consultorio.³⁻⁶ De todos los parámetros del MAPA el que se asocia de forma más estrecha con la mortalidad cardiovascular y daño a órgano diana es el promedio de presión arterial nocturna (valor absoluto).^{4,7-11} Las alteraciones de la presión arterial nocturna ocurren hasta en 70% de los pacientes diabéticos con o sin tratamiento antihipertensivo.¹² La evaluación de estos pacientes sin la utilización del MAPA es incorrecta debido a que no permite detectar estas alteraciones. Estudios recientes demostraron que la cronoterapia (administración nocturna de los fármacos antihipertensivos) disminuye la mortalidad cardiovascular.¹³

La utilización rutinaria del MAPA para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial se está incrementando en Europa y en algunos países de Asia (Japón).¹⁴ Sin embargo, en América Latina su uso es escaso. No hay estudios que

permitan estimar con precisión la prevalencia de alteraciones en los parámetros del MAPA. El conocimiento de las variaciones geográficas permite orientar las medidas de actuación para disminuir la mortalidad cardiovascular. Por tanto, los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de alteraciones en los parámetros del MAPA en pacientes diabéticos con o sin antecedente de hipertensión arterial, así como la identificación de los factores asociados de forma significativa con la existencia de estas alteraciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal, realizado de enero a junio de 2017 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin antecedente de hipertensión arterial, atendidos en la consulta externa de Medicina Interna en un hospital de atención primaria en el departamento de Yoro, Honduras. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Se consideraron elegibles para el estudio los pacientes con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, mayores de 18 años, con o sin antecedente de hipertensión arterial y que decidieron participar de forma voluntaria en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Los criterios de inclusión no se limitaron a las indicaciones tradicionales para la realización del MAPA.

Los criterios de exclusión fueron: circunferencia de brazo mayor a 42 cm, arritmias cardíacas como extrasístoles ventriculares o fibrilación auricular, presión arterial sistólica en el consultorio mayor a 240 mmHg o presión arterial diastólica mayor a 140 mmHg, embarazo, trabajos nocturnos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, incapacidad para comunicarse con el personal médico en caso de falla del equipo de monitoreo y edad mayor de 90 años.



Población de estudio

La hipertensión nocturna es el parámetro más importante del MAPA debido a que su existencia se asocia de forma más estrecha con la aparición de complicaciones cardiovasculares. A partir de datos obtenidos en otros estudios se asumió una proporción esperada de hipertensión nocturna de 70%.¹²

Se calculó un tamaño de muestra de 127 pacientes para estimar la prevalencia de hipertensión nocturna en la población de pacientes diabéticos, con amplitud del intervalo de confianza de 8% (precisión de la estimación) y error alfa de 5%.

Los pacientes elegibles se incluyeron en una base de datos y se seleccionaron los 127 pacientes por muestreo aleatorio simple con el programa Epidat 3.1.

Evaluación clínica

De cada paciente se registraron los siguientes datos: edad, años de evolución de la diabetes mellitus, tipo de tratamiento contra la misma, sexo, peso y talla, con el consiguiente cálculo del índice de masa corporal (IMC): perímetro de la cintura medido a la altura del ombligo (se definió obesidad abdominal cuando esta medida superaba 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres), antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana (definida por muerte súbita o enfermedad cardiovascular en un familiar de primer grado varón antes de los 55 años o mujer antes de los 65 años), años de evolución de la hipertensión arterial y detalles del tratamiento, como tipo de fármaco y horario de administración de los medicamentos, tabaquismo y antecedente personal de enfermedad cardiovascular clínica (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, arteriopatía periférica o ictus).

Se determinaron las concentraciones de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, creatinina y ácido úrico. Se evaluó la existencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo por criterios electrocardiográficos (criterios de voltaje de Cornell e índice de Sokolow).

Medición de la presión arterial

La medición clínica de la presión arterial se obtuvo con promedio de dos tomas, con intervalos de 5 minutos de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), con un esfigmomanómetro de mercurio o aparato semiautomático validado tras permanecer el paciente 5 minutos en reposo.

El MAPA se efectuó preferentemente en un día de actividad normal, se utilizaron dispositivos oscilométricos Watch BP 03 (Microlife Corporation) con un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente. Previo al inicio del monitoreo se comprobó la calibración de los dispositivos.

Se instruyó a los pacientes para evitar dormir durante las horas del día. Se consideraron registros válidos aquéllos en los que el porcentaje de lecturas válidas fuera $\geq 66\%$ del total y no hubiera ninguna hora sin ninguna lectura. Igualmente, para la validez del registro se requirieron al menos 14 mediciones durante el periodo de actividad o un mínimo de 7 durante el periodo de descanso.

Se computaron los promedios de la presión arterial sistólica y la diastólica durante los periodos de 24 h, diurno o de actividad y nocturno o de descanso, definidos ambos en función del diario referido por el paciente. Se consideró hipertensión diurna un promedio de presión arterial $\geq 135/85$ mmHg, hipertensión nocturna un promedio de presión arterial $\geq 120/70$ mmHg e hipertensión de 24 horas un promedio de presión arterial $\geq 130/80$ mmHg.¹⁵

Respecto a los perfiles circadianos de presión arterial, se definieron los siguientes patrones: dipper (descenso entre 10 y 20% de los valores medios de la presión arterial sistólica durante el periodo de descanso respecto a los valores medios del periodo de actividad); dipper extremo (reducción de más de 20% de la presión arterial sistólica en el periodo de descanso con respecto al de actividad); no dipper (reducción de menos de 10% de la presión arterial sistólica entre ambos periodos) y riser (aumento de la presión arterial sistólica durante el periodo de descanso).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en los programas SPSS versión 13.0 en español y Epidat 3.1. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial, las variables numéricas se presentan en medias y error estándar de la media, y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. Se realizó inferencia poblacional de los parámetros puntuales obtenidos en el estudio mediante intervalo de confianza a 95%. Para la identificación de las variables asociadas con la existencia de hipertensión nocturna se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

RESULTADOS

Características basales de la población estudiada

Se incluyeron en el estudio 127 pacientes, 70 (55%) del sexo femenino; el tiempo medio de evolución de la diabetes mellitus fue de 7.04 ± 0.53 años. En el **Cuadro 1** se muestran las características basales de la muestra estudiada.

En la **Figura 1** se muestra el tipo de tratamiento antidiabético recibido por los pacientes sometidos al monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). El 80.3% de los pacientes recibía tratamiento con antidiabéticos orales

Cuadro 1. Características basales de los pacientes sometidos a monitoreo ambulatorio de la presión arterial

Variable	Resultado
Sexo femenino/masculino (%)	55/45
Edad (años)	57.95 ± 1.07
IMC (kg/m^2)	29.85 ± 0.45
Glucosa en ayuno (mg/dL)	186.66 ± 6.82
Hemoglobina glucosilada (%)	8.29 ± 0.16
Presión sistólica en consultorio (mmHg)	137.22 ± 1.76
Presión diastólica en consultorio (mmHg)	83.97 ± 0.89
Colesterol total (mg/dL)	186.93 ± 4.64
Colesterol HDL (mg/dL)	45.57 ± 1.43
Colesterol LDL (mg/dL)	102.32 ± 3.22
Creatinina (mg/dL)	0.99 ± 0.04
Ácido úrico (mg/dL)	5.39 ± 0.14
Tratamiento antihipertensivo	
Sin tratamiento (%)	38.6
Un fármaco (%)	31.5
Combinación de dos fármacos (%)	20.5
Combinación de tres o más fármacos (%)	9.4

y 19.6% tratamiento con insulina sola o en combinación con antidiabéticos orales. La combinación prescrita con más frecuencia fue metformina más glimepirida (36.2%), seguida de metformina más glibenclamida (22.8%).

El **Cuadro 2** muestra la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, 68.5% tenía obesidad abdominal, 61.4% tenía antecedente de hipertensión arterial antes de la realización del MAPA, 43.3% eran obesos y 42.5% tenían sobrepeso.

En relación con el grado de control glucémico de la población estudiada, 27% tenía glucosa en ayuno menor a 130 mg/dL y 32.3% tenía hemoglobina glucosilada menor o igual a 7%.

Se encontró que 92.9% de los pacientes tenían concentraciones de creatinina sérica normales, 9.4% tenía antecedente personal de enferme-

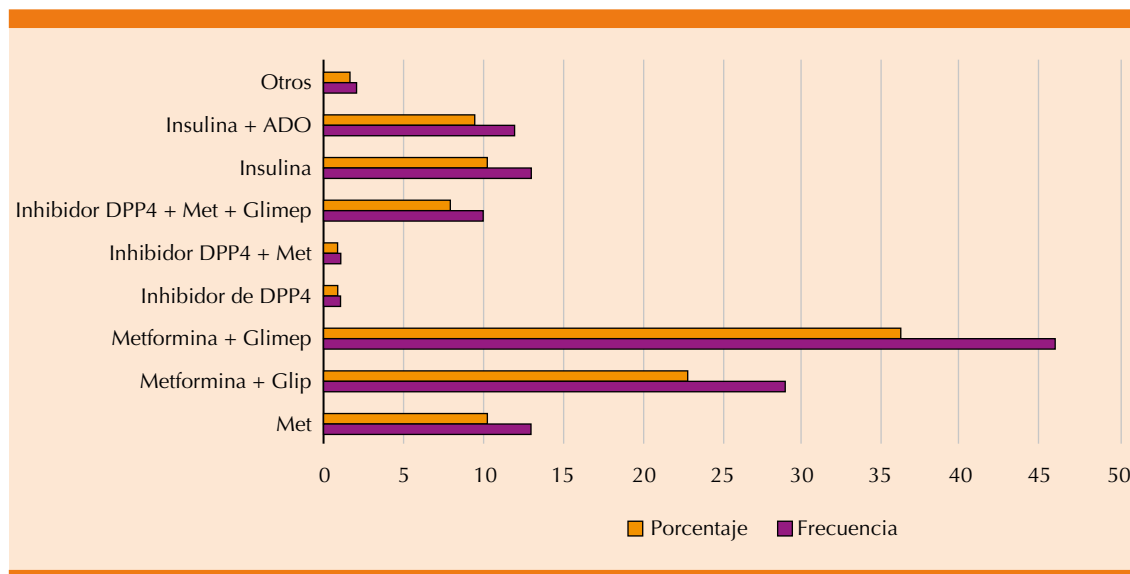


Figura 1. Tipo de tratamiento antidiabético en pacientes sometidos a monitoreo ambulatorio de la presión arterial. ADO: antidiabéticos orales; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; Met: metformina; Glimep: glimepirida; Glib: glibenclamida.

Cuadro 2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos sometidos a monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)

Factor de riesgo	Frecuencia (%)
Hipertensión arterial previo al MAPA	78 (61.4)
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana	7 (5.5)
Tabaquismo	31 (24.4)
Sobrepeso	54 (42.5)
Obesidad	55 (43.3)
Colesterol total > 200 mg/dL	55 (43.3)
Colesterol HDL < 40 mg/dL	35 (27.6)
Colesterol LDL > 100 mg/dL	67 (52.8)
Hiperuricemia	30 (23.6)
Obesidad abdominal	87 (68.5)

dad cardiovascular y 11% tenía hipertrofia de ventrículo izquierdo por criterios electrocardiográficos.

Antes de la realización del MAPA 61.4% de los pacientes tomaba tratamiento antihipertensivo. En la **Figura 2** se muestra el tipo de tratamiento recibido. El tratamiento más frecuente fue un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) en monoterapia, seguido de la combinación de un ARA II más diurético.

Resultados del monitoreo ambulatorio de la presión arterial

La media de lecturas de presión arterial durante 24 horas fue de 76.83 ± 0.46 . En el **Cuadro 3** se muestran las principales alteraciones encontradas durante el MAPA. La proporción de hipertensión nocturna o falta de control nocturno fue de 66.1% (IC95% 57.51-74.76). En relación con los patrones circadianos de presión arterial 49.6% (IC95% 40.51-58.7) tenía patrón no dipper y 24.4% (IC95% 16.54-32.37) patrón riser. Además, se encontró una proporción de

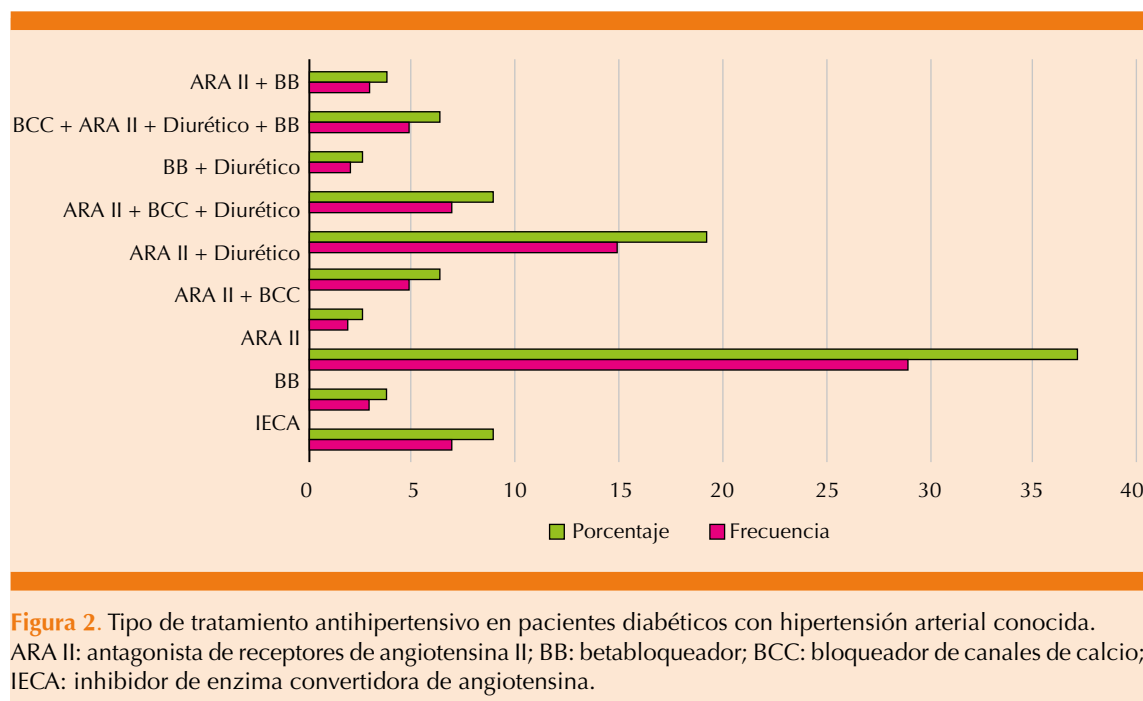


Figura 2. Tipo de tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos con hipertensión arterial conocida. ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II; BB: betabloqueador; BCC: bloqueador de canales de calcio; IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.

Cuadro 3. Prevalencia de alteraciones del monitoreo ambulatorio de la presión arterial en pacientes diabéticos

Alteración	Porcentaje	IC95%
Hipertensión de 24 horas	46.5	37.39-55.24
Hipertensión diurna	35.4	26.7-44.15
Hipertensión nocturna o falta de control nocturno	66.1	57.51-74.76
Hipertensión nocturna aislada o falta de control nocturno exclusivo	32.3	23.75-40.81
Patrones circadianos		
Dipper	22.8	15.14-30.52
No dipper	49.6	40.51-58.7
Dipper extremo	3.1	0.86-7.87
Riser	24.4	16.54-32.27
Otras alteraciones		
Hipertensión enmascarada	22.8	15.14-30.53
Hipertensión de bata blanca	7.9	2.76-12.95

hipertensión enmascarada de 22.8% (IC95% 15.14-30.53).

La prevalencia de hipertensión nocturna aislada o falta de control exclusivamente por la noche

fue de 32.3% (IC95% 23.75-40.81). Esta alteración conllevó a la observación de que 50% (IC95% 38.56-61.43) de los pacientes diabéticos con presión diurna controlada tenía hipertensión nocturna aislada.



En el análisis de regresión logística la única variable asociada de forma significativa con la existencia de hipertensión nocturna es el tabaquismo. El riesgo de hipertensión nocturna es 3.40 veces mayor en fumadores que en no fumadores (OR 3.4; IC95% 1.20- 9.64).

En el análisis de regresión lineal simple se encontró correlación positiva entre los valores de presión arterial sistólica nocturna y la edad de los pacientes, años de evolución de la diabetes mellitus, concentración de colesterol total en sangre y las concentraciones de creatinina sérica.

En el análisis de regresión lineal múltiple, ajustado para cada una de estas variables, la concentración de creatinina, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y la edad del paciente mantuvieron correlación positiva con los valores de presión sistólica nocturna. Por cada año de evolución de la diabetes mellitus, la presión sistólica nocturna se incrementó 0.65 mmHg (IC95% 0.14-1.16; $p = 0.01$), independientemente de las concentraciones de creatinina y de la edad del paciente.

En el caso de la creatinina sérica los valores de presión arterial sistólica nocturna se incrementaron 7.57 mmHg por cada mg/dL de aumento, independientemente de los años de evolución de la diabetes mellitus y de la edad del paciente (IC95% 1.34-13.80; $p = 0.01$).

En relación con la edad, por cada año de aumento a partir del año inmediatamente inferior, la presión sistólica aumentó 0.30 mmHg (IC95% 0.05-0.55; $p = 0.02$), independientemente de la creatinina y de los años de evolución de la hipertensión arterial.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos muestran las alteraciones del monitoreo ambulatorio de la presión arterial

(MAPA) en una población de pacientes hondureños con diabetes mellitus tipo 2. El análisis de los datos obtenidos pone de manifiesto que las alteraciones del MAPA en este grupo de pacientes son frecuentes, especialmente las alteraciones nocturnas de la presión arterial. Encontramos que sólo 22.8% de los pacientes tienen un patrón circadiano de descenso nocturno normal y que 74% tiene un patrón alterado de descenso (49.6% no dipper y 24.4% riser). La prevalencia de hipertensión nocturna o falta de control nocturno de la presión arterial también es elevada (66.1%). Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios realizados principalmente en Europa.^{12,16,17}

El MAPA es una herramienta importante para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial, permite evaluar las cifras absolutas de presión arterial nocturna y los patrones circadianos de descenso. La evaluación de estas características, en especial de los valores absolutos de presión arterial nocturna, es de gran importancia debido a que son las que mejor se correlacionan con daño a órgano diana.³⁻⁶

El MAPA es el único método que permite identificar a los pacientes con hipertensión nocturna aislada o falta de control exclusivamente por la noche. Encontramos que la prevalencia de esta alteración fue de 32.3%. Al analizar a los pacientes con presión diurna controlada observamos que 50% tenía hipertensión nocturna aislada. Este dato es similar al encontrado en otras publicaciones,¹⁸ lo que remarca el papel del MAPA como una herramienta indispensable para la evaluación de los pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial. La importancia de este hecho radica en estudios recientes que han demostrado que la utilización de la hipertensión nocturna como blanco terapéutico disminuye la mortalidad cardiovascular.¹³

El MAPA también permite obtener el diagnóstico de hipertensión de bata blanca y de hipertensión

enmascarada. Encontramos prevalencia de la primera de 7.9% y de la segunda de 22.8%. Este hallazgo de hipertensión enmascarada permite ofrecer tratamiento a pacientes que no son detectados mediante la evaluación convencional de la presión arterial.

Los factores vinculados de forma significativa con la existencia de hipertensión nocturna fueron el consumo de tabaco, los años de evolución de la diabetes mellitus, la edad de los pacientes y las concentraciones de creatinina sérica. Todos estos parámetros se asocian con lesión del endotelio vascular, por lo que la hipertensión nocturna podría ser el reflejo de este daño.

En vista de la elevada prevalencia de alteraciones nocturnas de la presión arterial y de los estudios recientes que muestran disminución de la mortalidad cardiovascular con la cronoterapia de la hipertensión arterial, debe utilizarse el MAPA como herramienta rutinaria para el diagnóstico y evaluación de los pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial.

REFERENCIAS

- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
- Gorostidi M, Segura J, De la Sierra A. Hipertensión arterial nocturna. *Hipertens Riesg Vasc* 2010;27(supl 1):26-33.
- Clement DL, de Buyzere ML, de Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1165-73.
- Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz J, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21:443-50.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2012;25:325-34.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep-time blood pressure: Prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol Int* 2013;30:68-86.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.
- Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28:2036-45.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090-8.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.
- Ramón C, Hermida, Diana E. Ayala, Artemio Mojón & José R. Fernández (2010) Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiology International* 27(8):1629-1651, DOI: 10.3109/07420528.2010.510230
- Japanese Circulation Society. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation J* 2016;76:508-19.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker HAJ, Zanchetti A. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM, en representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes incluidos en el registro. *Med Clin (Barc)* 2007;129:1-5.



17. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466-72.
18. Gorostidi M, De la Sierra A, Segura J, Tranche S, López-Zuñiga MC, García-Puig J, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABMP Registry. Prevalence of isolated nocturnal hypertension in treated hypertensives. The Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. *J Hypertens* 2008;26 Suppl 1:S502-3 [abstract].

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.

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



Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S®
fenitoína sódica



Control y evaluación de la microalbuminuria en una población del estado de Nayarit, México. Estudio realizado mediante la automedición a préstamo de la presión arterial

Control and evaluation of microalbuminuria in a population of the state of Nayarit, Mexico. Study conducted by self-measurement on loan of blood pressure.

Manuel Delgado-Mejía,¹ Claudia Delgado-Astorga,³ Tomás Ávalos-Ruvalcaba,² Patricia Paredes-Casillas,⁴ Edgar González-González⁴

Resumen

ANTECEDENTES: Existen antecedentes de que el control estricto de las cifras de presión arterial puede repercutir favorablemente evitando la aparición de microalbuminuria y, por tanto, previniendo la nefropatía, asimismo, disminuye significativamente los desenlaces fatales por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

OBJETIVO: Demostrar que el control estricto de las cifras tensionales puede disminuir la microalbuminuria.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional y descriptivo efectuado de enero a diciembre de 2017, en el que se evaluaron pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica o ambas; la selección fue aleatoria. A estos pacientes se les incorporó en un protocolo de automedición a préstamo de la presión arterial. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica.

RESULTADOS: Se incluyeron 200 pacientes en quienes se midió la correlación entre múltiples variables y la existencia de microalbuminuria. Se encontró correlación estadísticamente significativa al segmentar a los pacientes según la clasificación de ACC/AHA 2017 y posterior al ajuste de la dosis de antihipertensivo con valor de $p = 0.00001$.

CONCLUSIONES: Con estos hallazgos podría plantearse el ajuste del tratamiento con base en las cifras tensionales del paciente, sin importar si el tratamiento es con IECAS o ARA II.

PALABRAS CLAVE: Presión arterial; microalbuminuria; antihipertensivo.

Abstract

BACKGROUND: There are precedents that the strict control of the blood pressure figures can have a favorable impact avoiding the development of microalbuminuria, and therefore preventing the appearance of nephropathy, as well as significantly reducing fatal outcomes due to cardiovascular and cerebrovascular disease.

OBJECTIVE: To show that strict control of tension figures can impact decreasing the microalbuminuria.

MATERIAL AND METHOD: An observational and descriptive study was done from January to December 2017 with patients with an established diagnosis of type 2 diabetes mellitus and/or systemic hypertension, with random selection. These patients were incorporated into a Self-Commissioning Protocol to loan blood pressure. Patients with chronic kidney disease were not included.

RESULTS: There were included 200 patients. The correlation between multiple variables and the presence of microalbuminuria was measured finding a statistically significant correlation when segmenting patients according to the ACC/AHA 2017 classification and after adjusting the antihypertensive dose with $p = 0.00001$.

CONCLUSIONS: Treatment should be adjusted based on the patient's blood pressure, regardless of whether the treatment is with IECAS or ARA II.

KEYWORDS: Blood pressure; Microalbuminuria; Antihypertensive.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, ISSSTE, Tepic, Nayarit, México.
² Catedrático de la Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, Nayarit, México.
³ Departamento de Medicina Interna.
⁴ Departamento de Epidemiología, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: junio 2018

Aceptado: septiembre 2018

Correspondencia

Manuel Delgado Mejía
delmej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Delgado-Mejía M, Delgado-Astorga C, Ávalos-Ruvalcaba T, Paredes-Casillas P, González-González E. Control y evaluación de la microalbuminuria en una población del estado de Nayarit, México. Estudio realizado mediante la automedición a préstamo de la presión arterial. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):864-873.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2617>



ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública en el mundo, en México y en el estado de Nayarit, y las proyecciones de sus efectos en el futuro son alarmantes. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la diabetes afecta más de 170 millones de personas en el mundo y su número se incrementará a 370 millones en 2030.¹ Cerca de un tercio de los afectados a la larga experimentarán deterioro de la función renal.² El primer signo clínico de disfunción renal en pacientes con diabetes es generalmente la microalbuminuria (un signo de disfunción endotelial no necesariamente confinado al riñón),³ que afecta a 2-5% de los pacientes por año.^{4,5} En la diabetes mellitus tipo 2 la microalbuminuria casi nunca es reversible,^{6,7} pero en lugar de esto progresa a proteinuria manifiesta en 20 a 40% de los pacientes.^{8,9} Aunque es común que la concentración de albúmina urinaria aumente previo al decremento de la tasa de filtración glomerular, ahora está establecido especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que la tasa de filtración glomerular puede disminuir independientemente de la concentración de albúmina urinaria.¹⁰ En 10 a 50% de pacientes con proteinuria, aparecerá enfermedad renal crónica que finalmente requiere diálisis o trasplante renal.^{11,12} El 40 a 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria a la larga morirá de enfermedad cardiovascular,^{8,13} la tasa de muerte de causa cardíaca es tres veces más alta entre pacientes con diabetes, pero sin evidencia de enfermedad renal.⁵

En pacientes con diabetes y enfermedad renal, disminuir la presión arterial y las concentraciones de albúmina urinaria es efectivo para reducir el riesgo de enfermedad renal de estadio final, así como de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular cerebral.¹⁴ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores

de angiotensina II parecen ser los agentes antihipertensivos más eficaces.^{12,15} El tratamiento con enalapril en un periodo de seis años disminuyó la incidencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se mantuvieron normotensos y no obesos.¹⁶ Un aspecto no resuelto es si estos medicamentos pueden prevenir microalbuminuria aun cuando se den a pacientes con hipertensión, diabetes tipo 2 y excreción de albúmina normal. Cuando realizamos el control de la presión arterial con el método de automedición a préstamo de la presión arterial con aparato automático, observamos que, aun obteniendo cifras tensionales normales en casa, la microalbuminuria puede persistir.^{17,18} Aún es más debatible si la microalbuminuria rutinariamente refleja enfermedad renal. La diabetes es la causa más prevalente de enfermedad renal de estadio final, seguida por la hipertensión. El centro para la prevención y control de enfermedades (CDC) estima que 1 por cada 3 adultos en Estados Unidos tendrá diabetes en 2050 si todo continúa igual.¹⁹

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo, efectuado de enero a diciembre de 2017, en el que participaron pacientes de 30 años o mayores, de uno y otro sexo, que tuvieran antecedente de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 o ambas, sin importar el tiempo de evolución. Los pacientes provenían de la consulta externa del departamento de Medicina Interna del Hospital General del ISSSTE en Tepic, Nayarit, y de la Policlínica de Especialidades (clínica de diabetes privada en la misma ciudad). Asimismo, los pacientes con insuficiencia renal crónica, enfermedad renal no diabética y contraindicación para recibir IECAS o antagonistas de angiotensina II se excluyeron del protocolo. Se midió la microalbuminuria en todos los pacientes al momento de su ingreso al protocolo con el método de Micraltest (Boehringer Mannheim); el uso de la tira reactiva Micraltest en el escru-

tinio de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión esencial o ambas es un método rápido, válido y relevante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en los pacientes no diabéticos con hipertensión arterial esencial, que se demostró previamente en México, con correlación entre nefelometría y Micraltest que fue estadísticamente significativa (Rev Med Inst 2005, Ver.). La hipertensión arterial se definió y clasificó de acuerdo con los criterios ACC/AHA2017. Estos pacientes se incorporaron a un protocolo de automedición a préstamo de la presión arterial, que consiste en instruir a los pacientes para realizar sus automediciones en casa con un aparato automático (OMRON 713 C); tres de esas mediciones se hacen por la mañana, tres por la tarde y tres por la noche durante tres días consecutivos con intervalo de 5 minutos de descanso entre cada medición, con un total de 27 tomas de automedición. Asimismo, al principio y al final del estudio los investigadores realizaron el registro de la presión arterial con el aparato automático (OMRON 713 C), validado en Estados Unidos y en México, por tres veces consecutivas con intervalo de 5 minutos de descanso entre cada medición para ingresar al protocolo. El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se confirmó con determinación sérica de glucosa en ayunas; se consideró diagnóstico positivo con valores mayores de 126 mg/100 mL de glucosa. Todos los pacientes otorgaron consentimiento informado. El protocolo se realizó en concordancia con la Declaración de Helsinki. Éste fue un estudio académico, independiente, realizado en el Hospital del ISSSTE (Hospital General, ISSSTE, Tepic, Nayarit, México) y la clínica de diabetes (Policlínica de Especialidades privada en la misma ciudad). El principal investigador y coordinador del estudio escribió el protocolo del mismo y escribió el artículo. Por último, a todos los pacientes se les midió la presión arterial en consultorio al final del estudio por los investigadores, sólo con aparato automático (OMRON 713 C) con tres mediciones

consecutivas con intervalo de 5 minutos entre cada medición. La meta de obtención de cifras tensionales fue de 120/80 mmHg y se verificó apego al tratamiento y vaciado de los resultados en su hoja de control de presiones arteriales en casa. Durante el seguimiento de los pacientes algunos requirieron ajuste de dosis, se tomaron como base los resultados de automedición a préstamo de la presión arterial realizada por los pacientes para ajustar las dosis de antihipertensivos, aumentando en promedio al doble de la dosis inicial de cada fármaco antihipertensivo.

Análisis estadístico

Para el análisis del desenlace primario todos los datos se incluyeron. Los datos se manejaron con el programa informático SPSS versión 23 y EpiInfo 7. Los análisis correspondieron a tablas de frecuencias, estadísticos descriptivos y análisis de correlación de variables cuantitativas.

RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes. El periodo de seguimiento fue de un año en todos los pacientes. Las características basales demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**. Los medicamentos tomados por los sujetos en forma basal se muestran en el **Cuadro 2**.

Medicamentos ARA II y IECAS

En este protocolo de los 200 pacientes incluidos se administraron ARA II en 122 pacientes (61%), mientras que los IECAS se administraron a 53 pacientes (26.5%). Los pacientes ya estaban tratados al inicio del protocolo con estos fármacos, sólo se ajustó la dosis de acuerdo con su evolución. El resto de los pacientes que no recibieron medicamentos de tipo ARA II o IECAS fueron prehipertensos ($n = 25$), a los que sólo se les dio seguimiento porque de ellos 16 eran, además, diabéticos.

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes asignados al estudio

Variable	Núm. (%)	IC95%
Sexo		
Mujer	117 (58.5)	51.34-65.41
Hombre	83 (41.5)	34.59-48.66
Diabetes		
Sí	110 (55)	47.82-62.02
No	90 (45)	37.98-52.18
Hipertensión		
Sí	175 (87.5)	82.1-91.74
No	25 (12.5)	8.26-17.9
Clasificación inicial ACC/AHA 2017		
Presión arterial normal	10 (5)	2.42-9
Elevación de la presión arterial	27 (13.5)	9.09-19.03
Hipertensión 1	44 (22)	16.46-28.39
Hipertensión 2	69 (34.5)	27.94-41.53
Hipertensión 3	50 (25)	19.16-31.6
Tratamiento con ARA II		
Sí	122 (61)	53.87-67.8
No	78 (39)	32.2-46.13
Tratamiento con IECA		
Sí	53 (26.5)	20.52-33.19
No	147 (73.5)	66.81-79.48

En el **Cuadro 3** se muestra el análisis bivariado entre microalbuminuria y cada una de las variables de interés (no se incluyen las variables edad, cintura abdominal y peso, porque no mostraron significación estadística). Al inicio del estudio se encontró que la única variable que demostró influir en la existencia de microalbuminuria fue la diabetes mellitus. Al hacer la medición de microalbuminuria al final del estudio, se observó que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica tuvieron valor *p* significativo.

Al hacer el análisis multivariado, el modelo que tuvo mayor significación estadística y *r*² mayor es el que incluyó las variables diabetes, hipertensión y la clasificación de los medicamentos

Cuadro 2. Medicamentos antihipertensivos

Medicamentos	Núm. (%)	IC95%
Tratamiento con ARA II		
Ninguno	78 (39)	32.2-46.13
Candesartán	12 (6)	3.14-10.25
Irbesartán	5 (2.5)	0.82-5.74
Losartán	17 (8.5)	5.03-13.26
Olmesartán	6 (3)	1.11-6.42
Telmisartán	32 (16)	11.21-21.83
Valsartán	50 (25)	19.16-31.6
Tratamiento con IECA		
Ninguno	147 (73.5)	66.81-79.48
Captopril	2 (1)	0.12-3.57
Enalapril	43 (21.5)	16.02-27.85
Lisinopril	1 (0.5)	0.01-2.75
Ramipril	7 (3.5)	1.42-7.08

por categoría y dosis, este análisis multivariado del inicio y final del estudio se muestra en el **Cuadro 4**. Se observa que los factores que más influyeron en la existencia de microalbuminuria fueron la diabetes, el grado de hipertensión 3 y un mal tratamiento contra la hipertensión.

DISCUSIÓN

La nefropatía diabética es causa común de incremento de enfermedad renal de estadio final¹ y la aparición y tasa de deterioro renal están más estrechamente relacionadas con las cifras de presión arterial de los pacientes. Los comités mundiales de guías generales concluyen que la presión arterial en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica debe mantenerse en valores de 130/80 mmHg o menores. La microalbuminuria es predictiva de nefropatía diabética y enfermedad cardiovascular prematura;^{4,20} por tanto, las guías generales recomendadas por las sociedades europeas y americana en los pacientes con diabetes deben utilizarse para corroborar la existencia de microalbuminuria.^{5,6} La sobreactividad del sistema renina-angiotensina

Cuadro 3. Análisis bivariado entre microalbuminuria y cada una de las variables de interés

	Microalbuminuria inicial			Microalbuminuria final		
	N	Media	p	N	Media	p
Sexo						
Femenino	117	22.68	0.47	117	19.42	0.73
Masculino	83	19.46		83	20.96	
Diabetes						
Sí	110	28.3	0.0004	110	27.83	0.00006
No	90	12.84		90	10.56	
Clasificación de la hipertensión						
Presión arterial normal	10	32	0.3	58	16.92	0.0001
Elevación de la presión arterial	27	26.65		42	17.86	
Hipertensión 1	44	14.57		39	19.74	
Hipertensión 2	69	19.66		46	14.78	
Hipertensión 3	50	24.64		15	55.33	
Tratamiento con ARA II						
Sí	122	24.64	0.06	122	22.91	0.1
No	78	16.19		78	15.6	
Tratamiento con IECA						
Sí	53	18.55	0.44	53	17.36	0.46
No	147	22.35		147	21.03	

se ha implicado en el deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía diabética y en pacientes con enfermedad renal crónica de estadio 3 o 4 con microalbuminuria o macroalbuminuria.^{7,9,21} Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores $\alpha 1$ lentifican el empeoramiento de la tasa de filtración glomerular y disminuyen la tasa de excreción de albúmina. La inhibición con IECAS retarda el inicio de la microalbuminuria en pacientes con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, normalalbuminuria y función renal normal.⁷ En el estudio BENEDICT,²² efectuado en Bérgamo, Italia, se estudiaron 1204 pacientes que recibieron tratamiento durante tres años con trandolapril (301 pacientes), otro grupo recibió trandolapril más verapamilo (300 pacientes) y el último grupo sólo verapamilo (300 pacientes). El desenlace primario fue la aparición de mi-

croalbuminuria (excreción nocturna de menos de 20 $\mu\text{g}/\text{minuto}$ en dos visitas consecutivas). Se concluyó que en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión pero con microalbuminuria, la administración de trandolapril, solo o combinado, disminuyó la incidencia de microalbuminuria, mientras que no se conoce que ocurran beneficios similares cuando los ARA II se inician de manera temprana en el curso de la diabetes.^{9,23-29}

Las razones del manejo subóptimo de la enfermedad renal diabética incluyen: ausencia de diagnóstico temprano, ausencia de intervenciones agresivas, ausencia de comprensión acerca del tratamiento actual de pacientes con enfermedad renal diabética y, finalmente, desconocimiento de cuáles intervenciones son más exitosas.^{30,31}

**Cuadro 4.** Análisis multivariado de las variables que más influyen en la microalbuminuria al inicio y final del estudio

Variable	Inicio		Final	
	Num.	Valor p	Núm.	Valor p
Diabetes	110	0.0006	110	0.0002
Elevación de la presión arterial	27	0.13	42	0.82
Hipertensión 1	44	0.03	39	0.35
Hipertensión 2	69	0.06	46	0.67
Hipertensión 3	50	0.24	15	0.0006
Candesartán 8	4	0.12	2	0.33
Candesartán 16	7	0.53	9	0.3
Captopril 50	1	0.47	0	-
Captopril 100	0	-	1	0.46
Enalapril 10	27	0.09	15	0.07
Enalapril 20	16	0.65	28	0.9
Irbesartán 150	4	0.9	3	0.98
Irbesartán 300	0	-	1	0.97
Lisinopril 10	1	0.23	0	-
Lisinopril 20	0	-	1	0.53
Losartán 50	20	0.07	13	0.1
Losartán 100	1	0.98	8	0.46
Olmesartán 40	5	0.03	5	0.29
Ramipril 2.5	1	0.71	0	-
Ramipril 5	1	0.52	2	0.91
Ramipril 10	5	0.5	2	0.68
Ramipril 20	0	-	3	0.4
Telmisartán 40	8	0.97	6	0.27
Telmisartán 80	26	0.19	25	0.45
Telmisartán 160	0	-	3	0.67
Valsartán 80	42	0.02	28	0.55
Valsartán 160	5	0.04	18	0.12
Valsartán 40	1	0.00003	2	0.12
R2		0.25		0.23
F		2.483		2.135

La enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular efectiva [eGFR] menor de 60 mL/minuto/1.73 m²) o la relación albúmina-creatinina urinaria de menos de 30 mg/g se estima que afecta a 13% de la población en Estados Unidos. La diabetes es la causa más prevalente

de enfermedad renal de estadio final, seguida por la hipertensión. El centro para prevención y control de enfermedades estima que 1 de cada 3 adultos en Estados Unidos tendrá diabetes en 2050 si continúa igual.³² De manera rutinaria los clínicos usan la eGFR de menos de 60 mL/

minuto/1.73 m² como marcador de enfermedad renal, pero las fórmulas son generales y estiman tasa de filtración glomerular (puede haber 15-20% de variación entre la filtración glomerular estimada y la verdadera GFR). En edad normal resultará en tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/minuto/1.73 m² en mucha gente. Aún es más debatible si la microalbuminuria rutinariamente refleja enfermedad renal.³²

Además, los pacientes etiquetados con enfermedad renal diabética pueden tener otros diagnósticos, por ejemplo, hipertensión arterial sistémica o nefropatía de IgA. Consideramos que hay gran posibilidad de muerte en el paciente que progresa a enfermedad renal de estadio final y la tasa de mortalidad en terapia con diálisis es de 15 a 20% por año. Las tasas de enfermedad renal de estadio final debida a diabetes en afroamericanos, americanos nativos y población hispana han aumentado, mientras que las tasas no han cambiado en los últimos 10 años en poblaciones blancas y asiáticas en Estados Unidos.³²

Aunque es común que la concentración de albúmina urinaria aumente previo al decremento de la tasa de filtración glomerular, ahora está establecido especialmente en pacientes con diabetes mellitus 1 que la tasa de filtración renal puede disminuir independientemente de la concentración de albúmina urinaria.³³ El estudio DEMAND evaluó una cohorte de pacientes con diabetes mellitus 2 (32,000 de 18 a 80 años). Los autores reportaron que la enfermedad renal crónica fue retardada en 17% de los pacientes con normoalbuminuria (enfermedad renal crónica diabética estadios 3-5) y significativamente la función renal reducida se encontró en 27% de los pacientes con microalbuminuria y en 31% de los sujetos con proteinuria. La depuración de creatinina fue de menos de 60 mL/minuto en 20% de los pacientes con normoalbuminuria, 30% de los sujetos con microalbuminuria y

35% de los pacientes con macroalbuminuria. De tal forma que los pacientes con nefropatía diabética pueden tener reducción de la tasa de filtración renal y concentración de albúmina urinaria normal.³⁴

Las intervenciones primarias que disminuyen el progreso de la enfermedad renal diabética son el control de hemoglobina glucosilada,³⁵ el control de la presión arterial,¹⁰ dejar de fumar³⁶ y la disminución de la concentración de albúmina urinaria.³⁷

Estudios recientes, como el ADA, han elevado las guías generales de metas de presión arterial de 130/80 a 140/80 mmHg que puede tener un efecto en la prevención primaria de enfermedad renal diabética.³⁸ Sin embargo, el estudio ACCORD no encontró el efecto benéfico de control intenso de la presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg en el riesgo de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular.³⁹ Una meta general es mantener la presión arterial en menos de 140 mmHg en pacientes sin enfermedad renal diabética y la presión arterial de menos de 130/80 mmHg es el blanco en pacientes con enfermedad renal diabética.¹⁹

Las asociaciones entre los tratamientos para bajar la presión arterial y desenlaces no fueron significativamente diferentes, sin importar la clase de fármaco prescrito, excepto para apoplejía e insuficiencia cardíaca. Estos resultados condujeron a reconsideraciones potencialmente diferentes de las hechas en varias guías generales recientes. Por ejemplo, la JNC 8 reciente relajó el umbral para iniciar el tratamiento antihipertensivo de 130 a 140 mmHg en individuos con diabetes.

El estudio ACCORD, que comparó un blanco de disminuir de 140 a 120 mmHg, fue citado en apoyo a esta decisión, sin reducción significativa en desenlaces de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y apoplejía no



fatal.³⁹ En pacientes con diabetes mellitus 2, la disminución de la presión arterial se vinculó con disminución de la mortalidad y otros desenlaces clínicos. Los datos indican que mayor reducción por debajo de 130 mmHg se asocia con menor riesgo de apoplejía, retinopatía y albuminuria.¹⁹

En este estudio de 200 pacientes las características más relevantes fueron: el promedio de edad, que fue de 65 años en uno y otro sexo, asimismo, el sexo masculino correspondió a 41.5% de casos y el femenino a 58.5%, todo esto acorde con otras publicaciones. Una variable que consideramos de gran trascendencia fue la medición de la cintura abdominal como factor de medición de valor pronóstico, ya que se obtuvo un resultado promedio de 99.6 cm en uno y otro sexo, lo que refleja que el promedio está aumentado significativamente porque el promedio en el sexo masculino es de menos de 90 cm, mientras que en mujeres es de menos de 80 cm, sin obtener el valor ideal prácticamente en todo el universo de pacientes. En cuanto al objetivo principal del estudio, que fue demostrar que el control adecuado de las cifras tensionales influye de manera importante en la disminución de los índices de microalbuminuria, en este estudio se demostró que, al momento de la inclusión en el protocolo, la mayoría de los pacientes estaban en los grados 2 y 3 de hipertensión. Cuando realizamos el control de medición de la presión arterial con el método de automedición a préstamo con aparato automático tipo Omron (713, C), con su respectivo ajuste de dosis, 50% de los pacientes pasó a la clasificación de presión arterial normal y elevación de la presión arterial (antes del ajuste de dosis sólo 18.5% de los pacientes estaba dentro de esta clasificación) y al realizar la medición de microalbuminuria seis meses a un año después de estas mediciones, encontramos que sólo los pacientes con grado de hipertensión 3 tuvieron promedio elevado de microalbuminuria, con 55.33 g/L.

Lo anterior muestra que otros factores, además del buen control de la presión arterial, influyen de manera determinante en la persistencia o aumento de la microalbuminuria, lo que obliga a realizar otros estudios complementarios que proporcionen información adicional para determinar de qué manera, además de la administración de bloqueadores de ARA II o IECAS, pueden influir favorablemente en esta variable, y finalmente pueden repercutir en un mejor pronóstico de vida y menor deterioro de la función renal a largo plazo, evitando así incrementar la prevalencia de pacientes con disfunción renal y finalmente insuficiencia renal crónica y el uso de diálisis ambulatoria o hemodiálisis.

En este estudio se midió la correlación entre el buen control de la presión arterial sistólica y diastólica y la disminución consecuente de microalbuminuria. Se observó que el cambio fue mayor con el tratamiento estricto que lo que podía esperarse sin control. Se encontró correlación estadísticamente significativa cuando se comparó el control de la presión arterial estadiando los pacientes de acuerdo con la clasificación de ACC/AHA 2017. La microalbuminuria disminuyó en pacientes con tratamiento antihipertensivo, a quienes se ajustó la dosis del fármaco ya sea con manejo con ARA II o IECAS y sólo continuaron con microalbuminuria significativa los pacientes con grado de hipertensión 3. Por último, al comparar el grupo tratado con ARA II vs IECAS para saber cuál es mejor para el control de la microalbuminuria, en los pacientes el resultado final no fue estadísticamente significativo con valores $p = 0.1$ y $p = 0.46$, respectivamente. Para fines prácticos puede sugerirse que el buen control de la presión arterial es coadyuvante en el retraso del daño renal y evolución de las afecciones ocasionadas por la diabetes como enfermedad concomitante; sin embargo, esta medida no frenará los daños finales ocasionados ni es capaz de revertirlos. Es importante insistir en que es necesario el análisis

consciente de forma individual porque existe un elevado número de variables y factores que condicionarán la respuesta de cada paciente, asimismo, es necesario observar el grado de cumplimiento de indicaciones médicas, el apego al tratamiento farmacológico, así como adecuaciones terapéuticas según estados patológicos y, finalmente, cambios en el estilo de vida.

REFERENCIAS

- World Health Organization. The Diabetes Program 2004. (Accessed September 21, 2004).
- Ramuzzi G, Shieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
- Ritz E. Albuminuria and vascular damage- the vicious twins. *N Engl J Med* 2003;348:2349-52.
- Gall MA, Jouggard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;324:783-8.
- Adler AL, Stevens RJ, Manley SE, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warran JH. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
- Parving HH, Lehenert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
- Nelson RG, Knowler WC, Pettit DJ, Bennet PH. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991;151:1761-60.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effect of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-1097.
- Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johanson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE Inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1330-4.
- Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rectors. The Kidney*, 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders, 2004;1777-818.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
- Brenner BM, Cooper ME. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861.
- Ravit M, Brosh D, Levi Z, Bar Dayan Y. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuria patients with type 2 diabetes mellitus a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
- Calvo-Vargas CG, Padilla V, Medina M. Reproducibility end cost of home blood pressure using the "Loaned self-measurement model". *Blood Pressure Monit* 2001;6:1-8.
- Calvo-Vargas CG, Rubio Guerra AF, Galarza-Delgado D, García C, Delgado-Mejía M. Eficacia del valsartan y la hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Estudio realizado mediante la autome-dición a préstamo de la presión arterial. *Med Int Mex* 2002;18(2):67-74.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(6):603-615.
- Ruggenti P, Remuzzi G. The diagnosis of renal involvement in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr-Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:141-51.
- UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53. *Lancet* 1999;354:602.
- BENEDICT Group. The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT): Design and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 2003;24:442-61.
- High blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13. *BMJ* 1999;318:29.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Heart outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes



- mellitus: results of the (HOPE) study, and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59. (Erratum, *Lancet* 2000;356:860).
27. Viberty G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994;271:275-9.
 28. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
 29. Calvo GC. La atención del paciente con hipertensión arterial. Un enfoque para el consultorio. Mexico: JGH editores, 1999.
 30. Calvo-Vargas CG. Nuevos retos del control de la hipertensión arterial en México. *Rev Med IMSS (Mex)* 1998;36(3):199-205.
 31. Thijs L, Staessen JA, Celis H, de Gaudemaris R, Imai Y, Julius S, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med* 1998;158:481-8.
 32. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63(Suppl 2):S3-S21.
 33. Caramori MI, Fioretto P, Maurer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type I diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52(4):1056-1640.
 34. Dwyer JP, Parving HH, Ravid M, Ramuzzi G, Lewis JB. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND Study. *Cardio Renal Med* 2012;2(1):1-10.
 35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
 36. Chakkarwar VA. Smoking in diabetic nephropathy sparks in the fuel tank? *World J Diabetes* 2012;3(12):186-195.
 37. Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):529-531.
 38. Accord Study Group. Cushman WC, Evans GW, Bryngton RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585.
 39. Parving H, et al, for the ALTITUDE Investigators. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.

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.

Definición de la **Eyacuación Precoz** basada en la evidencia científica de la Sociedad Internacional de Medicina Sexual:¹



Priligy[®]
Dapoxetina

Primer fármaco oral desarrollado específicamente para el tratamiento de la **Eyacuación Precoz**¹

Para una **mayor satisfacción en la relación de pareja**¹

● **Posología.**³

Dosis inicial: 30 mg, administrados de 1 a 3 horas antes de la actividad sexual.

- Se puede aumentar la dosis hasta 60 mg.
- 1 tableta con un vaso de agua.



 **MENARINI**
MÉXICO

Código QR, IPP Priligy



BIBLIOGRAFÍA: 1.- Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzmouratis K, Moncada I, Salonia A, Vardi A. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology, 2013. Disponible on line en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf consultado el 27 de enero de 2014. 2.- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol, 2007;51(3):816-24. 3.- IPP- A Priligy clave 183300415N0105. Aviso de promoción SSA: 183300202C6215. Reg. No. 132M2009 SSA IV

<http://uqr.to/ckmr>



Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna

Incidence of cerebrovascular disease in an Internal Medicine service

Rodolfo Sergio De la Garza-Longoria,¹ Jesús Adrián Maldonado-Mancillas,² Pedro Luis Mendoza-Múzquiz,³ Leopoldo Sánchez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad vascular cerebral constituye un importante motivo de ingreso al área de medicina interna y según los diferentes grupos de edad, sexo y manejo hospitalario, alcanza altos niveles de letalidad; en 2010 ocupó el sexto lugar entre las principales causas de defunción en México.

OBJETIVO: Conocer la estadística de los padecimientos isquémicos y hemorrágicos en el servicio de Medicina Interna con base en datos recopilados con archivos clínicos del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, retrospectivo y transversal en el que mediante el uso del expediente clínico se obtuvo la información de las variables de edad, género, fecha de ingreso, fecha de egreso, pruebas diagnósticas, tomografías realizadas durante el ingreso del paciente al Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, del 26 de junio de 2012 al 21 de junio de 2017.

RESULTADOS: De 4619 pacientes ingresados al Hospital de Matamoros, Tamaulipas, 438 pacientes tuvieron diagnóstico de enfermedad vascular cerebral (9.4%); de ellos, el hemorrágico representó 18.5%, el isquémico 46.3% y 33.8% no tuvo diagnóstico. La edad media fue de 65 años, con intervalo de 22 a 99 años. Los días de estancia tuvieron variancia de 16.2 días, con media de 2 días, mínimo de 0 y máximo de 26 días.

CONCLUSIONES: El estudio muestra al hombre con mayor tendencia, con más afectación en personas más jóvenes, lo que difiere del resto de las investigaciones de México y Latinoamérica.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad cerebrovascular; incidencia.

Abstract

BACKGROUND: Cerebrovascular disease (CVD) is an important reason for admission to the area of internal medicine in hospitals and with some variations depending on the different age groups, gender, and hospital management. It causes high levels of lethality, occupying in 2010 the sixth place within the main causes of death in Mexico.

OBJECTIVE: To know the statistics of ischemic and hemorrhagic diseases in the internal medicine service based on data collected from clinical files at the Hospital of Matamoros, Tamaulipas, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: An observational, retrospective and transversal study was done from clinical records to obtain data about the variables of age, gender, date of admission, date of discharge, and diagnostic tests and tomographies performed during the patient's stay at the Hospital of Matamoros, Tamaulipas, Mexico, from June 26th 2012 to June 21st 2017.

RESULTS: We found that 4619 patients were admitted at the Hospital of Matamoros, Tamaulipas, Mexico. From this group, 438 patients were diagnosed with cerebrovascular disease (9.4%), the hemorrhagic accounted for 18.5%, the ischemic 46.3% and 33.8% were not diagnosed. The age variable had a mean of 65 years old (22-99 years). The days of stay variable had a mean of 2.0 days, a variance of 16.2 days (interval: 0-26 days).

¹ Alumno del séptimo grado de la carrera de Médico cirujano.

² Internista adscrito al servicio de Urgencias y UCI, Hospital General de Matamoros, Tamaulipas. Profesor de Investigación Clínica.

³ Director.

⁴ Radiólogo. Director del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas. Profesor de Radiología de la carrera de Médico cirujano.

Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tampico, Tamaulipas, México.

Recibido: 5 de marzo 2018

Aceptado: julio 2018

Correspondencia

Jesús Adrián Maldonado Mancillas
amaldona@uat.edu.mx

Este artículo debe citarse como

De la Garza-Longoria RS, Maldonado-Mancillas JA, Mendoza-Múzquiz PL, Sánchez L. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en un servicio de Medicina Interna. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):874-880. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2062>



CONCLUSIONS: The study showed that cerebrovascular disease is present more in men than in women and that cerebrovascular disease affects more frequently to younger people. These findings have an important variation compared to similar research findings in Mexico and Latin America.

KEYWORDS: Cerebrovascular disease; Incidence.

ANTECEDENTES

La enfermedad vascular cerebral es un problema creciente de salud en países que viven la llamada transición epidemiológica. Este fenómeno parece ser paralelo al aumento de la población longeva y al aumento de factores de riesgo de enfermedad vascular aterotrombótica, como hipertensión, diabetes, obesidad y dislipidemia, entre otros.¹

Por tanto, la enfermedad vascular cerebral constituye un importante motivo de ingreso al área de medicina interna y, según los diferentes grupos de edad, sexo y tratamiento hospitalario, alcanzan altos niveles de letalidad; en 2010 ocupó el sexto lugar entre las principales causas de defunción en México; en la actualidad se sitúa como la segunda causa global de muerte (9.7%); 4.95 millones de muertes ocurren en países con ingresos medios y bajos. Su tasa de recurrencia a dos años es de 10 a 22%.²

Su incidencia se duplica cada 10 años después de los 35 años de edad. Tiene morbilidad y mortalidad elevadas; sólo 38% de los casos sobrevive al pasar un año, mientras que 30% logra ser independiente a tres meses. La hipertensión arterial sistémica es el factor de riesgo más claramente vinculado (55-81%).¹

Por tanto, existe gran relación de la enfermedad vascular cerebral con el envejecimiento, que es un proceso biológico en el que ocurren cambios fisiológicos en las estructuras vasculares, lo que

predispone a eventos oclusivos. Se definen varias etapas del envejecimiento, la primera sobreviene en sujetos entre 60 y 74 años de edad, a los que se les denomina seniles, y en ella empieza a aumentar el riesgo de enfermedad vascular cerebral, y mayores de 75 años, que se denominan ancianos y son muy susceptibles a esta complicación. El grupo de los longevos, es decir, individuos que tienen 90 años o más, a pesar de ser un grupo muy reducido, se considera con riesgo amplio.³

En su manifestación más frecuente, la apoplejía suele ocurrir en un individuo mayor de 60 años, hipertenso, diabético y fumador con ingesta inmoderada de alcohol y con colesterol sanguíneo elevado quien, además, puede sufrir cardiopatía productora de émbolos. El mismo sujeto predispuesto puede tener en su historia clínica reciente una serie de eventos de insuficiencia neurológica denominados ataques isquémicos transitorios.

En la bibliografía médica se manejan proporciones en cuanto a frecuencia de la enfermedad cerebrovascular: la isquémica representa 80% (isquemia cerebral transitoria 20%, infarto cerebral 80%) y la hemorrágica representa 15-20% (hemorragia intracerebral 10-15%, hemorragia subaracnoidea 5-7%). La enfermedad vascular cerebral isquémica (80%) es la consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones permanentes, lo que implica daño neuronal irreversible. La enfermedad vascular cerebral isquémica transitoria es el ataque isquémico

mico transitorio (AIT) en el que no existe daño neuronal permanente. La propuesta actual para definir al AIT establece un tiempo de duración de los síntomas no mayor a 60 minutos, recuperación espontánea (*ad-integrum*) y estudios de imagen (de preferencia resonancia magnética) sin evidencia de lesión.²

En estudios de vigilancia epidemiológica realizados en sujetos mexicanos en el periodo de julio de 1993 a enero de 1996, se demostró mediante ultrasonografía carotídea para la detección de aterosclerosis prevalencia de 64.8% de aparición de placas de ateroma, con predominio en 71.4% en el grupo de 65 a 74 años e incluso de 88.2% en personas \geq 75 años.⁴

La enfermedad vascular cerebral hemorrágica (15-20%) determina la rotura de un vaso que da lugar a la colección hemática en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo. Se clasifica como sigue: 1) sitio anatómico; circulación anterior o carotídea y circulación posterior o vertebrobasilar. Hemorragia intracerebral (intraparenquimatosa o intraventricular). 2) De acuerdo con el mecanismo que lo produce (clasificación TOAST).

El evento vascular cerebral (EVC) es un padecimiento frecuente y motivo de hospitalización en medicina interna porque en los resultados de la investigación realizada por Cabrera-Rayó y colaboradores, que revisó 669 pacientes de 39 a 99 años (media de 72 años), se reportaron 488 casos de evento vascular cerebral del tipo isquémico (72.9%), 135 hemorrágicos parenquimatosos (20.1%) y 46 hemorrágicos subaracnoideos (6.8%), con mortalidad de 26%.⁵

Mientras que el estudio propuesto por Ruiz-Sandoval y colaboradores⁶ sólo incluyó a pacientes con evento vascular cerebral isquémico con un total de 2444 pacientes de los que 982 (40.2%) eran mayores de 75 años y de éstos 75 (7.6%)

tuvieron isquemia cerebral transitoria y 907 (92.4%) infarto cerebral. Los principales factores de riesgo de isquemia cerebral fueron hipertensión arterial (70%), diabetes (29%) y fibrilación auricular (23%). La mortalidad total a 30 días fue de 27%.

En el estudio de Bonilla y su grupo⁷ se reporta en los resultados finales de 220 pacientes que reunieron los criterios de inclusión que 86% de los pacientes analizados cursaron con evento vascular cerebral isquémico y el 14% restante cursó con evento vascular cerebral transitorio.

En la actualidad cerca de 80% de la enfermedad cerebrovascular se debe a un infarto isquémico cerebral con 30% de origen cardioembólico, que ocurre por la migración de un émbolo proveniente de las cavidades cardiacas o del segmento proximal de la aorta torácica; esto es un padecimiento vinculado estrechamente con enfermedades crónico-degenerativas que han aumentado en los últimos siglos en la población mexicana.⁸

En un estudio realizado en el Hospital General de México por Alcántara y su grupo³ en 1999 con el objeto de definir las principales enfermedades que afectan a los pacientes de la tercera edad y analizar los posibles cambios en la mortalidad por medio de expedientes de autopsias, de 1960 a 1985, se definieron las cinco enfermedades más frecuentes relacionadas con mortalidad en pacientes mayores de 60 años, que fueron: neoplasias malignas (17.8%), cirrosis hepática (6.1%), enfermedad vascular cerebral (4.8%), diabetes mellitus (4.8%), enfisema pulmonar (4.6%) y cardiopatía isquémica (4.5%).

Por lo anterior se decidió conocer la estadística de los padecimientos isquémicos y hemorrágicos en el servicio de Medicina Interna con base en datos recopilados con archivos clínicos del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, tomando en cuenta la información de edad, sexo



y número de pacientes, tipo de enfermedad y días de hospitalización.

Hipótesis

La hipótesis 1 plantea que la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y hemorrágico es motivo frecuente de hospitalización en el servicio de Medicina Interna. La hipótesis 2 plantea que la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y hemorrágico no es motivo frecuente de hospitalización en el servicio de Medicina Interna.

Preguntas de investigación

¿Cuál será la proporción de casos con evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico ingresados al servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Matamoros, Tamaulipas?

¿Cuál será la correlación de evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico con la edad, ingresado al servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Matamoros, Tamaulipas?

Los objetivos de este estudio son cuantificar los casos de evento vascular cerebral de tipo isquémico y hemorrágico en el área de Medicina Interna del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, así como conocer la proporción y su correlación con edad y género en los casos de evento vascular cerebral en el Hospital General Dr. Alfredo Pumarejo, Matamoros, Tamaulipas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo y transversal efectuado con una muestra de población con base en expedientes clínicos del área de Medicina Interna del Hospital General Dr. Alfredo Pumarejo, Matamoros, Tamaulipas, del 26 de junio de 2012 al 21 de junio de 2017. Mediante el uso del expediente clínico se obtuvo la infor-

mación de las variables de edad, género, fecha de ingreso, fecha de egreso, pruebas diagnósticas y tomografías realizadas durante el ingreso del paciente.

Los criterios de inclusión fueron: todos los expedientes que incluyeran las variables mencionadas y que se encontraran en las fechas de la realización de este proyecto de investigación.

Los criterios de exclusión fueron: expedientes incompletos que no permitieran obtener la información necesaria para la realización del proyecto de investigación. Se utilizó el programa de SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos del 26 de junio de 2012 al 21 de junio de 2017 se obtuvo que de 4619 pacientes ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Matamoros, Tamaulipas, 438 pacientes tuvieron diagnóstico de evento vascular cerebral (EVC), es decir, 9.4%. Llamó la atención que en 29% de los pacientes no pudo definirse si fue EVC y en 4.8% se consideró probable EVC; es decir, casi 34% se encontraban sin diagnóstico. Sin embargo, el EVC hemorrágico representó 18.5% (n = 438; **Cuadro 1**) contra 46.3% de isquémico. En el **Cuadro 2** se observa que las edades tuvieron media de 65 años, con intervalo de 22 a 99 años. El sexo femenino tuvo el menor porcentaje (46.1%, **Cuadro 3**). En cuanto al motivo de egreso, 12.1% (n = 53) de las altas fueron por defunción (**Cuadro 4**). Los días de hospitalización tuvieron variancia de 16.2 días, con media de 2.0 días e intervalo de 0 a 26 días (**Cuadro 5**). La correlación de Pearson con edad y evento vascular cerebral fue de 1.0 y -0.36, respectivamente (**Cuadro 6**), no así para la relación de la prueba t de Student, con intervalo de confianza de 95% y resultado de 34.18 (**Cuadro 7**).

Cuadro 1. Tipos de enfermedad vascular cerebral (EVC)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	6	1.4	1.4	1.4
	Isquémica	203	46.3	46.3	47.7
	Hemorrágica	81	18.5	18.5	66.2
	Probable	21	4.8	4.8	71.0
	No definida	127	29.0	29.0	100.0
	Total	438	100.0	100.0	

Cuadro 2. Edad de los pacientes

Edad		
N	Válidos	424
	Perdidos	14
Media		65.44
Mediana		65.00
Rango		77
Mínimo		22
Máximo		99

mada transición epidemiológica. México, y en especial de Matamoros, Tamaulipas, no dista de estar libre de este padecimiento. En un estudio que realizó el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2010 encontró que respecto a las enfermedades cerebrovasculares existe tendencia creciente y sostenida que implica el incremento de 27.7% entre 2004 y 2010 (con cerca de 40,000 egresos el primer año vs casi 51,000 en 2010). El comportamiento según el sexo fue muy semejante en ambos casos. En este estudio implicó similitud en la tendencia del género; llamando en especial atención las de nivel nacional con mínima diferencia porque en nuestro caso fue mayor en los hombres, con 53.4%. Por las características sociales, culturales

DISCUSIÓN

La enfermedad vascular cerebral es un problema de salud creciente en países que viven la lla-

Cuadro 3. Género de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	1	.2	.2	.2
	Masculino	234	53.4	53.5	53.8
	Femenino	202	46.1	46.2	100.0
	Total	437	99.8	100.0	
Perdidos	Sistema	1	.2		
Total		438	100.0		

Cuadro 4. Motivo de alta de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mejoría	385	87.9	87.9	87.9
	Defunción	53	12.1	12.1	100.0
	Total	438	100.0	100.0	



Cuadro 5. Hospitalización de los pacientes

N	Válidos	438
	Perdidos	0
Media		3.22
Mediana		2.00
Variación		16.342
Asimetría		2.380
Error típ. de asimetría		.117
Rango		26
Mínimo		0
Máximo		26

y económicas, comparamos con Panamá, donde en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, 2008-2012, se encontró que la edad es un factor de riesgo de evento vascular cerebral en jóvenes adultos, de manera que, entre más envejece la población, mayor es el riesgo; sin embargo, en adultos jóvenes el grupo etario de mayor riesgo sigue siendo el grupo de 31 a 45 años, con riesgo 2.6 veces mayor.⁹ En este estudio encontramos edad mínima de 22 años, lo que implica similitud con el estudio de Panamá respecto a la correspondencia de la población juvenil.

CONCLUSIÓN

Las estadísticas de este estudio, independientemente de la localización en un área fronteriza, son muy similares al resto de las investigaciones hechas en México y en Latinoamérica, por lo que se requiere tener un efecto que reduzca

Cuadro 7. Correlación de Pearson entre enfermedad vascular cerebral y edad

		Enfermedad vascular cerebral	Edad
Enfermedad vascular cerebral	Correlación de Pearson	1	-.036
	Sig. (bilateral)		.461
Edad	N	438	424
	Correlación de Pearson	-.036	1
	Sig. (bilateral)	.461	
	N	424	424

la cantidad de eventos vasculares cerebrales. En esta investigación en particular, la cercanía de la frontera pudiese explicar que los hábitos alimenticios y costumbres de la sociedad México-americana establecen los índices con la enfermedad, se tenga diagnóstico de enfermedad vascular cerebral o no, por lo que la educación de los pacientes será primordial para tratar de reducir esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Casares Cruz K. La enfermedad vascular cerebral en México: un problema de salud en incremento. 2015. An Radiol Méx 2015;14:243-244.
2. Arauz A, Ruiz-Franco A. Enfermedad vascular cerebral. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2012;55(3).
3. Alcántara-Vázquez A, Amancio-Chassin, González-Chávez A, Hernández-González M, Carrillo-Villa H. Mortalidad en pacientes geriátricos del Hospital General de México. Salud Publica Mex 1993;35:368-375.
4. Cantú-Brito C, Rodríguez-Saldaña J, Reynoso-Marenco MT, Marmolejo-Henderson R, Barinagarrementeria-Aldatz F.

Cuadro 6. Prueba t de Student para una muestra

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo de confianza a 95% para la diferencia	
					Inferior	Superior
Enfermedad vascular cerebral	34.189	437	.000	2.137	2.01	2.26

- Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis carotídea detectada por ultrasonografía. *Salud Publica Mex* 1999;41:452-459.
5. Cabrera Rayo A, Martínez Olazo O, Laguna-Hernández G y col. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. 2008. *Med Int Mex* 2008;24(2):98-103.
 6. Ruiz-Sandoval JL, Cantú-Brito C, Chiquete E y col. Enfermedad vascular cerebral isquémica aguda en mayores de 75 años en la primera década del siglo XXI en México. *Rev Mex Neurociencia* 2017;1:42-53.
 7. Bonilla SNP, Oliveros H, Proañón J, Espinel B y col. Estudio de frecuencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad cerebrovascular isquémica no embólica en un hospital de tercer nivel. *Acta Neurol Colomb* 2014;30(3):149-155.
 8. Molina Barriga SV. Enfermedad cerebro vascular isquémica de origen cardioembólico. 2016. Tesis. Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud Carrera de Medicina.
 9. Factores asociados a enfermedad cerebrovascular en adultos jóvenes. Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. 2008-2012. Panamá. *Rev Med Sicienti* 2013;26(2):39-48.

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.

Thioctacid® 600 HR

Acido 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



Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?

Hypoglycemia: Time is brain. What are we doing wrong?

Miguel Ángel Nares-Torices,¹ Armando González-Martínez,² Francisco Agustín Martínez-Ayuso,² Manuel Orlando Morales-Fernández²

*La diabetes es una enfermedad fría y húmeda en la que la carne
y los músculos se funden para convertirse en orina*

ARETEO DE CAPADOCIA

Resumen

Las complicaciones agudas de la diabetes representan aproximadamente 20 a 30% de los pacientes adultos hospitalizados en los servicios de urgencias. Cerca de 90% de todos los pacientes que reciben insulina experimentan al menos un episodio de hipoglucemia. Ante la disminución de concentraciones séricas de glucosa, tiene lugar una serie de respuestas en el organismo de manera escalonada. El primer mecanismo de defensa desencadenado es el cese de producción de insulina en las células B pancreáticas, apareciendo aproximadamente a 80 mg/dL. En segundo lugar, el aumento de la secreción de glucagón aparece alrededor de 68 mg/dL. El tejido cerebral consume aproximadamente 25% del consumo corporal total en su estado posabsortivo. La glucosa sérica atraviesa la barrera hematoencefálica a través de los capilares por difusión facilitada mediante el transportador GLUT-1. Las zonas más sensibles a la disminución de aporte glucémico son la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado. En este artículo se proporciona una visión de la fisiopatología en la hipoglucemia, con insistencia en sus efectos nocivos en el tejido cerebral, así como su abordaje dirigido a médicos en el servicio de urgencias.

PALABRAS CLAVE: Hipoglucemia; muerte cerebral; glucosa; glucagón.

Abstract

Acute complications of diabetes account for approximately 20 to 30% of adult patients hospitalized in the emergency department. Approximately 90% of all patients receiving insulin experience at least one episode of hypoglycemia. As serum glucose levels decrease, a series of responses in the body occurs in a staggered fashion. The first triggered mechanism of defense is the cessation of insulin production in pancreatic B cells, appearing at approximately 80 mg/dL. Second, increased glucagon secretion appears around 68 mg/dL. Brain tissue consumes approximately 25% of total body consumption in its post-absorptive state. Serum glucose crosses the blood-brain barrier through the capillaries by diffusion facilitated by the GLUT-1 transporter. The most sensitive areas to decreased glycemic intake are the cortex, hippocampus and striatum. This article provides an overview of hypoglycemia pathophysiology, with emphasis on its deleterious effects on brain tissue, as well as its approach to physicians in the emergency department.

KEYWORDS: Hypoglycemia; Brain death; Glucose; Glucagon.

¹ Médico adscrito, servicio de Urgencias Adultos.

² Médico residente, servicio de Urgencias Adultos.

Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: 13 de mayo 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Miguel Ángel Nares Torices
drnarestorices@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Nares-Torices MA, González-Martínez A, Martínez-Ayuso FA, Morales-Fernández MO. Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal? Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):881-895. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2040>

ANTECEDENTES

Definición

La definición precisa de hipoglucemia continúa en debate actualmente; sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) describe la hipoglucemia como la condición clínica que se caracteriza por concentraciones bajas de glucosa en sangre usualmente menores a 70 mg/dL. Debido a la tolerancia fisiológica a concentraciones bajas de glucosa en sangre de cada persona, resulta difícil abarcar una sola definición, además, debe tenerse en cuenta que la definición anterior no es válida en niños, estado comatoso y pacientes con nutrición parenteral. Asimismo, en estudios clínicos, organizaciones, artículos comerciales y académicos, frecuentemente se utilizan definiciones diferentes, debido a la heterogeneidad de la hipoglucemia.¹

La hipoglucemia constituye la urgencia endocrinológica más común, sobre todo en pacientes diabéticos que reciben insulino terapia, este antecedente es de vital importancia durante la evaluación inicial debido a que en personas sin diabetes mellitus, los mecanismos fisiológicos compensatorios se disparan con concentraciones plasmáticas menores de 80 mg/dL, al contrario de lo que ocurre en pacientes diabéticos en los que las consecuencias biológicas de la hipoglucemia están alteradas, por lo que las manifestaciones clínicas y por consiguiente el diagnóstico con frecuencia son inadvertidos.

Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus son las principales causas de muerte en América.

En México la diabetes mellitus ocupa el primer lugar entre las principales causas de mortalidad y tiene incremento ascendente de aproximada-

mente 400,000 casos al año y 60,000 muertes por año.

Las complicaciones agudas de la diabetes representan aproximadamente 20 a 30% de los pacientes adultos hospitalizados en los servicios de urgencias.

En México las estadísticas indican que la mortalidad por cada 100,000 habitantes representa más del doble que en Brasil, más del triple que en Chile y 14 veces más que en el Reino Unido.

En México, la mortalidad por diabetes mellitus se ha incrementado constantemente desde 1998 hasta 2014, llegando hasta 94,029 defunciones y se posicionó como la primera causa de mortalidad en todo el país según el INEGI.

La OMS calcula que existen en el mundo más de 180 millones de personas con diabetes y es probable que esta cifra aumente a más del doble para 2030.

Alrededor de 90% de todos los pacientes que reciben insulina experimentan al menos un episodio de hipoglucemia.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen en promedio dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana y un episodio de hipoglucemia grave una vez al año. Se calcula que entre 2 y 4% de las muertes de esta población se atribuyen a la hipoglucemia.

La incidencia de la hipoglucemia suele subestimarse debido a la dificultad para determinarla.

El riesgo de sufrir hipoglucemia es más alto en pacientes con diabetes mellitus 2 que han recibido insulina por más de 10 años.

En mujeres embarazadas con diabetes mellitus los episodios de hipoglucemia severa son 3 a



5 veces más frecuentes en el primer trimestre que en el tercer trimestre, porque el embarazo en sí mismo se asocia con la supresión de las respuestas contrarreguladoras de la glucosa, aunque el mecanismo exacto de esta supresión aún no está claro.

En los ancianos la hipoglucemia es un problema muy común porque el envejecimiento modifica las respuestas hormonales contrarreguladoras a la hipoglucemia, además, las múltiples comorbilidades, como la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca crónica, la desnutrición y la polifarmacia, aumentan el riesgo de esta complicación.

Debido a la alta prevalencia de la diabetes en la población, la hipoglucemia es la emergencia ambulatoria endocrinológica encontrada con más frecuencia en la atención hospitalaria.

Se estima que entre 10 y 30% de los pacientes diabéticos tipo 1 han experimentado alguna vez episodios de hipoglucemia que han requerido asistencia para el tratamiento. Los antecedentes de episodios anteriores de hipoglucemia, las concentraciones bajas de hemoglobina glucosilada y una terapia preventiva enérgica con reconocimiento de los signos y síntomas por parte de los pacientes fueron predictores de acontecimientos de hipoglucemia en esta población. En los primeros 10 años de un amplio estudio prospectivo realizado en el Reino Unido (el estudio UKPDS), los episodios de hipoglucemia que requirieron intervención tuvieron incidencia de 1.2% en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Estudios más recientes sugieren incidencia mayor de hipoglucemia severa en la diabetes tipo 2 que en la tipo 1. La población con riesgo de padecer episodios de hipoglucemia son los pacientes de edad avanzada, los que padecen una enfermedad crítica, las personas con ascendencia afro-americana y la administración de cinco o más medicamen-

tos, todos ellos indicadores independientes de hipoglucemia.

Clasificación

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) propone la siguiente clasificación: 1) hipoglucemia severa: evento que requiere la asistencia de otra persona. 2) Hipoglucemia sintomática documentada: síntomas con glucosa menor de 70 mg/dL. 3) Hipoglucemia asintomática: cifras de glucosa menores de 70 mg/dL sin síntomas asociados. 4) Probable hipoglucemia sintomática: síntomas no acompañados de determinación de glucosa. 5) Hipoglucemia relativa: síntomas típicos con glucosa sérica mayor de 70 mg/dL.

Clasificación de la hipoglucemia en la diabetes:

1. Valor de alarma para la hipoglucemia: menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L) en plasma.
2. Hipoglucemia severa: requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o tomar otras medidas correctivas. Las concentraciones de glucosa plasmáticas pueden no estar disponibles durante un evento. La recuperación neurológica después de las concentraciones de glucosa en plasma al volver a la normalidad se considera suficiente evidencia de que el evento fue inducido por una concentración baja de glucosa en plasma.
3. Hipoglucemia sintomática documentada: síntomas típicos de hipoglucemia acompañados de glucosa plasmática con valores ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).
4. Hipoglucemia asintomática: sin síntomas típicos de hipoglucemia pero con glucosa plasmática medida ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

5. Probable hipoglucemia sintomática: síntomas típicos de hipoglucemia sin acompañarse de determinación de glucosa plasmática pero probablemente causados por glucosa plasmática ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).
6. Pseudohipoglucemia: reporte de síntomas típicos de hipoglucemia con glucosa plasmática mayor de 70 mg/dL.

Causas

En general, la hipoglucemia en pacientes diabéticos ocurre cuando existe desequilibrio entre la ingesta de insulina o algún agente hipoglucemiante y las necesidades fisiológicas existentes del cuerpo (**Cuadro 1**).

La hipoglucemia también puede ser el resultado de la escasa ingesta de alimentos o del aumento de la actividad en relación con la medicación y la ingesta de alimentos.

Otras causas pueden ser el consumo de alcohol, algunas drogas, el estrés y las infecciones. El alcohol puede contribuir a la severidad de la hipoglucemia mediante la inhibición de la gluconeogénesis.

La hipoglucemia también podría ser un síntoma de un órgano gravemente enfermo, como en el caso de las enfermedades hepáticas (cirrosis). Las enfermedades renales a menudo causan hipoglucemia, sobre todo por el papel importante que tienen estos órganos en la producción y mantenimiento de las concentraciones de glucosa en sangre. El antecedente de episodios severos es factor de riesgo de hipoglucemia.

Fisiopatología

Ante la disminución de las concentraciones séricas de glucosa, tiene lugar una serie de respuestas

en el organismo de manera escalonada. El primer mecanismo de defensa desencadenado es el cese de producción de insulina en las células B pancreáticas, que aparece aproximadamente a 80 mg/dL. En segundo lugar, el aumento de la secreción de glucagón aparece alrededor de 68 mg/dL. De manera paralela, aumenta la producción de epinefrina; sin embargo, esta última parece no tener papel fundamental en la respuesta fisiológica inicial. Estas hormonas aumentan el valor de la glucemia mediante distintos mecanismos: 1) aumentan la producción hepática de glucosa mediante gluconeogénesis y glucogenólisis. 2) Disminuyen la captación periférica de glucosa. 3) Inhiben la secreción de insulina (**Cuadro 2**).²

Durante la gluconeogénesis se sintetiza glucosa a partir de compuestos no glucídicos, sus precursores son el ácido láctico, glicerol y aminoácidos glucogenéticos. Este proceso se lleva a cabo principalmente en el hígado a nivel mitocondrial (piruvato a malato) y en menor medida en el citosol (reacción de Peck), consumiendo seis moléculas de ATP y produciendo únicamente dos moléculas de ATP, lo que hace a este proceso energéticamente muy costoso.

Asimismo, la glucogenólisis es el proceso mediante el que se degrada glucógeno. Mediante la glucógeno fosforilasa incide en los enlaces glucosídicos utilizando un grupo fosfato, formando glucosa-1-fosfato como producto.

La glucosa es un combustible oxidativo obligado para el cerebro en condiciones fisiológicas. El cerebro representa 50% de la utilización de glucosa en todo el cuerpo. El cerebro puede oxidar los combustibles alternativos, como las cetonas, si sus concentraciones circulantes se elevan lo suficiente como para entrar en el cerebro en cantidad, pero rara vez es así.

La primera defensa fisiológica contra la hipoglucemia es la disminución de la secreción de

**Cuadro 1.** Principales causas de la hipoglucemia

Fármacos	Insulina Sulfonilureas Etanol Pentamidina Quinina Salicilatos Sulfonamidas Otros
Hepatopatía	Insuficiencia hepática, cardiaca o renal Sepsis Inanición y desnutrición
Insuficiencia endocrina	Cortisol Hormona de crecimiento Glucagón Adrenalina (diabetes tipo 1)
Tumores de no células beta	Fibrosarcoma, mesotelioma Rabdomiosarcoma, liposarcoma Hepatoma, tumores adrenocorticales Carcinoides Leucemia, linfoma, melanoma, teratoma
Hiperinsulinismo endógeno	Insulinoma Otras alteraciones de las células beta Secretagogos (sulfonilureas) Autoinmunitaria Secreción de insulina ectópica
Alteraciones de la infancia y adolescencia	Intolerancia transitoria al ayuno Hijos de madres diabéticas (hiperinsulinismo) Hiperinsulinismo congénito Defectos enzimáticos congénitos
Posprandial	Reactivo (tras cirugía bariátrica) Inducido por etanol Síntomas autonómicos sin hipoglucemia verdadera

insulina de las células β de los islotes pancreáticos. Esto ocurre cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa disminuyen dentro de las concentraciones fisiológicas y aumenta la producción de glucosa hepática (y renal) con preservación virtual de la utilización de glucosa por tejidos no neuronales sensibles a la insulina. La segunda defensa fisiológica es el aumento en la secreción de glucagón de células α de los islotes pancreáticos. Esto ocurre cuando las concentraciones de glucosa plasmática caen justo por debajo del rango fisiológico y aumenta la producción de glucosa hepática (en gran medida estimulando la glucogenólisis). El aumento

de la secreción de glucagón se señala por la disminución en la insulina intraislote, tal vez entre otros productos de secreción de células β , en el establecimiento de concentraciones bajas de glucosa en plasma. La tercera defensa fisiológica, que se hace crítica cuando la secreción de glucagón es deficiente, es el aumento de la secreción adreno-medular de epinefrina. Esto también ocurre cuando las concentraciones de glucosa en plasma caen justo por debajo del rango fisiológico y aumentan las concentraciones plasmáticas de glucosa a través de una serie de mecanismos que incluyen la estimulación directa de la producción de glucosa hepática (y renal),

Cuadro 2. Respuesta fisiológica al descenso de las concentraciones de glucosa sérica

Respuesta	Concentración sérica de glucosa (mg/dL)	Efectos fisiopatológicos	Papel en la prevención o corrección de la hipoglucemia (respuesta contrarreguladora)
Insulina	80-85	Aumento de la producción de glucosa por el hígado y el riñón. Disminución de utilización de glucosa por tejidos sensibles a insulina (excepto el cerebro)	Primera defensa contra la hipoglucemia
Glucagón	65-70	Aumento de la producción de glucosa por el hígado y el riñón	Segunda defensa contra la hipoglucemia
Epinefrina	65-70	Aumento de la producción de glucosa por el hígado y el riñón. Disminución de la utilización de glucosa por tejidos sensibles a insulina (excepto cerebro)	Tercera defensa contra la hipoglucemia. Crítico (cuando el glucagón es deficiente)
Cortisol y GH	65-70	Aumento de la producción de glucosa por el hígado y el riñón. Disminución de la utilización de glucosa por tejidos sensibles a insulina (excepto el cerebro)	No crítico
Síntomas	50-55	Aporte de glucosa exógena	Comportamiento de defensa: ingesta de alimentos
Cognición	< 50	-	Compromiso de comportamientos de defensa

la limitación del aclaramiento de la glucosa por tejidos sensibles a la insulina, la movilización de sustratos gluconeogénicos como el lactato y los aminoácidos del músculo y el glicerol de la grasa y la limitación de la secreción de insulina. A diferencia de la secreción de insulina y glucagón, que se regulan principalmente por los cambios en las concentraciones de glucosa dentro de los islotes pancreáticos y sólo secundariamente por los aportes autonómicos mediados por el sistema nervioso central, la actividad simpato-renal, incluida la secreción de epinefrina, está regulada en el sistema nervioso central.

Si estas defensas fisiológicas no abortan la hipoglucemia en desarrollo, las concentraciones plasmáticas más bajas de glucosa causan una respuesta simpato-adrenal más intensa que induce síntomas neurogénicos. Éstos, a su vez, conducen a la conciencia de la hipoglucemia que impulsa la defensa conductual: la ingestión de carbohidratos. Todas estas defensas contra la hipoglucemia en desarrollo, y no sólo la secre-

ción de insulina, están típicamente afectadas en personas con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 avanzada (es decir, absolutamente endógena con deficiencia de insulina).

Mecanismos cerebrales en la hipoglucemia

El tejido cerebral consume aproximadamente 25% del consumo corporal total en su estado posabsortivo (**Cuadro 3**). La glucosa sérica atraviesa la barrera hematoencefálica a través de los capilares por difusión facilitada mediante el transportador GLUT-1. Las neuronas, a su vez, disponen de un transportador específico, el GLUT-3. Modelos experimentales apoyan el modelo que en sujetos sometidos de manera recurrente a hipoglucemia desarrollan sobreexpresión de GLUT-1 y GLUT-3 a nivel endotelial cerebral y neuronal, respectivamente. Este mecanismo resulta contrastante, porque, por un lado, preserva las funciones cognitivas, pero resulta perjudicial porque la manifestación clínica puede pasar inadvertida. Las zonas más sensibles a la

**Cuadro 3.** Consumo energético fisiológico del cerebro

Requerimientos fisiológicos cerebrales	Valores normales
Consumo cerebral de oxígeno	3.5 mL/100 g/min
Flujo sanguíneo cerebral	50 mL/100 g/min
Flujo sanguíneo cerebral en la sustancia gris	75-80 mL/100 g/min
Presión de perfusión cerebral (PPC) = PAM - PIC	50 a 150 mmHg
Presión intracraneal	5 a 13 mmHg
Reactividad al CO ₂	3 a 4% por cada mmHg
Aporte de oxígeno	16 y 20 mL de O ₂ /100 mL de sangre
Tasa metabólica cerebral de glucosa	5 mg/100 g de tejido cerebral/minuto

PAM: presión arterial media; PIC: presión intracraneal.

disminución de aporte glucémico son la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado.³

Se han desarrollado diversos modelos animales para estudiar el daño neuronal relacionado con hipoglucemia. Las observaciones más concluyentes en este campo describen al glutamato con propiedades tóxicas a nivel neuronal que causan neurodegeneración, por la estimulación prolongada de sus receptores posinápticos. La captura de glutamato es dependiente de Na⁺ para el transporte de este aminoácido al interior de la célula. Esto, a su vez, conlleva al colapso del gradiente electroquímico, despolarización de la membrana presináptica y activación de los canales de Ca⁺ dependientes de voltaje, aumentando la concentración intracelular de este ion. Por último, este proceso se traduce en falla de los sistemas sinápticos por deficiencia energética.⁴

El tejido cerebral tiene la capacidad de adaptarse a la disminución del suministro de glucosa; sin embargo, ésta es limitada. Esta adaptación ocurre básicamente por dos mecanismos: 1) aumento en el flujo sanguíneo cerebral y 2) el uso de reservorios de sustratos alternativos a la glucosa. El aumento del flujo cerebral lo han propuesto varios autores apoyando la participación del óxido nítrico como factor relajante de las células endoteliales; sin embargo, no se ha demostrado en modelos *in vivo*.

El principal sustrato metabólico alterno a nivel cerebral es el glucógeno con el inconveniente de su rápida depleción descrita en los primeros cinco minutos de la privación de glucosa. Los aminoácidos constituyen sustrato endógeno porque pueden incorporarse al ciclo de Krebs. Otros sustratos que pueden utilizarse son los fosfolípidos, lo que conduce al aumento de la concentración de ácidos grasos libres, entre ellos el ácido araquidónico cuyo metabolismo genera especies reactivas de oxígeno, que resultan tóxicas para la célula. La disminución de los niveles energéticos afecta el funcionamiento de la bomba Na⁺/K⁺ impidiendo que la célula se despolarice y que los mecanismos de amortiguamiento de Ca⁺ funcionen adecuadamente. Así, se genera una sobrecarga de Ca⁺ en la mitocondria, perdiendo su polaridad y capacidad de producción de ATP. Las concentraciones de este nucleótido se mantienen disminuidas en el cerebro incluso tres horas posteriores al restablecimiento de las concentraciones de glucemia.⁵

Otra de las teorías propuestas del daño neuronal inducido por hipoglucemia es la activación de caspasas. Las caspasas son una familia de proteasas implicadas principalmente en la apoptosis y en la activación de citocinas proinflamatorias. Se dividen en iniciadoras y ejecutoras, las más estudiadas son la caspasa 9 (iniciadora) y la caspasa 3 (ejecutora).

Mientras que el exceso de insulina de magnitud suficiente puede causar hipoglucemia, la hipoglucemia iatrogénica en los pacientes con diabetes es típicamente el resultado de la interacción de la hiperinsulinemia terapéutica relativa o absoluta y las defensas fisiológicas y de comportamiento comprometidas contra la caída de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Debido a sus imperfecciones farmacocinéticas, los secretagogos de insulina o la insulina producen episodios de hiperinsulinemia y disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa. La integridad de las defensas contra la caída de las concentraciones de glucosa en plasma determina si estos episodios resultan en hipoglucemia clínica.

Contrarregulación defectuosa de la glucosa e hipoglucemia desconocida

En la diabetes tipo 1 completamente desarrollada (es decir, C-peptídica negativa), las concentraciones circulantes de insulina no disminuyen a medida que las concentraciones plasmáticas de glucosa disminuyen en respuesta a la hiperinsulinemia terapéutica (exógena). Ése es el resultado del fallo de las células β , que también causa la pérdida de la respuesta secretiva del glucagón por las células α . Así, la primera y la segunda defensas fisiológicas contra la hipoglucemia se pierden. En este contexto, el aumento atenuado de la secreción adrenomedular de adrenalina, la tercera defensa fisiológica, causa el síndrome clínico de la contrarregulación defectuosa de la glucosa, que se asocia con aumento de 25 veces el riesgo de hipoglucemia iatrogénica severa. Además, la respuesta atenuada a la epinefrina es un marcador de respuesta atenuada simpato-adrenal, incluida la respuesta simpática neural, que es en gran medida responsable del desarrollo del síndrome clínico de hipoglucemia. La falta de conocimiento de la hipoglucemia se vincula con un riesgo seis veces mayor de

hipoglucemia iatrogénica severa. Aunque con diferentes cursos de tiempo, la fisiopatología de la contrarregulación de la glucosa es la misma en la diabetes tipo 1 y en la tipo 2 avanzada (es decir, absolutamente endógena). **Cuadro 4**

Debido a que el fallo absoluto de las células β (que causa la pérdida de la insulina y de las respuestas al glucagón) ocurre rápidamente en la diabetes tipo 1, pero lentamente en la diabetes tipo 2, los síndromes de contrarregulación defectuosa de la glucosa y la hipoglucemia se desarrollan tempranamente en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Esto explica por qué la hipoglucemia iatrogénica se vuelve progresivamente más frecuente y limita el control glucémico cuando los pacientes se acercan al final de insulina deficiente del espectro de la diabetes tipo 2.

Fases neurológicas de la hipoglucemia

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia son muy variadas e inespecíficas. A grandes rasgos pueden dividirse en dos categorías: las autonómicas causadas por la actividad aumentada del sistema nervioso autónomo y las causadas por la actividad reducida del sistema nervioso central. Por lo general, se acepta que los síntomas a nivel nervioso central aparecen alrededor de 55 mg/dL. Los síntomas neuroglucopénicos dependen del área cerebral afectada, la corteza es el área más sensible al déficit de glucosa (**Cuadro 5**).⁶

Diagnóstico

Cuadro clínico

En 1938, Allen Whipple, cirujano precursor de la cirugía pancreática, reportó una tríada patognomónica de hipoglucemia: síntomas compatibles con hipoglucemia, concentraciones de glucosa menores a 50 mg/dL y alivio inmediato de los síntomas después de la ingestión de glucosa.⁷

**Cuadro 4.** Funciones de la insulina y las hormonas contrarreguladoras

	Insulina	Glucagón	Adrenalina	Cortisol	GH
Glucogenólisis	Inhibe	Estimula	Estimula		
Glucogenogénesis	Estimula			Inhibe	
Neoglucoagénesis	Inhibe	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula
Lipólisis	Inhibe	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula
Lipogénesis	Estimula				Inhibe
Proteólisis	Inhibe	Estimula		Estimula	
Síntesis proteica	Estimula			Estimula	

Cuadro 5. Síntomas y signos en las distintas fases neurológicas de la hipoglucemia

Cortical	Somnolencia, sudoración, hipotonía, temblor
Diencefálica (subcortical)	Lipotimia, movimientos primitivos (succión, muecas), espasmos clónicos, inquietud
Mesencefálica	Espasmos tónicos, desviación ocular, Babinski positivo
Premiencefálica	Espasmo de músculos extensores
Miencefálica	Coma profundo, respiración superficial, ausencia de reflejo fotomotor y corneal, hipotermia, atonía e hiporreflexia

El valor de glucemia específico para definir hipoglucemia es difícil de establecer, debido a la idiosincrasia de algunos sujetos (mujeres, jóvenes, ancianos, diabéticos tipo 1). Sin embargo, es bien aceptada la cifra de 55 mg/L como punto de corte de hipoglucemia en pacientes no diabéticos. Asimismo, las glucemias mayores de 70 mg/dL con o sin síntomas asociados, descartan hipoglucemia. Sin embargo, en pacientes con diabetes tipo 1 o 2 se establece como punto de corte 70 mg/dL.

Para el diagnóstico de hipoglucemia se requiere una glucosa capilar o sérica de 70 mg/dL o menor o independiente de la existencia o no de síntomas concomitantes. Los síntomas de hipoglucemia se dividen en dos categorías:⁸

Síntomas neurogénicos (autonómicos): se generan al disminuir las concentraciones de glucosa (< 55 mg/dL/3.7 mmol/L) y permiten a los pacientes identificar que están sufriendo un episodio de

hipoglucemia; estos síntomas son mediados por la liberación simpaticoadrenal de catecolaminas y de acetilcolina por las terminaciones simpáticas nerviosas, los síntomas típicos son: temblor, agitación, ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, diaforesis, sequedad de boca, hambre, palidez y dilatación pupilar.

Síntomas neuroglucopénicos: éstos se producen al consumirse las reservas de glucosa de las neuronas (< 45 mg/dL, 2.5 mmol/dL); estos síntomas suelen manifestarse en los episodios severos y suelen ser identificados por terceras personas. Los síntomas típicos son: confusión, inatención, irritabilidad, alteraciones en el lenguaje, ataxia, parestesias, cefalea, estupor, convulsiones, déficit neurológico focal transitorio, coma y muerte (si no es tratada).

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología indican que se realice la evaluación y manejo de la hipoglucemia

sólo en pacientes con la tríada descrita desde 1938 por Whipple: síntomas, signos o ambos sugerentes de hipoglucemia, la concentración de glucosa plasmática baja y alivio de los síntomas o signos después de que la concentración de glucosa plasmática aumenta.

El punto de corte para definir hipoglucemia ha sido definido de forma arbitraria por algunos autores en 50 mg/dL con síntomas y 40 mg/dL en ausencia de síntomas. En las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología el punto de corte de hipoglucemia se ha establecido considerando que los síntomas aparecen en personas sanas cuando la concentración de glucosa plasmática está alrededor de 55 mg/dL. Sin embargo, el umbral de la glucosa para la aparición de síntomas varía en pacientes con hipoglucemia recurrente, además, existen diferencias en la concentración arteriovenosa de glucosa, la concentración de glucosa en plasma a nivel de sangre venosa antecubital es incluso un tercio más baja que la concentración de glucosa arterial.

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes: punto de corte: 55 mg/dL (3.0 mmol/dL).

Hipoglucemia en pacientes con diabetes: punto de corte: 70 mg/dL (3.9 mmol/dL).

Diferencia según concentración venosa de glucosa.

- Glucemias inferiores a 100 mg/dL, diferencia media: 8.88 mg/dL.
- Glucemias en intervalo de 100-150 mg/dL, diferencia: media 13 mg/dL.
- Glucemias mayores de 150 mg/dL, diferencia media: 29 mg/dL.

Esto puede ser una limitante para la administración de glucosa por vía intravenosa en pacientes que son en realidad hipoglucémicos.

Alteraciones electrocardiográficas asociadas con la hipoglucemia

La glucosa es vital para el metabolismo de las fibras miocárdicas y la hipoglucemia puede suponer, por una parte, un déficit de aporte energético a la célula y, por otra, la descarga simpaticoadrenal secundaria aumenta el consumo de oxígeno y, además, puede disminuir el aporte por vasoconstricción. Todo ello puede originar importante deterioro del metabolismo. Este amplio espectro de alteraciones parece indicar que la hipoglucemia es capaz de producir depresión a distintos niveles del sistema de conducción, desde el nodo sinusal hasta el sistema His-Purkinje, afectando de forma importante la activación cardíaca, además del proceso de recuperación celular.

Las alteraciones electrocardiográficas vinculadas con la hipoglucemia son: depresión del segmento ST, aplanamiento e inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT, trastornos del ritmo, como taquicardia y bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de diverso grado, fibrilación auricular paroxística, extrasistolia ventricular y supraventricular o cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

En la actualidad se dispone de medidores de autoanálisis y monitores continuos de glucosa. Para garantizar la calidad de los primeros, los estándares que requieren la Dirección de Alimentos y Fármacos (FDA) y la Organización Internacional de Normalización (ISO) exigen 20% de desviación en valores > 75 mg/dL y +15 mg/dL en valores < 75 mg/dL.

Insulinas

La concentración de glucosa tiene un papel principal en la regulación de la liberación de insulina. La insulina se une a un receptor específico tipo protein-cinasa en la superficie



celular, particularmente en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. La insulina se sintetiza *in vivo* en las células beta del páncreas como una prohormona que al ser fragmentada resulta en el péptido C y la insulina misma. Los sitios principales de degradación de la insulina son el hígado (70%) y los riñones (10-40%). Después de la administración intravenosa o subcutánea de insulina, la vida media será dependiente de la dosis y del tipo de insulina. Las concentraciones suprafisiológicas condicionan mayor duración del efecto hipoglucemiante, probablemente por saturación de los sistemas hepáticos de depuración. Por un tiempo, la insulina exógena se obtuvo del páncreas de res o de cerdo. En el decenio de 1980 se inició la comercialización de insulinas semisintéticas, disminuyendo las complicaciones alérgicas, la distrofia adiposa subdérmica y la variabilidad en la absorción. Existen variaciones individuales en el pico de acción y la duración de los diferentes tipos de insulinas (**Cuadro 6**).

Tratamiento

El tratamiento inicial de la hipoglucemia debe estar dirigido a restablecer la euglucemia, prevenir recurrencias y en la medida de lo posible, dilucidar la causa.

Los pacientes con hipoglucemia secundaria a hipoglucemiantes orales deben permanecer en observación durante un tiempo no inferior a

dos veces la vida media del hipoglucemiante administrado, porque es frecuente la recurrencia de hipoglucemia; en cambio, cuando es desencadenada por insulina, es infrecuente que repita una vez resuelto el cuadro.

Tratamiento oral

Para la administración de carbohidratos en el paciente con síntomas leves, que aún no tienen deterioro de las funciones cognitivas, puede utilizarse la vía oral en forma de leche, jugo, galletas o una colación, con un aporte aproximado de 15 gramos de glucosa en cada uno de éstos, que deben repetirse cada 20 minutos si las cifras de glucosa no mejoran o los síntomas persisten. Sin embargo, durante la evaluación del paciente en el servicio de urgencias difícilmente se elegirá la vía oral como vía primaria de administración de tratamiento, por el contexto de atención del paciente en este servicio, por lo que suele recurrirse a la vía parenteral con soluciones glucosadas, previamente evaluado el ABC de rutina en el paciente tratado en el servicio de urgencias.

El tratamiento de la hipoglucemia debe ir dirigido a la severidad de la misma, la vía oral es la recomendada en episodios leves a moderados, con consumo de hidratados de carbono simple de absorción rápida a dosis de 10 a 20 gramos (100 mL de refresco de cola, dos cucharadas de azúcar, una cucharada de miel, 230 mL de leche), con especial atención en el tiempo de

Cuadro 6. Formas de insulina disponible

Tipos de insulina	Inicio de acción (h)	Pico de acción (h)	Duración (h)
Lispro, Aspart	Intermedia	1	4-5
Regular	0.5-1.0	2-3	3-6
NPH	2-4	4-10	10-16
Detemir	3-4	6-8	5.7-23.2
Lenta	3-4	4-12	12-18
Glargina	3-4	No pico	35
Ultralenta	6-10	8-16	20-30

absorción de los mismos que puede no ser inmediato, perpetuando los efectos nocivos de la hipoglucemia en las neuronas.⁹

Glucagón

Polipéptido de 29 aminoácidos secretado por las células del islote pancreático, La unión del glucagón a su receptor activa la adenilciclase provocando el aumento del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) intracelular que determina la activación de la proteincinasa A (PKA), que fosforila enzimas claves que ponen en marcha todas las acciones biológicas del glucagón en el hígado, el glucagón aumenta la liberación de glucosa mediante la inhibición de la síntesis de glucógeno y la estimulación de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis. Además, el glucagón favorece la captación de aminoácidos, como alanina, glicina y prolina, que sirven de sustrato para la gluconeogénesis. En el adipocito, la lipasa sensible a hormona media la degradación de triglicéridos a ácidos grasos no esterificados y glicerol.

Dosis: 1 mg IM o SC, administrar durante un minuto. Puede repetirse en 15 minutos según sea necesario. El tiempo de acción promedio en revertir al estado de alerta es de 15 minutos.

La inyección rápida puede provocar aumento de náuseas y vómitos. Coloque al paciente en posición recostada lateral para proteger las vías respiratorias y para evitar asfixia cuando vuelva la conciencia. Este fármaco debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática o con ingesta etílica, por la posible depleción de glucógeno.

En caso de no responder a la reposición de glucosa por vía oral, puede administrarse 1 mg de glucagón intramuscular (hormona que causa la liberación de glucosa almacenada en el hígado) con tiempo de acción de 8-18 minutos en revertir el estado de alerta y una vez que el paciente

recupere la conciencia y pueda deglutir deben administrarse 20 g de glucosa y posteriormente 40 g de carbohidrato complejo. El glucagón puede ser la elección en pacientes agitados o que no colaboren.

Tratamiento parenteral

En pacientes con deterioro neurológico en los que no esté indicada la vía oral como vía de reposición de glucosa, y en los pacientes que no respondan a la administración de glucagón, se procede a la administración intravenosa de 25 a 50 g en solución a 50% hasta la remisión de los síntomas, seguido de infusión de solución a 10%.

La solución glucosada a 50% contiene 25 g de glucosa por cada 50 mL, con osmolaridad de 2775 mOsm/L y aporta 2000 kcal/L. Desde 1999 la solución glucosada a 50% ha sido el tratamiento patrón de referencia en los pacientes con hipoglucemia con síntomas neuroglucopénicos (*Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee*).¹⁰ Sin embargo, esta solución es más polar, hidrófoba, menos lipófila, por lo que resulta más difícil su difusión a través de las membranas celulares y su biodisponibilidad es menor que soluciones glucosadas a menor concentración. Después de la administración de glucosa a 50% existe una excesiva cantidad de glucosa disponible, lo que lleva al consumo aumentado en los tejidos, por lo que se suprime la gluconeogénesis y la glucogenólisis, pudiendo provocar un rebote de hipoglucemia. Se han citado altas tasas de extravasación, incluso 10-30%, efecto que puede ser mitigado en cierto modo con la administración lenta de este líquido durante dos a cinco minutos.

Cuando se administra solución glucosada se metaboliza vía ácido láctico o pirúvico a dióxido de carbono y agua, liberando energía. Todas las células del cuerpo son capaces de oxidar glucosa. Administrar una dosis suficiente de

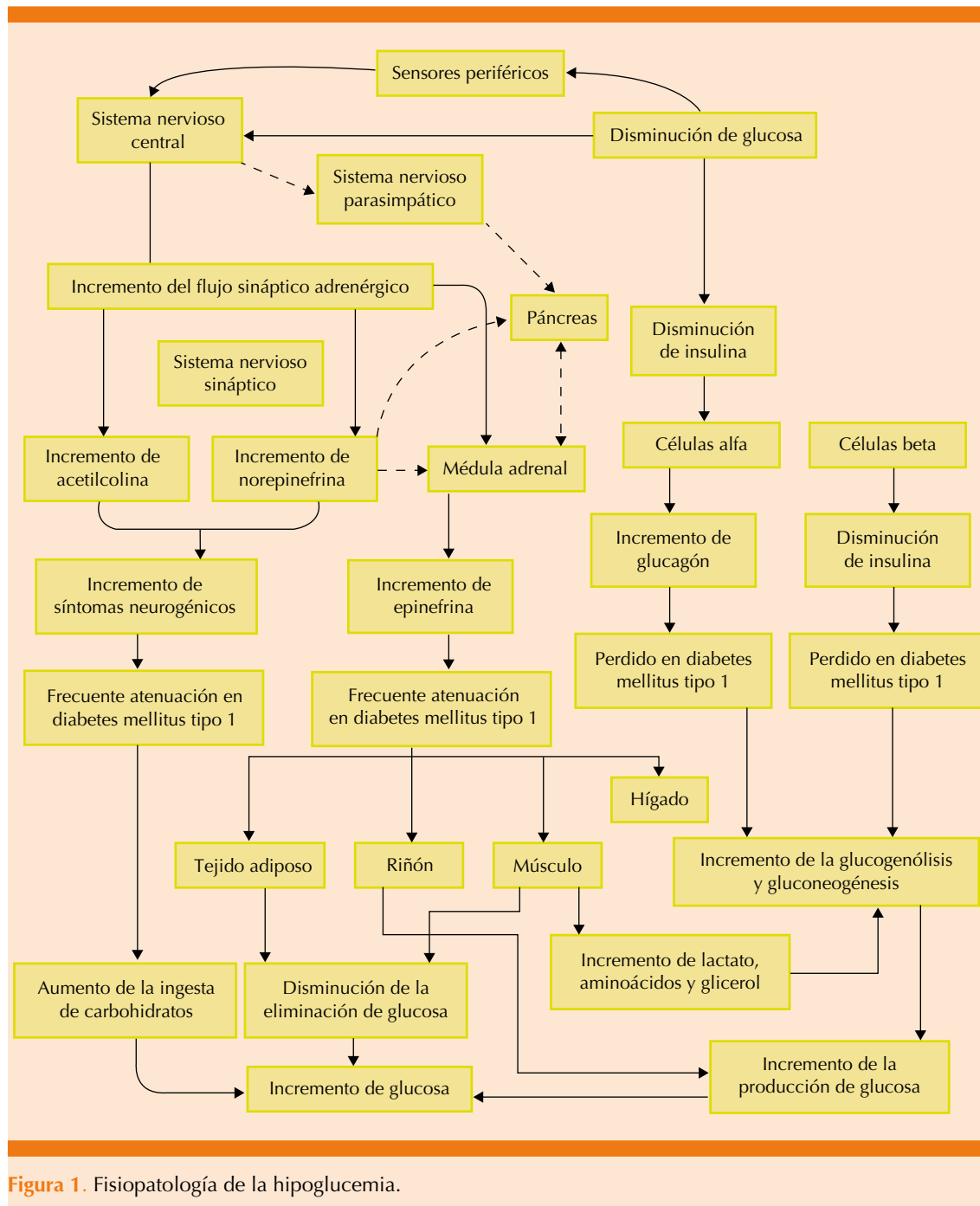


Figura 1. Fisiopatología de la hipoglucemia.

glucosa puede disminuir la pérdida de proteínas corporales y de nitrógeno, promover el depósito de glucógeno y disminuir o prevenir la cetosis.

Las nuevas tendencias refieren que la solución glucosada a 10% es igual de efectiva que la solución glucosada a 50%. La dosis de solu-

ción glucosada a 10% es de 0.2 g/kg o 2 mL/kg continuando con una infusión de la misma solución a 5 mL/kg/h con monitoreo de glucosa cada 30 a 60 minutos hasta la estabilización de las concentraciones; en caso de persistir con concentraciones bajas de glucosa, la infusión puede aumentarse a 10 mL/kg/h. En caso de existir reserva para la administración de soluciones de manera deliberada, como el caso de pacientes con insuficiencia renal o cardiaca, puede indicarse solución glucosada a 20%. El modo de preparación es el siguiente: por cada 100 mL de solución glucosada a 5% (5 g) se agregan 50 mL de solución glucosada a 50% (25 g). La solución final contendrá 30 g de glucosa en 150 mL, que resulta en una solución a 20%.

Una vez resuelto el episodio agudo, debe vigilarse el ritmo de perfusión de solución glucosada, mediante la determinación frecuente de glucemia capilar, para evitar la reaparición de hipoglucemia por una perfusión demasiado lenta y la hiperglucemia por una perfusión demasiado rápida.

Se recomienda hospitalizar al paciente en una unidad de urgencias para la observación de la glucemia cada 1-4 horas. En la hipoglucemia producida por hipoglucemiantes orales es frecuente cometer el error de dar de alta al paciente después del bolo de dextrosa intravenosa, con el riesgo de que ocurra recurrencia fuera del hospital, pues la glucosa infundida estimula aún más la secreción de insulina y la vida media de los hipoglucemiantes orales varía de 24 a 72 horas. En estos casos se recomienda la administración de 300 g de glucosa en las primeras 24 horas siguientes a la hipoglucemia y se continúa en las siguientes 24 a 48 horas con reducción lenta del aporte de glucosa. En los pacientes que continúan con alteración en el estado de conciencia a pesar de haber normalizado las concentraciones de glucosa debe sospecharse

edema cerebral, por lo que el tratamiento deberá ser en una unidad de terapia intensiva con la administración de 40 g de manitol en 20 minutos en una solución a 20%.

La sobrecarga de volumen, la hipocalcemia y la hiponatremia dilucional son las potenciales complicaciones de los volúmenes de soluciones de las infusiones con dextrosa.

Hidrocortisona

Es la principal hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal. Es un corticoide de corta duración de acción y con actividad mineralocorticoide de grado medio. La dosis es de 100 mg por vía intravenosa.

Octreótida y diazóxido

Útiles en hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo, afección descrita principalmente en población pediátrica, por lo que no se hará mayor referencia de este tratamiento en esta revisión.

REFERENCIAS

1. Cefalu WT. The journal of clinical and applied research and education. *Diabetes Care* Volume 40, Supplement 1, January 2017. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf
2. Kittah NE, Vela A. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Management of Endocrine disease* 2017;177:1R37-47.
3. Haces del Blanco ML, Massieu-Trigo L. Mecanismos de muerte neuronal asociados a la hipoglucemia. *Archivos de Neurociencias* 2005 Abril;10(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052005000200005
4. Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjo BK. The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol* 198;64:177-91.
5. Choi IY, Seaquist ER, Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism *in vivo*. *J Neurosci Res* 2003;72:25-32.



6. Suh SW, Aoyama K, Chen Y, Gamier P, Matsumori Y, Gum E, et al. Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia. *J Neurosci* 2003;23:10681-90.
7. Ottone C, Tallarico. Hipoglucemia. Academia Edu 2017.
8. Domínguez Escribano, JR. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipoglucemia. *Guías de la actuación clínica de la diabetes mellitus* 2006;53(Supl 2):17-8.
9. Grupo de trabajo de la guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS-718-14.
10. Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee Medical emergencies. In: Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee. *Prehospital clinical guidelines*. London: Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee, 2000. Disponible en: <https://aace.org.uk/clinical-practice-guidelines>

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



Vs. KETOROLACO

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



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

Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.

Solución Inyectable: Reg. No.: 551M0004 SSA IV. Tabletas: Reg. No.: 506M0003 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



EXCELENCIA ANALGÉSICA



SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO



100% ACTIVO



Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias

Diagnostic approach of unknown primary tumor: fever of obscure origin of neoplasms.

Daniel Rebolledo-García,¹ Sergio Contreras,² Diana Laura Granados-Moreno³

Resumen

El diagnóstico de un tumor primario desconocido suele ser difícil por su comportamiento clínico-patológico, su clínica emerge tardíamente de tal manera que la integración de un protocolo diagnóstico a partir de un síntoma o hallazgo clínico inespecífico condiciona el retraso de su abordaje. Las características propias de este tumor le confieren las herramientas mínimas necesarias para abandonar tempranamente su nicho de origen, diseminándose y alojándose distante al mismo, es decir, una metástasis temprana. El desarrollo de técnicas moleculares que sobrepasan la patología clásica ha sido una herramienta invaluable para su clasificación, teniendo la intención absoluta de separar los potencialmente sensibles a un tratamiento oncológico de los que no lo son. Sin rasgos distintivos que te permitan suponerlo, ante un clínico avezado la sospecha inicial de esta entidad es la mejor herramienta diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Tumor primario desconocido.

Abstract

The diagnosis of an unknown primary tumor is usually difficult due to its clinical-pathological behavior; its clinical manifestation is delayed so that the integration of a diagnostic protocol from a symptom or nonspecific clinical finding determines the delay of its approach. The characteristics of this tumor give it the minimum necessary tools to leave its niche of origin early, disseminating and staying distant from it, that is, an early metastasis. The development of molecular techniques that surpass the classic pathology has been an invaluable tool for its classification, having an absolute intention to separate those potentially sensitive to oncological treatment from those that are not. Without distinctive features that allow supposing it, before a seasoned clinician the initial suspicion of this entity is the best diagnostic tool.

KEYWORDS: Unknown primary tumor.

¹ Médico residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

² Médico residente de primer año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

³ Médico pasante del servicio social, Unidad de Medicina Familiar núm. 250, IMSS, Toluca, Estado de México.

Recibido: 27 de marzo 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Daniel Rebolledo García
neurosrc1967@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rebolledo-García D, Contreras S, Granados-Moreno DL. Abordaje diagnóstico de tumor primario desconocido: la fiebre de origen oscuro de las neoplasias. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):896-909.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2116>



ANTECEDENTES

El tumor primario desconocido es un síndrome clínico heterogéneo complejo que consiste en el diagnóstico histopatológico de cáncer sin un sitio anatómico bien definido a pesar de un extenso protocolo clínico (incluida la adecuada examinación rectal y pélvica), bioquímico (estudios séricos básicos, prueba de sangre oculta en heces, análisis de orina), de imagen (radiografías simples, tomografía computada simple y contrastada, mamografía, tomografía computada por emisión de positrones) e incluso invasivo (en el sistema respiratorio, digestivo, laparotomía protocolizada) sin éxito en la búsqueda del tumor oculto.¹ En esta definición se excluyen los pacientes con estudio de metástasis que permitan revelar el tumor primario después de una biopsia.

Un tumor primario desconocido usualmente cursa indolente por largos periodos hasta etapas más tardías con metástasis de diseminación agresiva y progresión rápida.² Desde el punto de vista molecular se tiene la hipótesis en la que cierta inhibición por parte de las colonias metastásicas es ejercida sobre el tumor primario, limitando su crecimiento y, por ende, su ubicación anatómica precisa. Se estipula que 50 a 80% de estas neoplasias tienen sobreactivada la angiogénesis, sobreexpresión de varios oncogenes en 10-30%, proteínas asociadas con hipoxia en 25%, marcadores de transición epitelio-mesenquimatoso y la activación persistente de genes asociados con el crecimiento y la proliferación celular como AKT y la vías de las MAPK cinasas en 20-35%, compartiendo un fenotipo “común” con otro tipo de cánceres.^{3,4} Identificar la procedencia del tumor resulta el punto crítico en el manejo de estos pacientes porque permite identificar los pacientes que son aptos para recibir un esquema específico de tratamiento, predecir su respuesta al mismo y tener un margen de supervivencia en algunos casos, los mejores determinantes actual-

mente en el uso clínico son los reportados por el médico patólogo quien inicialmente permite discriminar o descartar los posibles orígenes del tumor, sin existir al momento marcadores con alta especificidad de la procedencia del tumor primario desconocido, el análisis de microarreglos de ADN y los caracteres epigenéticos se perfilan como los marcadores más prometedores en este aspecto.⁵

Epidemiología

Sin variantes en los últimos 10 años el tumor primario desconocido representa 3 a 5% de todas las neoplasias, tiene incidencia de 4 a 19 casos por cada 100,000 habitantes, la edad promedio de su diagnóstico ronda en torno a los 60 años.⁶ Van de Wouw y su grupo⁷ reportan predilección por el sexo masculino con 6.7 por cada 100,000 hombres en contraste con 5.3 por cada 100,000 mujeres; es extremadamente raro en niños. En términos de pronóstico, 20% tiene un comportamiento favorable, mientras que el 80% restante tiene el peor pronóstico respecto a la mortalidad, porque la supervivencia media es de 8 a 11 meses y según las series 20-25% sobrevive más allá de un año. El **Cuadro 1** revela la prevalencia de las estirpes más frecuentes en los reportes internacionales.

En 20% de las variedades favorables suelen encontrarse los de origen en el colon, lo que refleja las altas tasas de respuesta a los nuevos esquemas planteados en estos últimos 20 años. El porcentaje restante suele dividirse en dos grupos: los que tienen un estado funcional favorable y LDH normal y los que no cumplen con éstos, con supervivencia cercana a un año y de tan sólo cuatro meses, respectivamente.⁸

La supervivencia se ha dividido por sexo, tipo de tumor, periodo de diagnóstico, afectación ganglionar y edad. Fue peor en casos de adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado

Cuadro 1. Origen de los tumores en pacientes con tumor primario desconocido

Origen	Incidencia (%)
Páncreas	20-26
Pulmón	17-23
Colon y recto	4-10
Hígado	3-11
Riñón	3-8
Estómago	4-6
Ovario	3-4
Próstata	3-4
Mama	2
Otro	< 2

Tomado de la referencia 6.

comparado con otros subtipos de la enfermedad; respecto a la edad, las edades avanzadas se han relacionado directamente con el incremento de la mortalidad. No hay diferencias entre el sexo. Los pacientes con daño ganglionar tienen mejor pronóstico que los casos extraganglionares (70 vs 20% a 12 meses, respectivamente). En una minoría de pacientes se han llevado a cabo estudios *postmortem* donde las autopsias revelaron sólo 55-85% de los tumores primarios, la mayor parte pequeños tumores asintomáticos en el páncreas, el pulmón, el intestino y el riñón. El resto de los pacientes que permanecen con autopsia negativa pudieron beneficiarse de los avances en la tomografía, como la modalidad de emisión por positrones o la resonancia magnética. El promedio de supervivencia de los pacientes con tumor primario desconocido de los estudios a seguimiento es de 6-10 meses y menos de 25% sobrevive más de un año.^{7,8}

En los estudios de seguimiento la mortalidad y la supervivencia se correlacionan directamente con el subtipo histopatológico, como se muestra en el **Cuadro 2** de un estudio sueco contemporáneo.⁹ Todas las tasas de supervivencia se incrementaron una vez que los casos fatales se excluyeron.

Para el caso del tumor primario desconocido con sitio extranodal la media fue de siete meses cuando el seguimiento se realizó a partir del tercer mes de diagnóstico.

A pesar de los avances de las técnicas moleculares de diagnóstico, aún no se encuentran factores de riesgo asociados con su desarrollo y su fisiopatología es escasamente entendida. Diversos estudios demuestran que el tabaquismo puede incrementar 1.8 a 3.6 veces el riesgo en fumadores con alto índice tabáquico (> 26 cigarrillos/día) y exponencialmente hasta 4.9 veces cuando las metástasis son pulmonares, con riesgo relativo de 2.03 veces en metástasis hepáticas. En la actualidad no se ha relacionado el consumo del alcohol y los antecedentes heredofamiliares como factores agregados que influyan en su desarrollo, probablemente por tratarse de series de casos y controles de poco poder muestral.¹¹

Fisiopatología

Múltiples investigaciones han demostrado que el tumor primario desconocido raramente activa puertos de mutaciones puntuales en oncogenes o genes supresores de tumores, a pesar de la esperada persistencia de aberraciones en el gen de TP53, la incidencia no es mayor que la reportada para sus correspondientes primarios conocidos, se tiene sobreactivada la angiogénesis en 50 a 80% con perfil de expresión del VEGF aumentada, sobreexpresión de múltiples oncogenes de 10-30%, proteínas relacionadas con la hipoxia en 25%, marcadores de transición epitelio-mesénquima en 16% y tienen activadas vías de señalización intracelular dependiente de tirosina-cinasas como AKT o MAPK en 20-35%.¹² Los perfiles recientes de evaluación de microarreglos (*microarrays*) de ARN no muestran diferencias en la expresión de genes respecto a los tumores primarios conocidos fallando en la identificación del origen del tumor primario desconocido.

Cuadro 2. Seguimiento de pacientes con tumor primario desconocido desde el inicio de diagnóstico, a tres y siete meses, respectivamente

Sitios de metástasis	Inicio de seguimiento								
	0 meses +			3 meses +			7 meses +		
	Casos (%)	Muertes por cáncer	Media de supervivencia	Casos (%)	Muertes por cáncer	Media de supervivencia	Casos (%)	Muertes por cáncer	Media de supervivencia
Nodos linfáticos	576	434	8	405	286	15	292	185	28
Axilares	131 (3.7)	67	74	107 (6.2)	46	119	92(10)	33	.
Cabeza y cuello	202 (5.7)	167	7	136 (7.8)	111	12	97(10.5)	77	16
Extranodal	5576	4934	3	2824	2479	7	1523	1288	11
Hígado	2650 (74.1)	2407	2	1121 (64.5)	1014	7	540 (58.4)	476	10
Hueso	552 (15.4)	475	5	344 (19.8)	296	7	174 (18.8)	147	14
Mediastino	40 (1.1)	33	7	31 (1.8)	25	14	21 (2.3)	16	19

Nótese la heterogeneidad en la supervivencia debido a la localización anatómica del sitio de metástasis. Tomado de la referencia 10.

En la actualidad se hacen esfuerzos por identificar si más allá de arreglos puntuales en el ADN demuestran asociaciones con el tumor de origen, es decir, ¿qué marcador puede ser la huella que revele dónde se originó tal cáncer? De esto resulta novedoso mencionar que perfiles de expresión epigenética podrían estar asociados con el comportamiento de esta variedad oncológica y con su origen anatómico.

Para evidenciar un potencial candidato a la carcinogénesis se solía comentar la existencia de mutaciones en sus diferentes variedades que representaban potenciales genotipos que probabilísticamente podrían alterar el ciclo celular, los mecanismos de replicación, reparación de ADN y los vinculados con el fenómeno de muerte celular programada; sin embargo, esto ya no resulta suficiente para entender el comportamiento tumoral y predecir sus desenlaces, múltiples modificaciones en el genoma que no involucran secuencias de nucleótidos se han evidenciado alteradas y vinculadas con diferentes tipos de

neoplasias, donde caracterizarlas y correlacionarlas sugiere ser prometedor para identificar el comportamiento cancerígeno y desde luego asociarse con el origen tumoral, otorgando una oportunidad significativa al clínico para el abordaje y tratamiento específico. Para un tumor primario desconocido se espera una pérdida considerable de su metilación como ocurre en otros cánceres metastásicos (20-60%).^{13,14}

Clasificación

La estandarización de la enfermedad incluye examinación clínica y paraclínica, la evaluación histológica es la piedra angular en la clasificación de utilidad para el clínico. El 80% de los tumores primarios desconocidos son carcinomas, de los que se reconocen cuatro subtipos mayores: adenocarcinoma, adenocarcinoma moderadamente diferenciado, carcinoma o adenocarcinomas poco diferenciados, carcinoma epidermoide y neoplasias poco diferenciadas (**Figura 1**).¹ El abordaje de un tumor primario

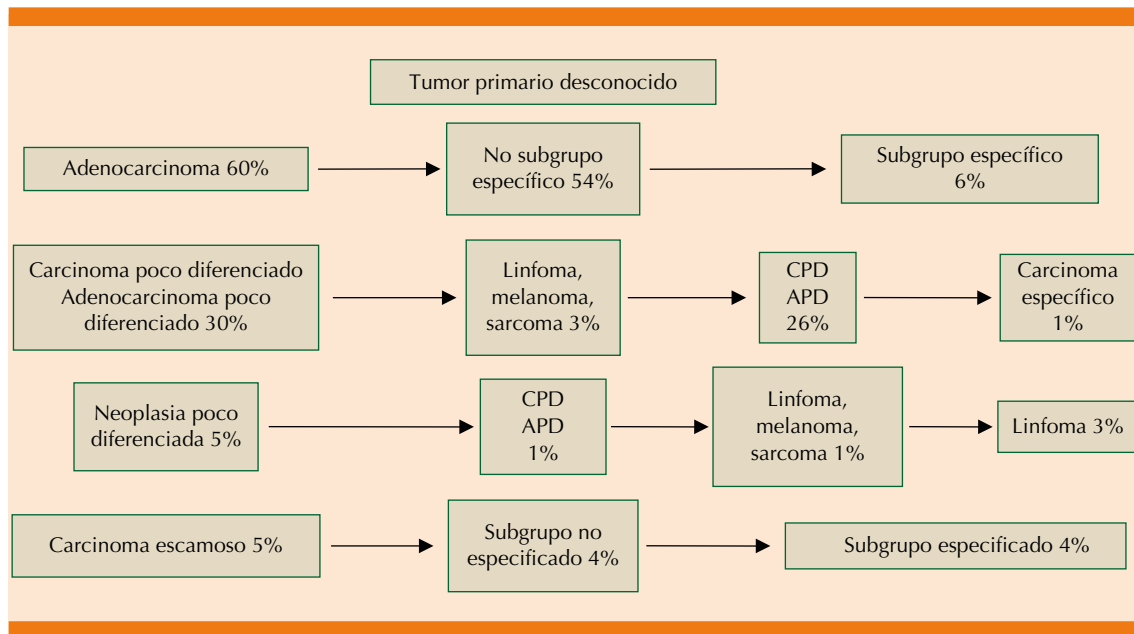


Figura 1. Clasificación clásica del tumor primario desconocido por microscopia de luz convencional. Las flechas indican el orden de frecuencia según los subtipos. CPD: carcinoma escasamente diferenciado; ADP: adenocarcinoma escasamente diferenciado. Tomado de la referencia 1.

desconocido debe plantearse tres objetivos fundamentales al momento de la diferenciación; primero, identificar una de las siguientes variantes: carcinoma, linfoma, sarcoma o melanoma, segundo, reconocer el subtipo, adenocarcinoma, de células germinales, escamoso, hepático, renal o tiroideo y finalmente reconocer el órgano que da origen a la neoplasia.

Historia natural de la enfermedad

Es variable en estos pacientes, comparada con los tumores primarios que muestran la cascada de Correa¹⁵ (progresión tipo 1; tejido normal-metaplasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor); el tumor primario desconocido inicia en malignidad y continúa en ella (progresión tipo 2). Más de 50% tiene involucramiento múltiple, 30% daño de tres sitios al momento del diagnóstico, con base en sus características

moleculares particulares lleva una única historia natural, que incluye característicamente diseminación temprana, patrón metastásico impredecible y agresividad del tumor con 80% de los casos de mal pronóstico.^{6,16} El patrón metastásico impredecible se refiere a las diferencias en la incidencia de los sitios de metástasis del tumor primario desconocido respecto al tumor primario conocido. Por ejemplo, el carcinoma pancreático con presentación de tumor primario desconocido tiene cuatro a cinco veces más incidencia de afectación pulmonar y ósea que el carcinoma pancreático conocido. Hasta ahora podemos reconocer que las metástasis al hígado suelen tener origen en el tubo gastrointestinal, los pulmones y las mamas, mientras que las metástasis pulmonares suelen originarse en el tubo gastrointestinal, las mamas, los riñones o la próstata; éstos resultan sólo sugerentes y desde luego insuficientes para tomar decisiones clínicas; de esta manera, resaltamos la importancia de



la complementación con estudios paraclínicos, auxiliares de imagen, inmunohistoquímica y, desde luego, los prometedores estudios moleculares. En el **Cuadro 3**¹⁷ se describe la clasificación convencional de acuerdo con los grupos de estudios internacionales recientes.

El papel de la clínica y los estudios de gabinete básicos

Son indispensables la historia clínica completa y la exploración física exhaustivas. La semiología debe incluir cabeza, cuello, tiroides, exploración pélvica y examen rectal; en mujeres las mamas y la pelvis y en hombres la próstata y los testículos. Inicialmente debe solicitarse biometría hemática y química sanguínea. Debe incluirse radiografía de tórax (aunque no es útil para diferenciar entre enfermedad primaria o metástasis). Como regla general, todo paciente deberá contar con tomografía de tórax, abdomen y pelvis. Si hay signos, síntomas o alteraciones que orienten hacia la localización del tumor primario se realizarán de forma opcional las pruebas diagnósticas que se consideren indicadas.^{1,2,6,8}

La endoscopia de oídos, nariz y garganta con toma de biopsias está indicada en pacientes con daño de ganglios linfáticos cervicales. En

los pacientes con carcinoma epidermoide primario desconocido con daño de los ganglios linfáticos cervicales superiores o medios debe sospecharse el origen en la cabeza y el cuello. En estos pacientes la evaluación debe incluir la visualización directa de la orofaringe, la nasofaringe, la laringe y el esófago superior con toma de biopsia de áreas sospechosas.

La broncoscopia está indicada en caso de hallazgos en la radiografía de tórax o en presencia de síntomas. El daño de los ganglios linfáticos cervicales inferiores o supraclaviculares sugiere origen en el pulmón. En ocasiones un cáncer epidermoide tiene como manifestación inicial daño de los ganglios linfáticos inguinales. En estos casos el primario frecuentemente se localiza en el área ano-rectal o perineal.¹ En estos pacientes la evaluación debe incluir anoscopia y colposcopia en búsqueda de origen primario en la vulva, el cuello uterino, la vagina, el pene o el ano. Los pacientes con carcinoma poco diferenciado o adenocarcinoma poco diferenciado constituyen un grupo de edad menor generalmente, con tumores comúnmente localizados en el mediastino y los ganglios linfáticos periféricos. En este grupo de pacientes está indicada la realización de tomografía de tórax y medición de alfa-feto-proteína y gonadotropina coriónica hu-

Cuadro 3. Clasificación clínico-patológica del tumor primario desconocido

Localización-órgano	Tipo	Histología
Hígado u otros órganos gastrointestinales	No aplicable	Adenocarcinoma (escasamente diferenciado)
	Mediastinal-retroperitoneal (distribución de la línea media)	Carcinoma (indiferenciado-escasamente diferenciado)
Nódulos linfáticos	Axilar, cervical	Células escamosas (escasamente diferenciado o bien diferenciado)
	Inguinal	Carcinoma escamoso o mixto (indiferenciado)
Cavidad peritoneal	Carcinoma peritoneal en mujer	Carcinoma papilar o adenocarcinoma bien diferenciado
	Ascitis maligna de otro origen desconocido	Adenocarcinoma productor de mucina (escasa o moderadamente diferenciado)
Pulmones	Metástasis pulmonares	Adenocarcinoma (o varios grados de diferenciación)

Tomado de la referencia 17.

mana. Otro grupo especial son las mujeres con metástasis a ganglios linfáticos axilares quienes deben realizarse mastografía. En el **Cuadro 4**¹⁸ se resume el protocolo básico de abordaje en sospecha de tumor primario desconocido.

Estudios de imagen especializados

Debido a la naturaleza heterogénea de la enfermedad no existe un patrón de referencia de estudio de imagen específico que ayude a agilizar el diagnóstico del paciente. Lo redituable en estos casos es un estudio de imagen global para su pronta localización. En la práctica diaria la tomografía computada y la resonancia magnética representan los estudios más usados con este objetivo.²⁰ La combinación de tomografía con emisión de positrones (TC-PET) y 18-fluorodes-

oxiglucosa ha ganado mucha aceptación en el diagnóstico del tumor primario desconocido. Las lesiones pequeñas en los tejidos pudieran no ser detectadas por la tomografía computada o la resonancia magnética; sin embargo, la TC-PET proporciona información metabólica y funcional según las guías internacionales de medicina nuclear; a pesar de lo comentado, la TC-PET no es una herramienta sugerida como necesaria en el abordaje inicial, es más bien complementaria, con un papel relevante inicial sólo para el abordaje en la variedad clínica de carcinoma de células escamosas con ganglio cervical.²¹

Uso de las técnicas de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial, tendencias en la clasificación del tumor primario desconocido y perspectivas

El dogma central en la oncología es establecer el diagnóstico de la neoplasia con la ayuda del estudio histopatológico. Tradicionalmente es sencillo realizar el diagnóstico de los tumores primarios y las metástasis de primario conocido; sin embargo, en el caso del tumor primario desconocido las características morfológicas son poco usuales y raramente contribuyen al diagnóstico. Con la microscopia de luz inicialmente se clasificaron los cuatro grandes grupos comentados.

El papel de la inmunohistoquímica es primordial para la correcta subclasificación de las grandes categorías; el patólogo experto sigue los cuatro pasos para su correcta clasificación.^{6,22,23} El primer paso es identificar de las grandes categorías el tipo de tumor. De resultar un carcinoma un panel de 19 anticuerpos puede ayudar a reclasificar el tipo de tumor (**Cuadro 5**). El segundo paso es encontrar el perfil de antígeno anti-citoqueratina (anti CK7, CK20) que ayuda a distinguir el mimetismo del tumor primario desconocido de carcinomas primarios, como se ilustra en el **Cuadro 6**. La aplicación de estos dos marcadores

Cuadro 4. Investigación requerida para la búsqueda del tumor primario desconocido

Datos clínico-patológicos

- Confirmación histopatológica de cáncer metastásico
- Historia médica detallada
- Examen físico completo (incluido examen pélvico y rectal)
- Revisión histopatológica con estudio inmunohistoquímico

Trabajo para todos los pacientes

- Citometría hemática completa
- Química sanguínea completa
- Examen general de orina (citológico)
- Sangre oculta en heces
- Tele de tórax
- TAC de tórax, abdomen y pelvis

Trabajo para pacientes selectos

- Mastografía
- Resonancia magnética de mama
- Ultrasonido testicular
- Tomografía computada (TC) o TC por emisión de positrones
- Concentración de alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica humana
- Concentración de antígeno prostático sérico (para todos los hombres)
- Concentración de antígeno CA 125 y 15.3
- Endoscopia

Tomado de la referencia 19.

**Cuadro 5.** Marcadores inmunohistoquímicos de tamizaje para el diagnóstico de tumor primario desconocido

Tipo de tumor	Citoqueratina	EMA	LCA	Vimentina	PS 100	PLAP
Carcinoma	+	+	-	-	-	-
Linfoma	-	-	+	+	-	-
Sarcoma	-	-	-	+	-	-
Melanoma	-	-	-	+	+	-
No seminoma	+	-	-	-	-	+
Seminoma	-	-	-	-	-	+

EMA: antígeno de membrana epitelial; LCA: antígeno común leucocitario; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria.

es relevante por encontrarse en 30 a 40% de todos los carcinomas. En el estudio de Dennis y colaboradores^{24,25} se encontró el diagnóstico correcto en 88% de los carcinomas metastásicos aplicando un algoritmo de 10 marcadores inmunohistoquímicos; esto conduce al tercer paso de la subtipificación del tumor de acuerdo con la línea celular (epitelial, melanocítica, mesenquimatoso, germinal). Los marcadores específicos son Ca 125, CDX2, citoqueratina-7 y 20, receptor de estrógenos proteína 15 del quiste grueso, lisozima, mesotelina, antígeno prostático específico y el factor de transcripción tiroideo (**Cuadro 6**) de los que derivan al menos otros 13 marcadores inmunoespecíficos que ayudan a mejorar la especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad, lo que constituye el cuarto paso definitivo en el diagnóstico.

Debido al amplio espectro de mutaciones *de novo* y la conducta insidiosa de los mismos, Varadhachary y su grupo,²⁰ y recientemente Greco y Hainsworth²⁶ propusieron el logaritmo inmunohistoquímico orientativo en la clasificación del tumor primario desconocido, que influye en el tratamiento y los resultados al mismo a largo plazo (**Figura 2**).

El uso rutinario de la evaluación de perfiles genéticos también puede ayudar a identificar un tumor primario por medio de un tratamiento sistémico que incluya blancos terapéuticos es, al momento, una realidad. Como dato, las pruebas de expresión genética múltiple que están en desarrollo han mostrado ser una poderosa herramienta en el diagnóstico pronto del tumor primario desconocido. Tohill y su grupo²⁷ des-

Cuadro 6. Perfil de antígeno anti-citoqueratina

Perfil de citoqueratina	CK20-negativo	CK-20 positivo
CK-7 positivo	Cáncer de pulmón (80%, TIF1-positivo) Cáncer de mama (ER, PR, HER2) Cáncer no mucinoso de ovario Cáncer endometrial Cáncer tiroideo Colangiocarcinoma Cáncer de páncreas	Cáncer pancreático Cáncer vesical Cáncer gástrico Colangiocarcinoma
CK-7 negativo	Hepatocarcinoma Carcinoma de células renales Cáncer de próstata Cáncer gástrico	Cáncer de colon Cáncer de ovario mucinoso

CK: citoqueratina; ER: receptor de estrógeno; PR: receptor; TIF1: factor de transcripción tiroideo 1.

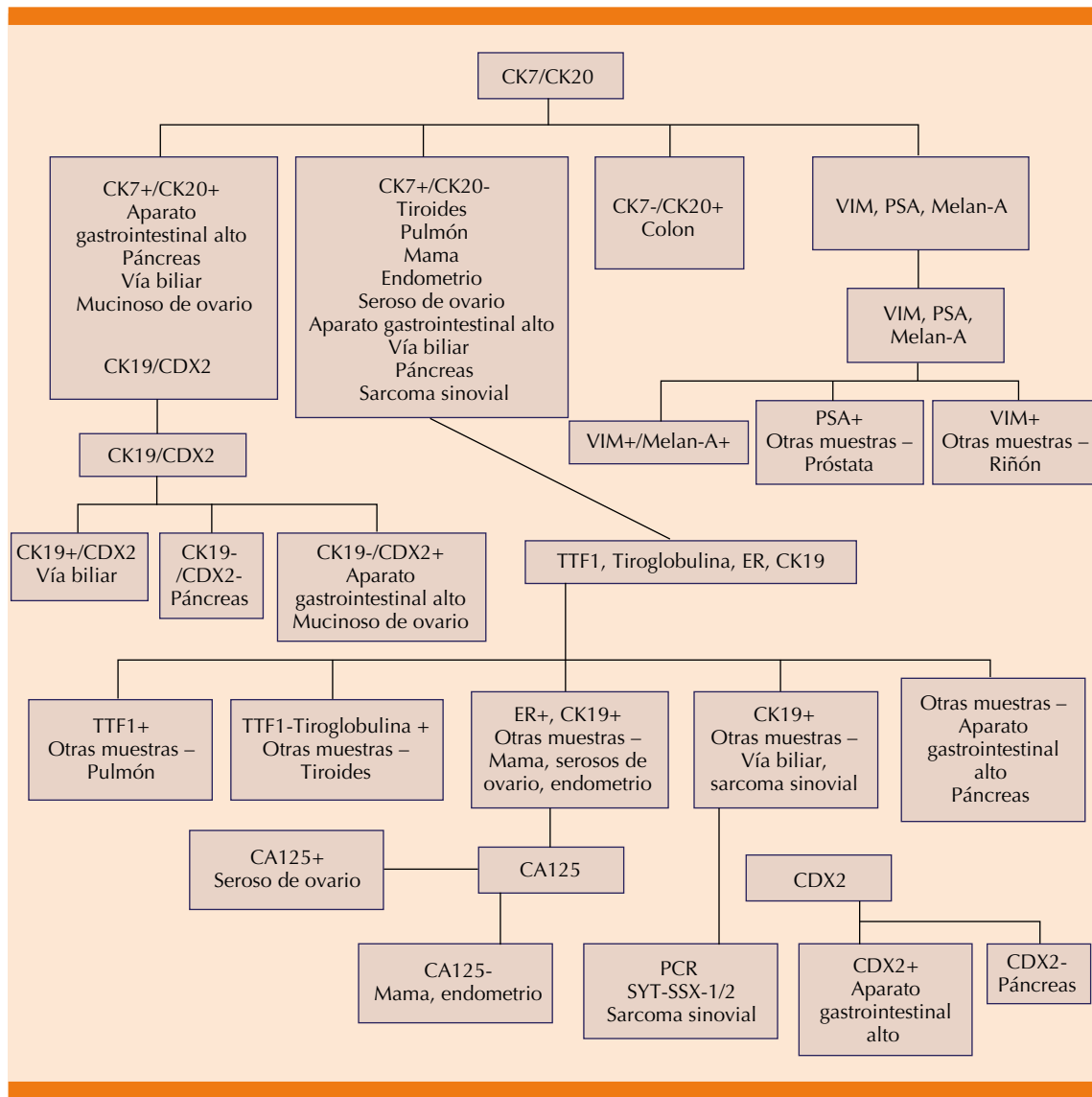


Figura 2. Modelo propuesto por Varadhachary y modificado por Greco y Hainsworth para establecer el fenotipo del tumor primario desconocido.

cribieron un sistema de clasificación basado en la expresión de ensayos de microarreglos que envuelven 79 genes con identificación de cinco tipos de tumores usando bases de marcadores genéticos realizados por Ma y colaboradores. Asimismo, Horlings y su grupo²⁸ desarrollaron un clasificador denominado Cuprint® que envuelve al menos 495 genes encontrados en

ciertos lugares de Holanda (Ámsterdam, Agencia) como herramienta de uso diario para la práctica clínica; en contraste con el clasificador Pathwork®TOO Test, que es capaz de identificar 12 estirpes tumorales con al menos 1550 genes; estas herramientas se han validado en estudios multicéntricos que encuentran resultados similares a la clasificación hecha por los cuatro pasos



comentados, la ventaja de estos últimos es el tiempo del diagnóstico, debido a que los costos económicos de ambos son similares.

La descripción de las subtipificaciones con base en los múltiples protocolos de la patología molecular divide al tumor primario desconocido en dos grandes entidades desde 2003: favorables y no favorables.²⁹ Las entidades del tumor primario desconocido definidas como fenotipos favorables incluyen el carcinoma de nódulos linfáticos cervicales, adenocarcinoma de nódulos linfáticos axilares en la mujer, carcinoma escasamente diferenciado de retroperitoneo o de mediastino en hombres jóvenes, adenocarcinomatosis peritoneal papilar serosa y los carcinomas neuroendocrinos escasamente diferenciados.

Entre los subtipos denominados no favorables están el adenocarcinoma con metástasis a hígado o a otros órganos, carcinoma escasamente diferenciado, carcinomatosis peritoneal no papilar (adenocarcinoma), metástasis cerebrales múltiples (adenocarcinoma o carcinoma escamoso), metástasis pleurales o pulmonares múltiples (adenocarcinoma), enfermedad ósea metastásica múltiple (adenocarcinoma) y el adenocarcinoma escamoso de cavidad abdominal.

Pronóstico y tratamiento del tumor primario desconocido

El objetivo primordial del protocolo patológico es la búsqueda de subgrupos tumorales tratables (menos de 15% de los pacientes) que pueden lograr una respuesta favorable al tratamiento sistémico o local y obtener un mejor pronóstico. Sin embargo, 85% de los pacientes no entran en los subgrupos favorables y son usualmente tratados con quimioterapia con base en platinos de manera empírica; estos subtipos no son quimiosensibles y el tiempo de supervivencia de estos pacientes es corto.^{2,6,16,18} En los pacientes que no fueron sometidos a regímenes

quimioterapéuticos de los estudios controlados, el promedio varía entre dos y tres meses. Se comentan brevemente los tratamientos de algunos de los subtipos favorables con base en los protocolos internacionales.¹⁹

Paciente femenina con adenocarcinoma que afecta un nódulo axilar

Estas pacientes deben ser tratadas con disección axilar completa, radioterapia ipsilateral que incluya la región mamaria seguida de quimioterapia coadyuvante, hormonoterapia dependiendo de los factores de riesgo o ambas. Las pacientes asignadas a este protocolo tienen tasas de remisión de la enfermedad aceptables (40-55%). La supervivencia de las pacientes que reciben radioterapia única *versus* terapia sistémica coadyuvante es similar en ambos grupos.³⁰

Carcinomatosis peritoneal con componente papilar

Esta población de pacientes (que padecen adenocarcinoma peritoneal) debe tratarse con los esquemas similares al cáncer de ovario estadio III-IV de acuerdo con los protocolos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la cirugía citorreductora seguida de platinos y paclitaxel como tratamiento de elección. La tasa media de respuesta es de 80% con 30% a largo plazo y supervivencia de 36 meses, baja en comparación con la de las pacientes que tuvieron primario de ovario.³¹

Carcinoma escamoso con linfadenopatías cervicales

Los pacientes con enfermedad en estadio N1 o N2a sin extensión extracapsular deben tratarse con cirugía únicamente que incluya biopsia por escisión, con disección radical y amigdalectomía bilateral. El control locorregional es de 80 a 90% a cinco años con supervivencia del mismo

periodo de 65%. La radioterapia coadyuvante se considera si hay extensión extranodal o una reestadificación N2b, linfadenopatías fijas a estructuras vitales y bajo estado funcional global. Los campos de irradiación incluyen los relevos ganglionares (65-70 Gy), sitios no afectados adyacentes (50 Gy) y las mucosas (50-60 Gy), la quimioterapia se reserva para estadios N2-N3 con base en platinados.³²

Carcinomas neuroendocrinos escasamente diferenciados

Estos pacientes deben tratarse con quimioterapia mediante cisplatino y derivados o cisplatino-taxanos, con respuesta de 55%, respuesta completa de 20% y supervivencia de 15% del primer grupo de pacientes.³³

Adenocarcinoma con perfil colónico

Este subtipo debe ser tratado con el esquema quimioterapéutico de un carcinoma colorrectal en estadio avanzado (esquema FOLFOX, ácido folínico, fluoracilo y oxiplatino). La tasa de respuesta es de 50% con únicamente 15% de respuesta completa y 35% de respuesta parcial, con supervivencia media de 21-37 meses.¹⁹

Subtipos desfavorables

Desafortunadamente este grupo representa 80% de los casos. Las series demuestran tratamientos empíricos sustentados en combinaciones de cisplatino y taxanos. La respuesta a la terapéutica es de 20% con supervivencia de seis meses. La coadyuvancia con anticuerpos antiangiogénicos como erlotinib y bevacizumab logra respuesta terapéutica de 53% e incremento de la supervivencia incluso de 13 meses.³⁴ La administración de bevacizumab y erlotinib en biterapia de segunda línea no es efectiva, con supervivencia media de siete meses y sólo 10% de respuesta al esquema. Además, se han realizado estudios

que buscan identificar blancos potenciales a tratar mediante técnicas como FISH y CISH (**Cuadro 7**);³⁵ sin embargo, se carece de ensayos clínicos que demuestren su eficacia, sustentándose sólo teóricamente.

El **Cuadro 8** resume el promedio de vida de los denominados subtipos favorables de tumor primario desconocido sometidos a los regímenes estándar de manejo médico-quirúrgico. En el **Cuadro 9** se proponen los esquemas de tratamiento de estos subtipos y brevemente se describen las opciones terapéuticas de los no favorables que aumentan la supervivencia.

CONCLUSIONES

Las limitaciones en el diagnóstico y tratamiento del tumor primario desconocido permanecen en constante cambio en comparación con el resto de los tumores primarios. Los estudios clínicos con distribución al azar en los que se compara la totalidad en la supervivencia y progresión con la quimioterapia empírica *versus* personalizada pueden definir el estándar de cuidados en estos pacientes. Los ensayos diagnósticos han mejorado en la última década con la introducción de múltiples herramientas moleculares en la patología clásica que ayudan a realizar un diagnóstico temprano del gran espectro que tiene la enfermedad. A pesar de estos avances la mortalidad en los subtipos no favorables no se ha modificado, por lo que se necesita mejor comprensión del sustrato fisiopatológico para aumentar la supervivencia y posiblemente lograr la curación en estos casos. El reto para el clínico avezado es siempre tener la pericia para la sospecha del diagnóstico y conocer el camino para encontrarlo. El perfil epigenético esperado para un tumor que inicialmente se identifica como metastásico promete auxiliar para reclasificar un tumor primario desconocido, considerando que los perfiles de expresión epigenética del ADN son sumamente estables en condiciones de fijación e inclusión en


Cuadro 7. Mutaciones blanco a terapia específica en tumor primario desconocido

Gen propuesto	Tasa de amplificación	Fármaco a administrar
cMET	8/577 (1%)	TKI (inhibidores de tirosin- cinasa)
EGFR	83/490 (17%)	Anticuerpos anti-EGFR
HER2	42/879 (5%)	Anticuerpos anti-HER2
PIK3CA	1/7 (14%)	TKI vía PAM
TOP2A	4/151 (3%)	Antraciclina
ALK	0/108 (0%)	Ceritinibx (TKI)
ROS1	0/12 (0%)	Crizotinib (TKI)

Tomado de la referencia 35.

Cuadro 8. Promedio de supervivencia de acuerdo con el subtipo de tumor primario desconocido reportado en las series internacionales

Subtipo de tumor primario desconocido	Supervivencia
Paciente femenina con adenocarcinoma que envuelve nódulos linfáticos axilares	Media de supervivencia a 5 años: 72%
Paciente femenina con adenocarcinoma papilar de cavidad peritoneal	Media de supervivencia a 5 años: 36 meses (2-6 meses menos que el cáncer primario de ovario)
Carcinoma escamoso que envuelve nódulos cervicales	Media de supervivencia a 5 años: 60-65%
Carcinoma neuroendocrino escasamente diferenciado	Media de supervivencia: 15.5 meses con 2 años 33-50%. Supervivencia larga 10-15%
Adenocarcinoma con comportamiento de cáncer de colon	Media de supervivencia: 20-36 meses

Cuadro 9. Pautas terapéuticas del tumor primario desconocido de acuerdo con los grupos de estudio internacionales

Subtipos de tumor primario desconocido	Tratamiento recomendado de acuerdo con las guías ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
Carcinoma neuroendocrino escasamente diferenciado	Quimioterapia combinada de etopósido y platínos
Adenocarcinoma peritoneal seroso papilar	Reducción quirúrgica de masa tumoral voluminosa seguida de citoreducción con base en cisplatino y taxanos
Metástasis aisladas axilares nodales	Disección nodal axilar radical, mastectomía o radioterapia locoregional más quimio-hormonoterapia coadyuvante
Carcinoma escamoso que envuelve nódulos linfáticos cervicales	Disección radical y radioterapia total del cuello en estadios avanzados, quimioterapia de inducción con combinación de cisplatino, quimiorradiación o ambos
Adenocarcinoma de perfil colónico	Regímenes de quimioterapia contra cáncer de colon
Paciente masculino con metástasis óseas blásticas con expresión de antígeno prostático	Terapia de privación de andrógenos + radioterapia
Único depósito metastásico de origen desconocido	Resección, radioterapia local (o ambas) + terapia sistémica
Subtipos no favorables	Quimioterapia empírica basada en cisplatino

parafina, y se proyectan como susceptibles para su interpretación y análisis de uso clínico, además, estas condiciones permitirán analizar muestras con cierta antigüedad para correlacionar con los datos ya conocidos.

REFERENCIAS

- Almeda-Valdés P, Pichardo-Bahena R. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Medigraphic* 2003;10(3):1-8.
- Tomuleasa C, Zaharie F, et al. How to Diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointest Liver Dis March* 2017;26(1):69-79.
- A. Krämer, H. Löffler. Chapter 1: Defining cancer of unknown primary. In: Krämer A, Löffler H, editors. Switzerland: Springer International Publishing, 2016;1-4.
- Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:362-374. Doi: 10.1038/nrc1075.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011;147:275-292. doi:10.1016/j.cell.2011.09.024.
- Massard C, et al. Carcinomas of an unknown primary origin—diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:701-710. doi:10.1038/nrclinonc.2011.158.
- Van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002;38:409-13.
- Pavlidis, N. & Fizazi, K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:271-278.
- Hemminki K. Chapter 2: Epidemiology, risk factors, and survival in CUP: Pointers to disease mechanisms. Krämer A, Löffler H, editors. Switzerland: Springer, 2016;5-22.
- Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol* 2012;23:1854-63.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48:646-790.
- Golfnopoulos V, Pentheroudakis G, Goussia A, Siozopoulou V, Bobos M, Krikelis D, et al. Intracellular signaling via the AKT axis and downstream effectors is active and prognostically significant in cancer of unknown primary (CUP): a study of 100 cases. *Ann Oncol* 2012;23(10):2725-30.
- Pentheroudakis G, Spector Y, Krikelis D, Kotoula V, Meiri E, Malamou-Mitsi V, et al. Global microRNA profiling in favorable prognosis subgroups of cancer of unknown primary (CUP) demonstrates no significant expression differences with metastases of matched known primary tumors. *Clin Exp Metastasis* 2013;30(4):431-9.
- Stoyianni A, Pentheroudakis G, Benjamin H, Cervantes A, Ashkenazi K, Lazaridis G, et al. Insights into the epithelial mesenchymal transition phenotype in cancer of unknown primary from a global microRNA. *Clin Transl Oncol* 2014 Aug;16(8):725-31. doi: 10.1007/s12094-013-1139-5.
- Correa P, Piazzuelo BM. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
- Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757-65.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G & ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;(Suppl. 5):v228-v231.
- Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379:1428-35.
- Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R, et al. A mini review on cancer of unknown primary site: A clinical puzzle for the oncologists. *J Adv Res* 2015;6:375-382.
- Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100:1776-85.
- Burglin SA, Hess S, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96:16.
- Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
- DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:184-193.
- Stella GM, Senetta R, et al. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med* 2012;10:12.
- Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3766-3772.
- Greco FA, Oien K, Erlander M, et al. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann Oncol* 2011.
- Tothill RW, et al. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. *Cancer Res* 2005;65:4031-4040.
- Horlings HM, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol* 2008;26:4435-4441.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
- Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAX):



- a systemic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:1-11.
31. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumor, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systemic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75:27-42.
 32. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009;11:340-8.
 33. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and comparative study with other neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2011;37:358-65.
 34. Hübner G. Chapter 8: Treatment of disseminated CUP. Krämer A, Löffler H, editors. Switzerland: Springer Int., 2016;113-121.
 35. Gatalica Z, et al. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. *Oncotarget* 2014;5:12440-12447.

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.

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®



Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular

Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age.

Diego Sarre-Álvarez,¹ Ricardo Cabrera-Jardines,¹ Federico Rodríguez-Weber,² Enrique Díaz-Greene³

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en México y el resto del mundo; éstas están directamente relacionadas con la aterosclerosis y sus diferentes factores de riesgo bien establecidos. La identificación de estos factores de riesgo ha permitido el desarrollo de herramientas para calcular la probabilidad de padecer estas enfermedades, lo que se conoce como riesgo cardiovascular. Este artículo revisa brevemente la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, su relación con la aterosclerosis, las escalas de riesgo cardiovascular y una nueva herramienta conocida como edad vascular.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades cardiovasculares; aterosclerosis; riesgo cardiovascular.

Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of death in our country and the world; these are directly related to atherosclerosis and its well-established risk factors. The identification of these risk factors has led to the development of tools to calculate the probability of diseases, which is known as cardiovascular risk. This article reviews briefly the pathophysiology of cardiovascular diseases, its relationship with atherosclerosis, cardiovascular risk scales and a new tool known as vascular age.

KEYWORDS: Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Cardiovascular risk.

¹ Internista egresado.

² Coordinador académico de pregrado y posgrado. Profesor adjunto del curso de Medicina interna.

³ Jefe de Enseñanza y profesor titular del curso de Medicina interna.

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

Recibido: 3 de abril 2018

Aceptado: julio 2018

Correspondencia

Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):910-923. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2136>



ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de enfermedades de interés común porque son la principal causa de muerte; son responsables de más de 30% de las muertes en todo el mundo y su incidencia va en aumento,¹ lo que genera la necesidad de la identificación temprana y prevención. En la actualidad se estudian como grupo porque comparten muchas características, principalmente su estrecha relación con aterosclerosis que se considera causa directa.

El seguimiento a través del tiempo de grandes grupos de personas o cohortes con diferentes características que favorecen la aparición de aterosclerosis ha permitido la identificación de factores de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, así como el desarrollo de diversos modelos predictivos, como el índice de Framingham, la calculadora ASCVD *Risk Estimator* y el sistema de estimación de riesgo SCORE para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular en un tiempo determinado e identificar a la población que pueda obtener un beneficio de medidas terapéuticas, como la administración de estatinas.

El estudio de cohorte más grande realizado es el estudio de Framingham que inició en 1948 con el seguimiento de 5209 personas con la finalidad de identificar factores o características que favorecen la aparición de enfermedad cardiovascular y que ha continuado con el seguimiento de una segunda e incluso tercera generación de personas, los resultados de este estudio han permitido el desarrollo de guías para tratar de manera preventiva a las personas con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En 2002 el programa nacional para la educación en colesterol NCEP (por sus siglas en inglés) publicó las guías del tercer informe del panel de expertos de detección, evaluación y trata-

miento de la hipercolesterolemia en adultos, ATP III,² donde se sugiere que las personas sin enfermedad coronaria previa, con factores de riesgo sean evaluadas para determinar el riesgo de un evento coronario a 10 años mediante el índice de Framingham, este modelo ha sido el más utilizado para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, en 2013 el Colegio Americano del Corazón (ACC), con la Asociación Americana del Corazón (AHA), en conjunto con el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) publicaron las guías para el tratamiento de colesterol en sangre para reducir el riesgo de aterosclerosis cardiovascular en adultos, en donde se recomienda el uso de una ecuación diferente (ASCVD *Risk Estimator*) para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en 10 años.³ Asimismo, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda en sus guías para la prevención de la enfermedad cardiovascular de 2016 calcular el riesgo cardiovascular a 10 años en población europea con el sistema para la estimación de riesgo SCORE, que se basa en el proyecto con el mismo nombre descrito en 2003⁴ y que hasta el día de hoy contiene la información obtenida de 3 millones de personas por año y casi 4000 muertes por causa cardiovascular.

Gracias a los estudios mencionados se sabe que uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis y, por tanto, de enfermedad cardiovascular es la hipertensión arterial, que refleja de cierto modo la rigidez arterial. El desarrollo tecnológico ha permitido la medición y cálculo de variables fisiológicas diferentes a la presión arterial periférica. Se han desarrollado otros predictores de eventos cardiovasculares, como la presión de pulso periférico, presión central y velocidad de onda de pulso, que parecen ser mejores indicadores de la rigidez y distensibilidad arterial.^{5,6}

La estimación de riesgo cardiovascular con la escala de Framingham, con la ecuación de ASCVD

Risk Estimator y con el sistema SCORE tiene variaciones en una misma persona, además, hasta el día de hoy no se conoce la relación entre estas tres escalas y la estimación de riesgo cardiovascular o edad vascular en relación con la rigidez arterial inferida por la velocidad y morfología de onda de pulso, lo que genera controversia respecto a cuál es el mejor método para cuantificar el riesgo e iniciar medidas preventivas, como la administración de estatinas.

Aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

Conceptos y epidemiología

El término arterioesclerosis hace referencia al engrosamiento y endurecimiento de las arterias independientemente de su tamaño, mientras que aterosclerosis se refiere específicamente al proceso que afecta de manera exclusiva a las arterias de mediano y gran calibre.⁷ Aunque el término enfermedad cardiovascular engloba a todos los padecimientos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos de manera independiente a su causa, éste se utiliza para referirse a las enfermedades del aparato cardiovascular que son consecuencia de aterosclerosis y que comparten características similares respecto a su causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento; por lo que en la actualidad se prefiere el término enfermedad cardiovascular aterosclerótica, abreviado como ASCVD por sus siglas en inglés de *atherosclerotic cardiovascular disease*, aunque en la bibliografía se encuentra con ambos términos y se clasifica según las características clínicas al momento de su manifestación en:

Cardiopatía isquémica o cardiopatía coronaria: es la forma más frecuente de la enfermedad y representa casi la mitad de los casos. De acuerdo con el patrón de manifestación podemos hablar de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca o muerte de origen cardíaco.

Enfermedad cerebrovascular: que de acuerdo con su manifestación clínica y evolución hace referencia a un evento vascular cerebral o un evento isquémico transitorio.

Enfermedad arterial periférica: por aterosclerosis en arterias periféricas y la manifestación más frecuente es la claudicación.

Aterosclerosis aórtica: que se relaciona con la aparición de aneurismas torácicos y abdominales.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene frecuencia de aproximadamente 50% en personas de 30 años sin enfermedad conocida⁸ y su incidencia va en aumento, sobre todo en países industrializados, lo que está en relación con el envejecimiento y el aumento de la población general.⁹ El **Cuadro 1** muestra el aumento en el número de muertes anuales entre 1990 y 2013 por enfermedad cardiovascular en general y por causa específica, por lo que hoy día se considera la principal causa de muerte en todo el mundo y es responsable de más de 17 millones de muertes cada año,¹ lo que representa aproximadamente 31% de todas las causas y se espera que este número aumente a más de 23.6 millones de muertes anuales para el año 2030.¹⁰

En México, según el INEGI, durante 2013 se registraron 623,600 fallecimientos; la principal causa de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares que corresponden a 18% con un total de 116,002 muertes por esta causa (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI; Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Consulta de resultados: Tabulados básicos. Disponible en:

<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/Consulta/Mortalidad.asp>. consultado el 24 noviembre de 2015).



Cuadro 1. Número de muertes anuales entre 1990 y 2013 por enfermedad cardiovascular en general y por causa específica

Enfermedad	Muertes en 1990	Muertes en 2013	Aumento de 1990 a 2013 (%)
Cardiopatía isquémica	5,737,483	8,139,852	41.7
Evento vascular cerebral tipo isquémico	2,182,865	3,272,924	50.2
Evento vascular cerebral tipo hemorrágico	2,401,931	3,173,951	30.7
Cardiopatía hipertensiva	622,148	1,068,585	74.1
Cardiomiopatía y miocarditis	293,896	443,297	51.4
Cardiopatía reumática	337,493	275,054	-26.5
Aneurisma aórtico	99,644	151,493	52.1
Fibrilación y aleteo auricular	28,916	112,209	288.1
Endocarditis	45,053	65,036	46.3
Enfermedad vascular periférica	15,875	40,492	155.3
Otras enfermedades cardiovasculares y circulatorias	478,261	554,588	15.2
Total	12,279,565	17,297,480	40.8

Adaptado de la referencia 9.

Fisiopatología y factores de riesgo

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio y crónico que inicia desde la infancia y se desarrolla a lo largo de los años, es asintomática la mayor parte del tiempo; se distingue por la retención, oxidación y modificación de lípidos en forma de estrías grasas en las paredes de las arterias que posteriormente evolucionan a placas fibrosas que producen engrosamiento de la pared en la arteria afectada, disminuyendo su diámetro interno o luz de manera crónica, aunque si estas placas se rompen causan trombosis y oclusión aguda parcial o total de la arteria afectada.¹¹

Si las concentraciones séricas de colesterol LDL están elevadas de manera importante y persistente, éste logra penetrar las paredes de las arterias, se deposita y acumula entre las células, se liberan radicales libres de oxígeno, produciendo oxidación del LDL y liberando partículas proinflamatorias; el engrosamiento natural de las arterias por el estrés hemodinámico favorece que estos cambios se inicien en los sitios de ramificación; las células endoteliales

comienzan a liberar moléculas de adhesión, como la molécula vascular de adhesión celular tipo 1¹² y las células de músculo liso quimiocinas, atrayendo monocitos, linfocitos, mastocitos y neutrófilos al interior de la pared arterial, se secretan proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas hacia la matriz extracelular, los monocitos en el tejido vascular se convierten en macrófagos, fagocitan a los lípidos y se convierten en células espumosas que se acumulan en la pared de la arteria, todo lo anterior lleva a una cascada inflamatoria para la formación del fibroadenoma temprano que se desarrolla entre los primeros 10 y 30 años de edad.

La proliferación de macrófagos que es la base para la progresión de la lesión¹³ amplifica la respuesta inflamatoria estimulando a otras células inflamatorias y endoteliales, lo que favorece la liberación de proteoglicanos y la muerte celular, formándose una colección de lípidos con centro necrótico y tejido fibrótico en la periferia pero debajo del endotelio, con lo que se consolida la lesión predominante conocida como placa fibrosa, que continúa toda la vida.¹¹

La formación del ateroma avanzado sucede aproximadamente a los 55 años o más y se caracteriza por el adelgazamiento puntual de la capa fibrosa por actividad de enzimas que la vuelven susceptible a ruptura (por lo que en la clínica se le conoce como placa vulnerable); si esto sucede se expone a la sangre a sustancias trombogénicas que pueden causar obstrucción aguda del vaso o pueden no desencadenar una respuesta de tal magnitud y agregarse nuevamente tejido fibroso y calcio; sin embargo, esto no excluye el riesgo de una nueva ruptura en la lesión.

El endotelio vascular hoy día se concibe como un órgano y se sabe que es capaz de responder a agresiones externas liberando sustancias vasodilatadoras, antitrombóticas y fibrinolíticas para mantener el adecuado funcionamiento del sistema cardiovascular; sin embargo, cuando el endotelio es dañado estas funciones se afectan e incluso se liberan factores protrombóticos, favoreciendo agregación plaquetaria, oxidación de LDL y atracción de monocitos, lo que induce la aparición de las placas ateroscleróticas.¹⁴

La interacción de los mecanismos inmunológicos con factores metabólicos favorece la propagación y aparición de las lesiones ateroscleróticas¹⁵ y, aunque no es del todo claro qué es lo que inicia el proceso de aterosclerosis, se han identificado diversas situaciones que causan daño y disfunción endotelial, como hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo,^{16,17} por lo que junto con la predisposición genética estos últimos se han establecido como factores de riesgo de aterosclerosis y hoy día se les conocen bien como factores de riesgo cardiovascular tradicionales, entre otros.^{18,19}

Rigidez arterial y edad vascular

La presión arterial produce daño endotelial y ocasiona la aparición de aterosclerosis, por lo que

es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas de gran importancia.

Durante mucho tiempo se tomaron en cuenta los valores sistólico y diastólico de la presión arterial como referencia de riesgo cardiovascular, así como para metas de tratamiento; sin embargo, al ser estos dos valores dependientes de otros, como el gasto cardiaco, distensibilidad, rigidez arterial, volumen circulatorio y tono autonómico de la musculatura vascular, se pierde su papel como marcadores de riesgo.

Un enfoque actual consiste en conceptualizar la presión arterial como la sumatoria de dos componentes, el primero es un valor constante que se da por la relación entre el gasto cardiaco multiplicado por el total de las resistencias periféricas y se denomina presión arterial media, que equivale a la presión del flujo constante de la sangre; el segundo componente es un valor pulsátil que resulta de la expulsión intermitente por el ventrículo izquierdo y se conoce como presión de pulso; cabe mencionar la capacidad amortiguadora que juegan las grandes arterias (principalmente la aorta) para minimizar estas variaciones de la presión de pulso, esta capacidad de amortiguación se ve limitada por el grado de rigidez y favorecida por la distensibilidad (*compliance*).²⁰ El aumento en la rigidez arterial limita la distensibilidad de su pared, con lo que aumenta la velocidad del flujo sanguíneo en ese segmento; por tanto, la velocidad a la que viaja el volumen expulsado por el ventrículo izquierdo en cada latido (conocido como velocidad de onda de pulso) es directamente proporcional al grado de rigidez arterial e inverso al grado de distensibilidad. Así, una forma de determinar el grado de rigidez arterial es mediante la velocidad de la onda de pulso.

El envejecimiento es un proceso fisiológico en el que la capacidad elástica de las arterias sufre disminución progresiva conocida como enveje-



cimiento vascular; sin embargo, en personas con hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular este proceso inicia en etapas más tempranas y avanza con mayor velocidad debido a alteraciones en la estructura vascular, como fibrosis, ateromatosis e hipertrofia muscular, por lo que la rigidez arterial se ha utilizado como marcador de alteraciones y riesgo cardiovascular,²¹ determinada mediante diferentes técnicas, como la medición de la presión de pulso, de la velocidad de onda del pulso, de los cambios en el diámetro del vaso, el análisis de la morfología de la onda de pulso y del índice de ascenso del pulso.

Boutouyrie y colaboradores²² demostraron que los cambios en el espesor aórtico son predictores independientes de enfermedad coronaria y que estos cambios pueden medirse utilizando métodos no invasivos, como la velocidad de la onda del pulso. Posteriormente Blacher y colaboradores²³ reportaron que en 242 pacientes seguidos durante 78 meses la velocidad de la onda del pulso tiene valor predictivo alto y capacidad pronóstica superior a la de los factores de riesgo tradicionales; otros estudios han demostrado el papel de la velocidad de onda del pulso para la terminación de la rigidez arterial como factor de riesgo cardiovascular.

Riesgo cardiovascular: escalas de riesgo y velocidad de onda de pulso

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene frecuencia de aproximadamente 50% en personas de 30 años sin enfermedad previa conocida y hoy día son la principal causa de muerte en México y en el resto del mundo; además, su incidencia va en aumento²⁴ (Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI; Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido; Consulta de resultados: Tabulados básicos. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/>

proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp., consultado el 24 noviembre de 2015) y se espera que para el año 2030 causen aproximadamente 23.6 millones de muertes anuales en todo el mundo.¹⁰ Además de la mortalidad, estas enfermedades generan en todo el mundo importantes pérdidas económicas y laborales debido a las consecuencias y costo del tratamiento a corto y largo plazos, por lo que una estrategia útil es identificar de manera apropiada a las personas con mayor probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un tiempo determinado (riesgo cardiovascular), así como a quienes pudiesen beneficiarse de intervenciones para disminuir este riesgo. Todo esto ha dado pie a la búsqueda de diferentes herramientas, como escalas, métodos y dispositivos que permitan calcular el riesgo cardiovascular de manera objetiva, temprana y con un beneficio que supere al costo.

Riesgo cardiovascular

Se entiende como factor de riesgo a cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión, misma definición que es válida para los factores de riesgo cardiovascular que históricamente se han dividido en modificables y no modificables; los más representativos del primer grupo son la hipertensión arterial, obesidad, diabetes, sedentarismo, dislipidemia y tabaquismo, y del segundo grupo son la edad, el sexo y los antecedentes familiares. El riesgo cardiovascular aumenta de manera sinérgica mientras más factores de riesgo estén presentes.²⁵

Es de vital importancia el papel que juega la modificación de estos factores de riesgo para reducir la mortalidad por enfermedad coronaria, porque esta acción colabora en aproximadamente 44% y el tratamiento médico en 47%, como lo demostraron Ford y colaboradores²⁶ en un estudio de 20 años de seguimiento.

A principio del decenio de 1930, se describió por primera vez la relación entre la dieta y enfermedad coronaria y casi 20 años después entre el colesterol sérico y la mortalidad por esta misma causa.²⁷ El descubrimiento de esta asociación entre factores de riesgo y enfermedad cardiovascular ha conducido a la búsqueda de herramientas para evaluar el riesgo de manera global, esta búsqueda impulsó la realización de uno de los estudios más grandes de seguimiento epidemiológico: el Framingham Heart Study gracias al cual podemos calcular el riesgo global de enfermedad cardiovascular de acuerdo con la existencia de factores de riesgo.

Escala de riesgo cardiovascular de Framingham

En 1948, debido al aumento de las enfermedades cardiovasculares, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos decidió iniciar el estudio llamado *Framingham Heart Study*, que tenía como finalidad estudiar los factores de riesgo y la epidemiología de la enfermedad cardiovascular,²⁸ posteriormente esta institución se fusionó con el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (actualmente *National Heart, Lung and Blood Institute*) y la Universidad de Boston y así, en la ciudad de Framingham, cerca de Boston, se estableció la primera cohorte de 5209 pacientes sanos de entre 30 y 60 años de edad que tras haber registrado la existencia de características basales (probables factores de riesgo hasta ese momento) se han seguido cada dos años hasta la fecha; a medida que esta población original creció fue apareciendo una segunda generación, por lo que en 1971 se decidió continuar con el seguimiento de 5124 descendientes de la cohorte original; a este subestudio se le denominó *Offspring Study* y posteriormente en 2002 se agregaron 4095 personas pertenecientes a una tercera generación.²⁹ Aunque el seguimiento de los pacientes continúa hasta el día de hoy, bastaron cuatro años para definir que el colesterol y la presión arterial elevados son factores de gran

importancia para la aparición de enfermedad vascular.³⁰ Años después se estableció la relación entre el tabaquismo y el riesgo de infarto de miocardio,³¹ así como la intolerancia a la glucosa, obesidad e inactividad; así, se describen los cuatro factores de riesgo cardiovascular tradicionales modificables: tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensión arterial, y esto permite el desarrollo de métodos estadísticos multivariados para estimar el riesgo individual según el grado de exposición a esos factores de riesgo.³²

Existen varias versiones actualizadas de la puntuación de Framingham publicadas en 1991,³³ 1997 y la más reciente de 2008,³⁴ en donde el riesgo se calcula a través de una puntuación de acuerdo con las variables: edad, sexo, colesterol HDL, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda; a la existencia de cada una de estas variables se le asigna una puntuación ya establecida y la sumatoria de los puntos obtenidos se relaciona con el riesgo de angina estable, infarto de miocardio y muerte coronaria a 10 años, según tablas de valores.

En 2013 el Colegio Americano del Corazón (ACC), con la Asociación Americana del Corazón (AHA) en conjunto con el Instituto Nacional Cardio-Pulmonar y Hematológico (NHLBI) publicaron las nuevas guías para el tratamiento del colesterol en sangre para reducir el riesgo de aterosclerosis cardiovascular en adultos ATP IV, en donde se recomienda calcular el riesgo cardiovascular mediante el uso de una ecuación diferente llamada ASCVD (ACC/AHA *Pooled Cohort Equations Risk Calculator*), que se desarrolló con base en cinco cohortes estadounidenses de individuos seguidos durante una década, probadas en tres cohortes de validación externa; esa ecuación incluye el evento vascular cerebral dentro de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.³



Según algunas publicaciones recientes esta nueva fórmula puede sobreestimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la población general.³⁵

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda en sus guías para la prevención de la enfermedad cardiovascular de 2016³⁶ calcular el riesgo cardiovascular a 10 años en personas de 40 a 65 años de edad con el sistema para la estimación de riesgo SCORE, que se basa en el proyecto con el mismo nombre descrito en 2003⁴ y que hasta el día de hoy contiene la información obtenida de tres millones de personas por año y casi 4000 muertes por causa cardiovascular, agrupando a los pacientes en riesgo bajo (< 5%), alto (5.9%) y muy alto (> 9%); esta ecuación está validada para países europeos ya sean de alto o bajo riesgo; sin embargo, su uso no se recomienda para estimar el riesgo en población no europea.

Hajifathalian y colaboradores mencionan que las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular que se desarrollaron en una misma población no solamente no pueden utilizarse de manera universal, incluso pueden fallar en el mismo país si se utilizan años después de su elaboración; lo anterior se basa en el hecho de que el riesgo de enfermedad cardiovascular puede variar geográfica y temporalmente (porque el acceso y la calidad de la atención médica varían en el tiempo en una misma población).

En la publicación de Globorisk en la revista Lancet³⁷ se propone una nueva ecuación para estimar el riesgo cardiovascular, que se obtuvo analizando la información de ocho cohortes para calcular los coeficientes de cada ecuación de riesgo y la regresión del riesgo. Los resultados obtenidos con la ecuación se compararon con la información de encuestas de salud de 11 diferentes países, incluido México, y se encontró buena relación en los resultados.

Sin embargo, como se menciona en las discusiones de ese artículo, todas las cohortes estudiadas pertenecen a un mismo país (Estados Unidos) y es necesario replicar el análisis con cohortes de otros países. Dos años posteriores y con base en las mismas ocho cohortes, este grupo lanzó una segunda publicación, en donde proponen una nueva ecuación (llamada "de consultorio"), que no requiere estudios de laboratorio para obtener las variables, en la que se sustituye la existencia de diabetes mellitus y la concentración de colesterol por el índice de masa corporal. El riesgo calculado con este método se recalibró por grupos de edad y género para 182 países, al comparar el riesgo estimado entre estas dos herramientas más de 80% de los pacientes se catalogaron de igual manera en riesgo alto o bajo; sin embargo, como ellos mismos comentan en sus discusiones, la incidencia real de enfermedad cardiovascular no está disponible para todos los países estudiados, por lo que el comparativo del riesgo estimado con el esperado no es válido; por último, mencionan que al no utilizar la diabetes como una variable, esta ecuación puede subestimar el riesgo en personas de este grupo.

Medición de onda de pulso

El grado de rigidez de las grandes arterias (principalmente la aorta) se relaciona directamente con el riesgo cardiovascular; sin embargo, su medición requiere técnicas invasivas, lo que genera altos costos y riesgo para el paciente, por lo que su utilidad como marcador de riesgo cardiovascular para prevención primaria no es rentable. La tecnología y su aplicación en la medicina han hecho posible que la medición de la onda de pulso mediante esfigmografía en la arteria radial junto con el análisis de su morfología y procesamiento de datos a través de programas de cómputo, permitan la estimación de la presión de onda de pulso y rigidez arterial en la aorta. Horváth y colaboradores³⁸ demostraron que la velocidad de la onda de pulso medida

por arteriografía con el dispositivo oscilométrico Arteriograph es cercana a la misma variable medida de forma invasiva. Posteriormente Ring y colaboradores³⁹ demostraron que la rigidez arterial estimada con el mismo dispositivo y el índice de ascenso de pulso Tonometric SphygmoCor correlacionan con el riesgo vascular en pacientes sanos, estos estudios abren la puerta al uso de métodos no invasivos para la determinación de la rigidez arterial como una herramienta más de estimación de riesgo cardiovascular.

Estimación del riesgo y administración de estatinas

Las concentraciones elevadas de colesterol en sangre son factor de riesgo cardiovascular importante, lo que ha abierto la posibilidad de su modificación para disminuir este riesgo. La administración de las estatinas como prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular ha sido de gran interés desde hace varios años,⁴⁰ pero en 2004 el estudio CARDS⁴¹ logró demostrar la disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos en riesgo alto; ese beneficio se confirmó posteriormente, el estudio JUPITER fue uno de los más representativos,⁴² en donde se demostró que 20 mg/día de rosuvastatina lograron disminuir aproximadamente 40% la tasa de eventos vasculares (incluso en pacientes con LDL < 100 mg/dL). Puntos importantes a mencionar es que este estudio se realizó en pacientes con elevación basal de la PCR y no está claro si ese beneficio serviría en pacientes con PCR normal, y que el seguimiento se realizó únicamente por dos años.

En 2012 un metanálisis de 27 estudios (22 que compararon estatinas contra placebo y 5 estatinas contra estatinas a diferentes dosis) demostró la utilidad de las estatinas para la reducción del riesgo relativo de eventos vasculares mayores (0.79, 0.77-0.81, IC95%; p 0.04

por cada reducción de 1.0 mmol/L en el LDL), así como de riesgo de enfermedad vascular cerebral (RR 0.76, 0.61-0.95, IC99%, p = 0.0012 por cada 0.1 mmol de LDL disminuido) y de la mortalidad por todas las causas (disminución de RR 0.91, 0.85-0.97 IC95% en participantes sin antecedentes de enfermedad vascular), sin aumentar la mortalidad por cualquier causa no vascular.⁴³ El siguiente año en una revisión Cochrane se encontró que en sujetos sin antecedente de enfermedad vascular cerebral, las estatinas lograron la reducción en la mortalidad por cualquier causa, eventos vasculares mayores y revascularizaciones (disminución de la razón de momios [OR] de 0.86, IC95% 0.79 a 0.94) para mortalidad por todas las causas; del riesgo relativo (RR) en 0.75 (IC95% 0.70 a 0.81) de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal; del RR en 0.73 (IC95% 0.67 a 0.80) de los eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados; así como del RR en 0.78 (IC95% 0.68 a 0.89) de los accidentes cerebrovasculares combinados fatales y no fatales.⁴⁴

Además de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares, las estatinas también pueden modificar la forma de manifestación, como lo demostró el estudio de Vervueren y su grupo, que encontró que éstas modifican la manifestación del síndrome coronario agudo siendo más frecuente el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable y menos frecuente el infarto de miocardio con elevación del segmento ST en esos pacientes.⁴⁵

No cabe duda del beneficio que ofrecen las estatinas como prevención primaria sobre todo en quienes tienen mayor riesgo cardiovascular, por lo que en la actualidad se busca identificar a esta población. Desde 2001 las Guías Americanas para la Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipercolesterolemia en el Adulto, tercer reporte del programa para la educación en colesterol ATP III² dieron las siguientes recomendaciones:



Calcular el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años con el algoritmo de Framingham en bajo (< 10%), moderado (10-19%) o alto (> 20%) tomando en cuenta la edad, el tabaquismo, la presión sistólica y el colesterol HDL (**Figura 1**).

cuando el valor inicial es ≥ 160 mg/dL y opcional si es entre 130 y 159 mg/dL. En pacientes con riesgo bajo, con uno o ningún factor de riesgo la meta de LDL debe ser menos de 160 mg/dL y el tratamiento farmacológico se recomienda con valores ≥ 190 mg/dL.

Reducción del colesterol LDL, estableciendo metas de tratamiento, como buscar concentraciones de LDL menores de 100 mg/dL en pacientes con enfermedad coronaria, o equivalente de riesgo (enfermedad vascular periférica, diabetes, aneurisma de aorta abdominal, EVC) o riesgo alto de enfermedad cardiovascular a 10 años considerando forzoso el tratamiento farmacológico si el valor inicial es ≥ 130 mg/dL y opcional si es entre 100 y 129 mg/dL. En los pacientes que tienen dos o más factores de riesgo o riesgo moderado la meta de tratamiento es descender el LDL a menos de 130 mg/dL y en ellos se recomienda tratamiento farmacológico

Hasta la fecha el índice de Faringham ha sido la forma más utilizada de calcular el riesgo cardiovascular, aunque existen algunas variaciones en los resultados probablemente por la diferencia genética y cultural, como en el caso de mujeres, personas mayores de 75 años de edad y personas no estadounidenses, para quienes se requieren ajustes al algoritmo porque éste no se ha validado en su totalidad, además, al parecer, sobreestima el riesgo en italianos, algunas zonas de Europa, en hispanos y puertorriqueños; esto dio pie al desarrollo de adaptaciones con el intento de generalizar su uso, por ejemplo la que se desarrolló para la población española REGI-

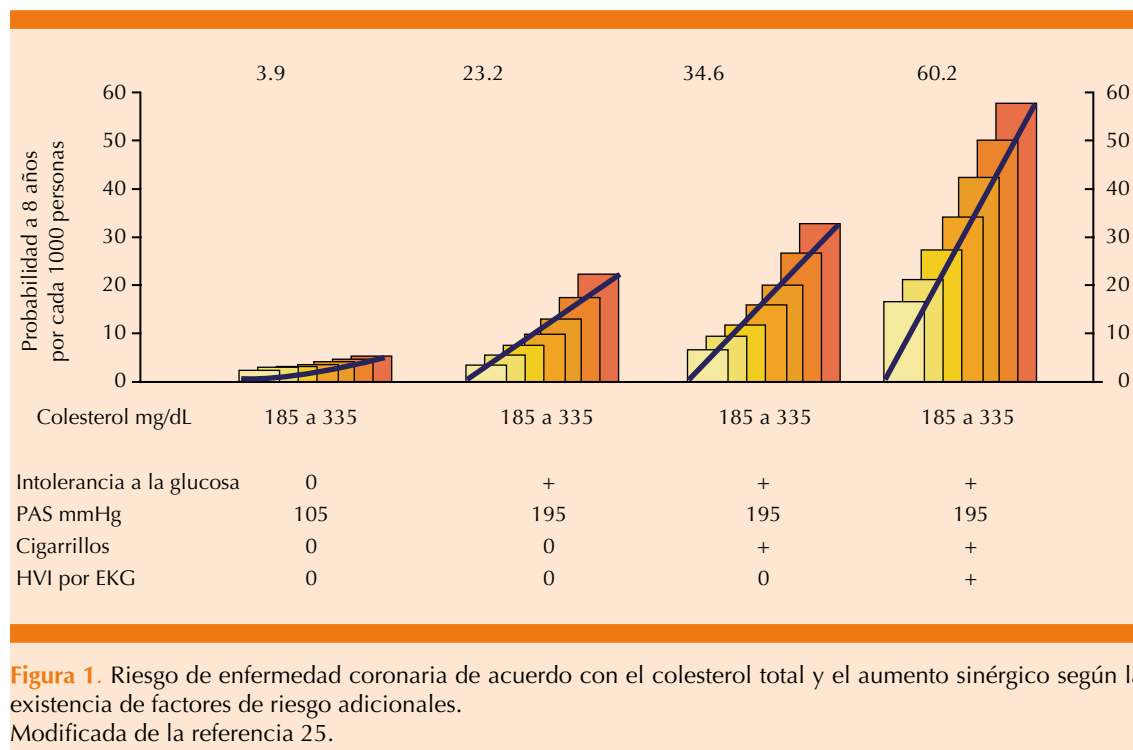


Figura 1. Riesgo de enfermedad coronaria de acuerdo con el colesterol total y el aumento sinérgico según la existencia de factores de riesgo adicionales. Modificada de la referencia 25.

COR,^{46,47} sin embargo, aún queda duda respecto a la aplicación clínica de estos modelos, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas para la valoración de riesgo.⁴⁸

Otro punto que genera inquietud es el tipo y dosis de estatina a prescribir porque aunque algunos estudios sugieren administrar mayores dosis para obtener mayor beneficio,⁴⁹ esto se relaciona con efectos indeseados, por lo que la misma AHA/ACC publicó sus nuevas guías para el manejo del colesterol sérico y reducción de riesgo cardiovascular en 2013, en las que siguen recomendando calcular el riesgo cardiovascular a 10 años, pero con una nueva herramienta, así como iniciar con dosis bajas, sobre todo en pacientes mayores de 75 años y en sujetos en riesgo alto de sufrir efectos secundarios, como rabdomiólisis; un punto que ha llamado la atención en estas guías es la recomendación de no seguir una cifra de LDL como objetivo para el tratamiento y se establecen dosis de estatinas como de intensidad alta, moderada y baja, que debe indicarse según las características de cada paciente tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

Se recomienda tratamiento con estatinas a diferentes dosis a los siguientes grupos de pacientes:

- Menores de 75 años con enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo, antecedente de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria o no coronaria, EVC, ataque cerebral transitorio o enfermedad arterial periférica) como prevención secundaria.
- Pacientes con colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dL como prevención primaria.
- Pacientes con diabetes entre 40 y 75 años de edad.

- Pacientes entre 40 y 75 años, sin antecedente de enfermedad cardiovascular, no diabéticos, pero con riesgo cardiovascular a 10 años estimado mayor o igual a 7.5%.

Sin embargo, desde diciembre de 2014 existe evidencia que demuestra que el riesgo cardiovascular real en una población ya conocida es menor que el calculado según la calculadora propuesta por estas guías,⁵⁰ lo que pone en duda su utilidad.

CONCLUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en México y el resto del mundo, su patogénesis se relaciona directamente con la aterosclerosis, por lo que los factores que favorezcan la aparición de esta última aumentan la probabilidad de morir por enfermedad cardiovascular, así como el control de estos factores ayuda a disminuir esa mortalidad.

Existen diferentes métodos para calcular el riesgo global de padecer y morir por enfermedad cardiovascular, esto con la finalidad de identificar a los pacientes que pueden obtener mayor beneficio del tratamiento ya sea farmacológico o no; sin embargo, éstos se han desarrollado en grupos poblacionales específicos y toman en cuenta diferentes factores, lo que no permite su utilidad de manera universal, situación que debemos tener en cuenta en nuestra práctica clínica diaria y no olvidar que la evaluación adecuada requiere el análisis integral, individualizando la situación de cada paciente y apoyándonos de las diferentes herramientas a nuestro alcance, que únicamente deben utilizarse como guía y no como norma al momento de tomar decisiones.

REFERENCIAS

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 cau-



- ses of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) [Internet] 2015;385(9963):117-71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530442><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4340604>
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* [Internet] 2002;106(25):3143-421. Available from: <http://hdl.handle.net/2060/19970012342>
 3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* [Internet] 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016><http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
 4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
 5. Ishisone T, Nagano M, Onodera M, et al. Superiority of pulse wave velocity for cardiovascular risk assessment among noninvasive arterial stiffness parameters in the general population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(10):E1431. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971361431X>
 6. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: Current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014;35.
 7. Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2018 Mar 28];60(2):184-95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207750091>
 8. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1-25 million people. *Lancet* 2014;383(9932):1899-911.
 9. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* [Internet] 2015;372(14):1333-41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406656>
 10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association [Internet]. Vol. 131, *Circulation* 2015;29-322. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0000000000000152>
 11. Insull W. The pathology of atherosclerosis: Plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl.).
 12. Libby P. History of discovery: Inflammation in atherosclerosis. *Arter Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.
 13. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(9):1166-72.
 14. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. Vol. 58, *Angiology* 2007;513-22.
 15. Hansson GKMDP. Mechanisms of disease: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(16):1685-95. Available from: <http://search.proquest.com/docview/223931318?accountid=15083><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111111>
 16. John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* [Internet] 1998;98(3):211-6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1998245129>
 17. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. *Hypertension* 1995;25(2):155-61.
 18. Chen Y, Rollins J, Paigen B, Wang X. Genetic and genomic insights into the molecular basis of atherosclerosis. *Cell Metabolism* 2007;6:164-79.
 19. Yu E, Rimm E, Qi L, et al. Diet, lifestyle, biomarkers, genetic factors, and risk of cardiovascular disease in the nurses' health studies. *Am J Public Health* 2016;106:1616-23.
 20. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
 21. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] 2001;21(12):2046-50. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hq1201.100226>
 22. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
 23. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, et al. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* [Internet] 2003;63(5):1852-60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12675863
 24. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet] 2015;385(9963):117-71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)

25. Zannad F, Jakobsen A, Heroy J, Ralph A, Rees T, Shaw M. Cardiovascular high-risk patients--treat to protect, but whom? *Medscape J Med* [Internet] 2008;10Suppl(Supp):S2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449378><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2344116>
26. Ford ES, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007 Jun 7;356(23):2388-98.
27. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public Health. *J Mt Sinai Hosp NY* 1953;20:118-39.
28. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41(3):279-81.
29. Splansky GL, Corey D, Yang Q, et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol* 2007;165(11):1328-35.
30. Chapman JM, Goerke LS, Dixon W, et al. The clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two to three years. *Am J Public Health Nations Health* 1957;47:33-42.
31. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease. *N Engl J Med* [Internet] 1962;266(16):796-801. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM196204192661602>
32. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6.
33. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* [Internet] 1991;83(1):356-62. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.83.1.356>
34. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
35. Preiss D, Kristensen SL. The new pooled cohort equations risk calculator. *Can J Cardiol* 2015;31:613-9.
36. Hoes AW, Agewall S, Albus C, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Española Cardiol* [Internet] 2016 Oct 1 [cited 2018 Mar 29];69(10):939.e1-939.e87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216304146>
37. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2015;3(5):339-55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858715000819>
38. Horváth IG, Németh Á, Lenkey Z, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28(10):2068-75.
39. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res* 2014;37(11):999-1007.
40. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* [Internet] 1995;333(20):1301-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566020>
41. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet] 2004;364(9435):685-96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604168955><http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ctr&NEWS=N&AN=CN-00481439>
42. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* [Internet] 2006;97(2A):33A-41A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442935>
43. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* [Internet] 2012;380:581-90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3437972&tool=pmcentrez&rendertype=abstract><http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612603675>
44. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1(1):CD004816.
45. Vervueren PL, Elbaz M, Dallongeville J, et al. Relationships between chronic use of statin therapy, presentation of acute coronary syndromes and one-year mortality after an incident acute coronary event. *Int J Cardiol* 2013;163:102-4.
46. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21(5):365-70.
47. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(8):634-8.
48. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* [Internet] 2000;342(12):836-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733371>



49. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet] 2010;376(9753):1670-81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2988224&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
50. Cook NR, Ridker P. Further insight into the cardiovascular risk calculator: The roles of statins, revascularizations, and under ascertainment in The women's health study. *JAMA Intern Med* 2014;174(12):1964-71.

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}**





Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)

Cardiometabolic effect of inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2).

Mario Ramón García-Arias,¹ Teresa Ivonne Gonzaga-López,² Nadia del Carmen González-Fernández,² Perla Marlene Guzmán-Ramírez,¹ Abish Ángeles-Acuña,¹ Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino,¹ Juan Carlos Hintze-de León,¹ Aldo Hernán Marín-Reyes,¹ Eliu Alejandro Cedillo-Rivera¹

Resumen

El advenimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de los distintos componentes del síndrome metabólico, que por su farmacocinética y farmacodinamia tengan un efecto pleiotrópico, ha tomado auge. Hace poco los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) prescritos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 han demostrado tener un efecto protector cardiorrenal. Éstos actúan en el segmento S1 del túbulo proximal disminuyendo la filtración de glucosa e incrementando su excreción urinaria; con efecto glucosúrico y natriurético. Este último es el principal mecanismo de protección cardiovascular. Modelos experimentales y estudios, entre los que destacan el estudio EMPAREG y el programa CANVAS, han demostrado que los inhibidores de SGLT2 permiten disminuir la progresión de la miocardiopatía hipertrófica, fibrosis, remodelamiento, disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca, por su efecto en la precarga y poscarga. Los resultados de estos estudios reconocen a este grupo de fármacos (específicamente a la empagliflozina y canagliflozina) como tratamiento de protección cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2, recomendados actualmente por la FDA, ACC/AHA, la Sociedad Europea de Cardiología y recientemente por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su reciente publicación de 2018.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2; diabetes mellitus 2; enfermedades cardiovasculares.

Abstract

There is an increase in the use of new drugs for the treatment of the different elements that integrate the metabolic syndrome; that, by their pharmacokinetics and pharmacodynamics have a pleiotropic effect. Recently, the inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2) used for the treatment of diabetes mellitus type 2 have demonstrated a cardio-renal protector effect. They function at the S1 segment of the proximal tube, lowering the filtration of glucose and enhancing its excretion; resulting in a glycosuric and natriuretic effect. This is the main mechanism of cardiovascular protection. Experimental essays and different studies, such as the EMAREG study and the CANVAS program, have established that the inhibitors of SGLT2 reduce the progression of hypertrophic cardiomyopathy, fibrosis, cardiac remodeling, systolic dysfunction and heart failure. The results of these studies recognize this group of drugs (empaglifozine and canaglifozine) as a valid treatment for cardiovascular protection in patients with diabetes mellitus type 2, and which is recommended by the FDA, the ACC/AHA, the European Society of Cardiology and the American Diabetes Association (ADA) in its last publication in 2018.

KEYWORDS: Inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2; Diabetes mellitus type 2; Cardiovascular diseases.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 4 de abril 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Gonzaga-López TI, González-Fernández NC, Guzmán-Ramírez PM y col. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):924-932.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2140>



ANTECEDENTES

La glucotoxicidad secundaria a la hiperglucemia crónica es la piedra angular en la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en la diabetes mellitus tipos 1 y 2. En el primer caso debido a la falta de secreción de insulina en las células beta de los islotes de Langerhans, mientras que en la diabetes mellitus 2 se debe a la alteración en la secreción y producción de insulina debido a múltiples factores (resistencia, deficiencia o ambas del péptido similar a glucagón tipo 1 GLP1 y polipéptido inhibidor gástrico GIP, lipotoxicidad, glucotoxicidad, activación de vías de señalización para la expresión de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno), lo que lleva a pérdida de células beta mediante apoptosis y autofagia desregulada. Al diagnóstico se reconoce disminución de sensibilidad a la insulina que se distingue por resistencia en los tejidos periféricos, proceso fisiopatológico caracterizado por el octeto ominoso.¹⁻³

Debido a la fisiopatología de la enfermedad y su correlación con otros elementos que comprenden el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión y dislipidemia), que conllevan a un estado inflamatorio crónico, el riesgo cardiovascular es inminente, por lo que surge la necesidad de nuevos fármacos que tengan un efecto pleiotrópico debido a su mecanismo de acción, apuntando a distintas dianas terapéuticas en el síndrome metabólico.

Cotransportadores sodio glucosa

Es una familia de proteínas transmembrana que actúan como cotransporte en la membrana celular, transfieren sodio mediante un gradiente electroquímico al interior de la célula junto con hexosaminas (glucosa). Los principales componentes de esta familia son SGLT1, responsable de la absorción de glucosa en el borde en cepillo de la membrana apical en el intestino

delgado (se encuentra en menor medida en el riñón, corazón, cerebro, próstata y testículos) y el SGLT2 que reabsorbe la glucosa filtrada por el riñón específicamente en el túbulo contorneado proximal (**Cuadro 1**).¹

Fisiología renal en el metabolismo de la glucosa

Los riñones tienen un papel importante en la homeostasia de la glucosa, debido a que reabsorben la glucosa filtrada en los túbulos renales y participan en la gluconeogénesis. Producen aproximadamente 20% de la glucosa en ayuno (15-55 g/día), la gluconeogénesis se lleva a cabo en la corteza renal y es utilizada principalmente en la médula renal; hecho descrito en 1938.⁴

La principal diferencia de la gluconeogénesis hepática con la gluconeogénesis renal es que esta última no responde al estímulo por glucagón, pero sí a un estímulo dado por la adrenalina para la producción de glucosa; asimismo, los aminoácidos gluconeogénicos son distintos: la alanina es el principal aminoácido para la síntesis hepática y la glutamina es el principal aminoácido para la síntesis renal.⁵

Se filtran aproximadamente 180 g de glucosa al día en los túbulos proximales, que normalmente se reabsorben; sin embargo, en la diabetes mellitus al incrementar las concentraciones plasmáticas de glucosa, la glucosa filtrada y reabsorbida se incrementa de manera paralela; hasta que la capacidad de reabsorción en los túbulos es incapaz de generar una respuesta adecuada; presentando glucosuria como manifestación clínica.⁴

Lo anterior se debe al transportador SGLT2, que actúa en el segmento S1 de los túbulos proximales reabsorbiendo 90% de la glucosa a este nivel; el 10% restante es reabsorbido en el segmento S2-S3 del túbulo proximal por el transportador SGLT1 debido a un gradiente electroquímico

Cuadro 1. Familia de transportadores de glucosa¹

Isoforma	Genes	Cromosoma	Sustrato	Localización
SGLT1	SLC5A1	22q13.1	Glucosa, galactosa	Intestino (íleon), tráquea, riñón, corazón, sistema nervioso central, testículos y próstata
SGLT2	SLC5A2	16p11.2	Glucosa	Renal (túbulo contorneado proximal), sistema nervioso central, hígado, tiroides, músculo estriado y corazón
SGLT3	SLC5A4	22q12.3	Mioinositol	Sistema nervioso entérico y sistema nervioso central
SGLT4	SLC5A9	1p33	Glucosa, manosa	Intestino (íleon), riñón, hígado, sistema nervioso central, pulmón, tráquea, útero y páncreas
SGLT5	SLC5A10	17p11.2	Glucosa	Corteza renal
SGLT6	SLC5A11	16p12.1	Glucosa, mioinositol	Sistema nervioso central, riñón, intestino (íleon)
SMIT1	SLC5A3	21q22.11	Glucosa, mioinositol	Sistema nervioso central, corazón, riñón, pulmón

Principales características de las isoformas que comprenden a la familia del transporte de glucosa (genética, sustrato y localización).

en la membrana basolateral celular mediante una bomba sodio-potasio dependiente de ATP; principal diferencia con los GLUT, que actúan a través de difusión facilitada.⁴

Historia de los inhibidores de SGLT2

En 1835, químicos franceses aislaron de la raíz del manzano una sustancia conocida como florizina glucósido de la raíz del manzano, utilizada en esa época para el tratamiento de la malaria, fiebre y otras infecciones.

En 1900, se descubrió que a dosis altas la florizina generaba glucosuria, por lo que su estudio tomó interés a lo largo del siglo pasado; en el decenio de 1970 se descubrió mediante el estudio de ésta que en los riñones, en el túbulo proximal, se encontraba un sistema de transporte activo para la reabsorción de glucosa (cotransportadores de sodio-glucosa) para el que la florizina tenía mayor afinidad que la glucosa.⁶

En 1987 DeFronzo y colaboradores,⁷ mediante distintos estudios (en ratas parcialmente pancreatectomizadas), demostraron que la administración de florizina normalizaba las concentraciones de glucosa en ayuno y pos-

prandiales disminuyendo la resistencia a la insulina actuando específicamente en las fases 1 y 2 de la secreción de insulina. Sin embargo, su introducción como tratamiento de la diabetes mellitus no fue posible debido a la poca absorción gastrointestinal y la inhibición de SGLT1 y SGLT2, por lo que se llevó a cabo un estudio más detallado mediante nuevas investigaciones para usar análogos con afinidad selectiva sobre SGLT-2.⁸

Mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2

La florizina está compuesta por un anillo de glucosa que se une a los SGLT2 vía O-glucósido a dos anillos fenol. Los inhibidores selectivos de SGLT2 tienen una sustitución del ligando O por uno C, lo que les proporciona resistencia a la beta glucosidasa e incrementa su biodisponibilidad, confiriéndoles mayor vida media. En la actualidad existen tres inhibidores de SGLT2 aprobados por la FDA y en Europa (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina); mientras que en Asia se han aprobado tofogliflozina y luseogliflozina.

Los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria 70-80 g/día, lo que corresponde



a menos de 50% de la glucosa filtrada, esto se debe a que fisiológicamente optimizan la capacidad de transporte de SGLT1 en los segmentos S2-S3.⁹

El mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 favorecen el control glucémico son el incremento de la excreción de la glucosa y mediante la disminución de la glucotoxicidad, lo que favorece la sensibilización en los tejidos periféricos.¹⁰

Efectos adversos

El principal efecto adverso es la infección micótica de las vías genitales (7-8% en mujeres y 1-2% en hombres), así como incremento del riesgo de infecciones de las vías urinarias de causa bacteriana. Otro de los principales efectos adversos es la disminución de la presión arterial sistólica debido a la natriuresis y al efecto diurético osmótico; llevando en ocasiones a hipotensión arterial.^{9,10} Se han reportado casos de cetoacidosis euglucémica en pacientes con situaciones precipitantes. Asimismo, algunos estudios han reportado la asociación de cáncer de vejiga con la administración de dapagliflozina y aumento del riesgo de fracturas con canagliflozina debido al incremento indirecto de las concentraciones de factor de crecimiento de fibroblastos 23.^{7,11}

Scheen y su grupo hicieron mención a que se deben contemplar las condiciones clínicas de cada paciente con base en los efectos adversos comentados; además de una administración precavida en adultos mayores con el propósito de realizar una prescripción idónea y personalizada.^{12,13}

Mecanismos de protección cardiovascular

La administración de inhibidores de SGLT2 se correlaciona con un equilibrio hídrico negativo,

disminuyendo las concentraciones de líquido extracelular y volumen plasmático, por lo que la reducción de 7% permite la disminución de 5-6 mmHg de la presión arterial sistólica y de 1-2 mmHg de la presión diastólica.¹³

Lo anterior reduce la poscarga, mejorando la función del ventrículo izquierdo, disminuyendo el gasto cardiaco y la demanda de oxígeno.

En los riñones permite la vasoconstricción de la arteriola renal aferente, en respuesta al incremento del cloruro de sodio en la mácula densa (retroalimentación tubuloglomerular), con lo que disminuye la tasa de filtración glomerular (efecto reversible de hiperfiltración) que permite el descenso de 30-40% de la albuminuria.⁷

La glucosuria causada por los inhibidores de SGLT2 equivale a 60-80 g de glucosa al día (240-320 kcal), lo que permite la disminución del tejido celular subcutáneo.⁷ En conjunto con la administración de metformina se ha demostrado que producen incremento de 3-5% en las concentraciones de colesterol LDL, 5-8% en colesterol HDL y disminución de 5% en las concentraciones de triglicéridos.⁷

Se vincula con disminución del ácido úrico de 0.7 mg/dL, lo que se correlaciona con disminución de la inflamación vascular y la progresión de nefropatía diabética. Debido a la activación del transportador GLUT 9 se obtiene efecto uricosúrico.

Ocurre, además, elevación del hematocrito posterior a la administración de inhibidores de SGLT2, lo que se relaciona con un estado de hemoconcentración, debido al efecto diurético; sin embargo, se asocia con incremento en la secreción de eritropoyetina, lo que es un dato de mejoría tubulointerstitial, concomitante con mejoría de la función miocárdica en modelos animales.¹⁴

Efecto renal en pacientes con insuficiencia cardiaca

En el túbulo proximal los inhibidores de SGLT2 interactúan de manera coadyuvante con el cotransportador sodio hidrógeno (NHE3), responsable de la reabsorción tubular de sodio, que está implicado en la resistencia a los diuréticos y los péptidos natriuréticos endógenos. Los inhibidores de SGLT2 favorecen la excreción de bicarbonato con incremento en la acidemia, además de permitir natriuresis, obteniendo disminución del volumen intravascular, lo que se correlaciona con descenso del estrés en la pared cardiaca, disminuyendo la progresión de la insuficiencia cardiaca (**Figura 1**).¹⁵⁻¹⁸

Efecto en el corazón y grandes vasos

En modelos experimentales los inhibidores de SGLT2 han demostrado disminuir la progresión de la miocardiopatía hipertrófica, la interacción de los inhibidores de SGLT2 y NHE3 son proporcionales en el corazón y en los riñones; sin embargo, no hay receptores de SGLT2 presentes en el corazón humano. No obstante, la actividad cardiaca de NHE3 se ha visto incrementada en modelos animales con insuficiencia cardiaca, lo que aumenta el sodio intracelular en los cardiomiocitos y de calcio a través de la acción de los NHE3, que se traduce en miocardiopatía y fibrosis. Baartscheer y su grupo refieren que la acción de la empagliflozina inhibe los NHE3, lo que resulta en la reducción del calcio intracelular,¹⁹ lo que a su vez evita el estrés oxidativo que lleve a remodelamiento, disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca.

Al inhibir el calcio intracelular se incrementa el calcio mitocondrial, la regulación de este último permite la activación de cascadas de señalización para la síntesis de ATP y vías antioxidantes.¹⁷

Los efectos en la natriuresis permiten la disminución en la precarga, mientras que la poscarga

se correlaciona con disminución de la rigidez de los vasos sanguíneos permitiendo un mejor flujo subendocárdico (**Figura 1**).

Estudio EMPA-REG y programa CANVAS

El estudio EMPA-REG contó con una muestra de 7020 pacientes y no se demostró que la empagliflozina disminuyera el riesgo de infarto agudo de miocardio o la enfermedad vascular cerebral; sin embargo, se correlacionó con menor progresión de insuficiencia cardiaca en un periodo de tres meses, además de reducir 35% la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca, reducir 38% las muertes asociadas con falla de bomba y 32% la muerte súbita.^{21,22}

El programa CANVAS (constituido por los estudios CANVAS y CANVAS R, integrados para maximizar la potencia estadística), conformado por un universo de 10,142 pacientes con diabetes mellitus 2 y riesgo cardiovascular elevado en seguimiento durante dos años, reportó disminución de 33% de hospitalización por insuficiencia cardiaca. No se apreciaron resultados en el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable y enfermedad cerebrovascular. Mostraron reducción de 13% de defunciones relacionadas con causas cardiovasculares.²¹⁻²⁶

Las principales diferencias en los resultados de estas pruebas se debieron a las características de la población en estudio, porque en el estudio EMPA-REG 99.5% de los pacientes habían tenido antecedentes cardiovasculares, mientras que en el programa CANVAS sólo 66% de los pacientes tenían antecedentes cardiovasculares y el restante 34% estaba en la categoría de alto riesgo cardiovascular.²¹⁻²⁶

Los resultados reconocen a la empagliflozina y canagliflozina como tratamiento de protección cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2 recomendado actualmente por la FDA,

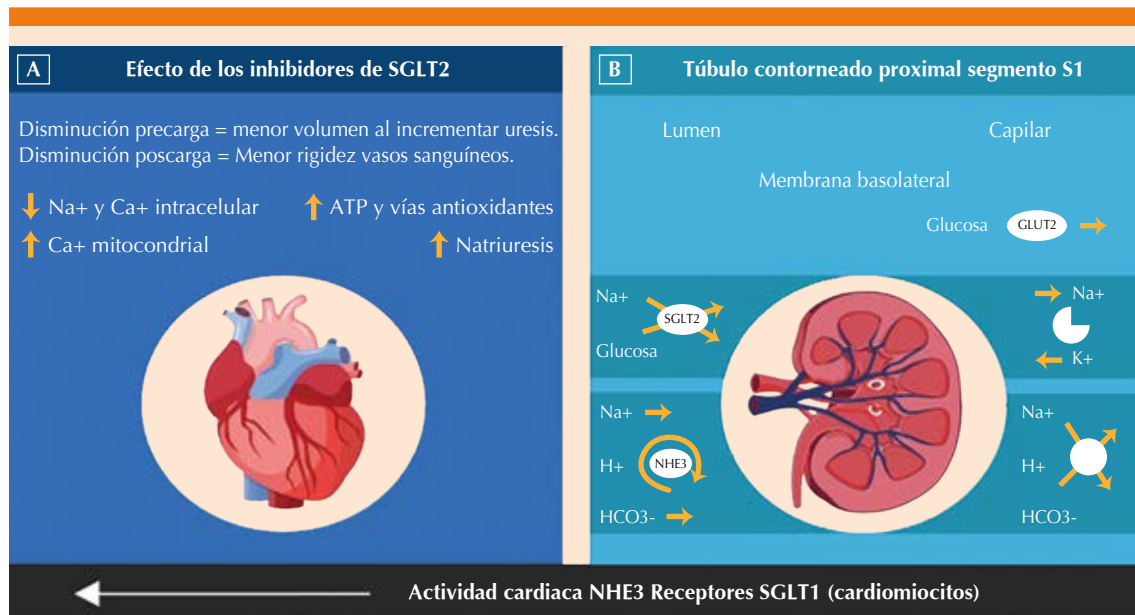


Figura 1. ^{1,7,11,12,20,21}

A. Efecto de los inhibidores de SGLT2. En términos cardiovasculares disminuyen las concentraciones de sodio y calcio, incrementando el calcio mitocondrial, lo que incrementa la síntesis de ATP y vías antioxidantes, hecho que se traspola en los cardiomiocitos, pese a que en éstos existen receptores de SGLT1. **B.** Túbulo contorneado proximal segmento S1. En términos renales los inhibidores de SGLT2, al bloquear en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal la bomba sodio/potasio/ATPasa, de manera conjunta bloquean el cotransportador sodio/hidrógeno (NHE3), inhibiendo así la reabsorción del sodio, favoreciendo la glucosuria, bicarbonaturia y natriuresis.

ACC/AHA, la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana de Diabetes en su última publicación de 2018.^{15,19,23}

Por último, en términos renales, el estudio EMPA-REG mostró reducción de 38% en la albuminuria, mientras que el programa CANVAS mostró reducción de 27% (**Cuadro 2**).^{14,21-26}

Análisis

Estos estudios se diseñaron para evaluar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de los SGLT2. Los efectos hemodinámicos previamente mencionados contribuyen a esa mejoría de manera conjunta, hasta la fecha, la teoría osmótica es la principal teoría del mecanismo de

acción de los inhibidores de SGLT2 en términos cardiovasculares.

Asimismo, existe también la teoría cetogénica, que hace referencia a que el incremento de cetonas plasmáticas de 0.3-0.6 mEq/L^{12,21} (principalmente beta-hidroxibutirato)¹⁷ a partir de los ácidos grasos libres, provee una mejor fuente para la obtención de ATP comparado con los sustratos convencionales.^{24,28}

La administración de inhibidores de SGLT2 por su mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia mostraron disminución de la tasa de muerte súbita, deterioro de la clase funcional y hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Cuadro 2. Estudios de los inhibidores de SGLT2 y su efecto cardiovascular^{14,16,17,27,29}

Características	Estudio EMPAREG	Programa CANVAS (Estudio CANVAS y CANVAS-R)
Universo	7020	10,142
Criterios de inclusión	Padecer diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular IMC < 45 kg/m ²	Padecer diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular en mayores de 30 años Dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mayores de 50 años
HbA1C (promedio)	7-10% (8%)	7-10.5% (8.2%)
Edad promedio (años)	63.1	63.3
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.7	32
Seguimiento promedio (años)	3.1	6 (CANVAS-R, 2.4)
Administración de estatinas (%)	77	75
Enfermedad cardiovascular previa (%)	99.5	65.6
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, HR (IC95%)	0.65 (0.5-0.85)	0.67 (0.52-0.87)
Mortalidad, HR (IC95%)	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)

Cuadro comparativo de las principales características del estudio EMPAREG y el programa CANVAS.

De manera general, las teorías mencionadas podrían actuar de forma conjunta como mecanismo correlacionado con cambios hemodinámicos que permiten la disminución en la presión de la aorta, disminución del volumen intracelular que se traduce en disminución de la precarga y poscarga, respectivamente, con menor demanda de oxígeno al miocardio, lo que evita llevar a situaciones de estrés oxidativo y, por ende, evitar el remodelamiento cardiaco y disfunción sistólica que llevan a la insuficiencia cardiaca.²³

Asimismo, una de las principales contraindicaciones es la administración de empagliflozina en pacientes con tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min y canagliflozina con tasa de filtrado glomerular < 45 mL/min.²⁴

CONCLUSIONES

Los inhibidores de SGLT2 muestran efecto favorable en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, es una comorbilidad importante en

pacientes con diabetes mellitus 2, al disminuir la presión arterial, el peso y el volumen intravascular, mejorando la sensibilidad periférica a la glucosa y disminuyendo la glucotoxicidad, hecho que se ha demostrado recientemente en distintos ensayos clínicos, debido a un efecto en el cotransportador NHE3 en términos renales y cardiovasculares. Las observaciones sugieren que se debe no sólo a su efecto en la glucemia, sino a su efecto diurético.¹⁵

La sumatoria de la teoría osmótica y la teoría cetogénica se correlaciona con el mecanismo de acción (agentes metabolodiuréticos).¹¹

Con base en los resultados del estudio EMPAREG y el programa CANVAS surgen nuevas preguntas acerca de la relevancia de la administración de inhibidores de SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus 2.²⁶

Los inhibidores de SGLT2 son un tratamiento efectivo y seguro como terapia adjunta en la



insuficiencia cardiaca, lo que promueve estabilidad hemodinámica, permite corregir la sobrecarga de volumen, independientemente de los efectos de la hiperglucemia. Los mecanismos responsables de la protección cardiovascular, como la homeostasia del sodio y agua y la regulación del volumen plasmático, deben evaluarse en distintas poblaciones que incluyan pacientes con diabetes mellitus y sin diabetes y con insuficiencia cardiaca con FEVI conservada y disminuida.^{26,29}

Por lo anterior surge un paradigma respecto a su prescripción, principalmente en pacientes con enfermedad macrovascular previa, lo que propone la transición en los algoritmos actuales con base en el área de prevención cardiovascular, hecho respaldado por las indicaciones de administración de la FDA en 2016 y recientemente en 2018 por la Asociación Americana de Diabetes, quienes citan una recomendación nivel B para su prescripción en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular previa. A su vez, la Asociación Europea de Cardiología, en sus guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica de 2016, mencionan la administración de inhibidores de SGLT2 (específicamente empagliflozina) para retrasar o prevenir la aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes mellitus 2 con recomendación clase IIA, nivel B.^{18,25,30}

Por último, queda pendiente el seguimiento de esta familia de fármacos en estudios a largo plazo porque hasta el momento no existe ninguno por lo reciente de los estudios. Debido a la importancia de los resultados, los inhibidores de SGLT 2 pueden llegar a tener gran relevancia y utilidad clínica en una población específica (pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular ya conocida).

Sin embargo, lo más importante en la pauta de la prescripción médica es la administración

personalizada de cada fármaco con base en las características individuales de cada paciente.^{26,30}

REFERENCIAS

1. Tahrani AA, Barnett AH, Baile CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet* 2013;1:140-151.
2. DeFronzo R, Ferrannini E, Henry R, et al. Type 2 diabetes mellitus, *Nature Reviews Disease Primers* 2015;15019:1-22.
3. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-795.
4. Chao EC. SGLT-2 inhibitors: A new mechanism for glycemic control. *Clinical Diabetes* 2014 Jan; 32(1):4-11.
5. Gustavson SM, et al. Effects of hyperglycemia, glucagon, and epinephrine on renal glucose release in the conscious dog. *Metabolism* 2004;53:933-941.
6. Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-38.
7. DeFronzo R-A, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology* 2016: 11-26.
8. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transport inhibitors: A review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010;28:5-10.
9. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 2013;62:3324-3328.
10. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004007.
11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:8-10.
12. Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep* 2016;16:92.
13. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
14. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Potential mechanisms. *Am J Med* 2017;130:S30-S39.
15. Packer M, Anker S, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025-1029.
16. Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure. *Circ Res* 2014;115:44-54.

17. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-1534.
18. Volker V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 2015;66(1):255-270.
19. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60(3):568-573.
20. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005686.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
22. Rastogui A, Bhansali A, SGLT2 inhibitors through the windows of EMPA-REG and CANVAS trials: A Review. *Diabetes Ther.* 2017 Dec; 8(6): 1245–1251.
23. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-443.
24. Abdul-Ghani M, Del Peato S, Chilton R, DeFronzo R. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016;39:717-72.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
26. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S86-S10.
27. Mudaliar S, Aljoju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-1122.
28. Verma S, McMurray J, Cherney D. The metabolodiuretic promise of sodium dependent glucose cotransporter 2 inhibition. The search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):939-940.
29. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell J, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure. *Circulation* 2017;136:1643-1658.
30. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-1459.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

OKSEN®



90 años
Senosiain®

OK EN HIPERTENSIÓN

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

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

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

+ **Telmisartán**
Hidroclorotiazida



 **IPAL®**

Senosiain®



Enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, un evento de importancia clínica

Ischemic stroke in patients with human immunodeficiency virus, an event of clinical importance.

Dayana Andrea Quintero-Moreno

Resumen

La enfermedad cerebrovascular es la segunda y tercera causa de mortalidad y discapacidad en todo el mundo, respectivamente. Su incidencia ha aumentado en países de ingresos bajos y medianos, debido a las enfermedades infecciosas, entre ellas el VIH. La fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular isquémica en esta población se relaciona directa e indirectamente con la infección; de manera indirecta, a través de cardioembolismo y coagulopatías, como: síndrome antifosfolípido y púrpura trombocitopénica trombótica. Respecto a la forma directa se manifiesta mediante vasculopatías, como aterosclerosis acelerada, vasculopatía no aterosclerótica, enfermedad cerebral de pequeños vasos y vasculitis asociada con el VIH; en esta última destacan las causas infecciosas. En el contexto clínico, la manifestación es similar en la población VIH negativa y positiva; generalmente, se evidencia un déficit neurológico focal. Sin embargo, puede manifestarse de manera atípica, con confusión aguda, fiebre y pérdida súbita de la conciencia; este espectro clínico es más común en el contexto del VIH. En el diagnóstico se utilizan, al igual que en la población sana, las escalas de Cincinati y NIHSS. Además, la tomografía axial computada craneal sin contraste es la primera ayuda diagnóstica, junto con el electrocardiograma y pruebas hematológicas. El tratamiento se basa en eliminar la obstrucción sanguínea, el principal método es la trombolisis mediante el activador de plasminógeno tisular. Esta enfermedad está tomando fuerza en la población con VIH y es importante conocer la relación existente.

PALABRAS CLAVE: VIH; enfermedad cerebrovascular; coagulación sanguínea; vasculitis; infecciones oportunistas.

Abstract

Stroke is the second and third cause of mortality and disability worldwide, respectively. Its incidence has increased in low and middle-income countries, due to infectious diseases, including HIV. The pathophysiology of ischemic stroke in this population is directly and indirectly related to the infection; indirectly, through cardioembolism and coagulopathies, such as: antiphospholipid syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. With respect to the direct form, it is presented through vascular diseases as: accelerated atherosclerosis, non-atherosclerotic vasculopathy, cerebral disease of small vessels and vasculitis associated with HIV; in the latter, infectious causes are highlighted. In the clinical context, the presentation is similar in the HIV negative and positive population; generally, a focal neurological deficit is evidenced. However, they can occur atypically, with acute confusion, fever and sudden loss of consciousness; this clinical spectrum is more common in the context of HIV. In the diagnosis the Cincinati and NIHSS scales are used in the same way as in the healthy population. In addition, cranial CT without contrast is the first diagnostic aid, together with electrocardiogram and hematological tests. The treatment is based on eliminating blood obstruction; the main method is thrombolysis by the tissue plasminogen activator. This disease is gaining strength in the population with HIV and it is important to know the existing relationship.

KEYWORDS: HIV; Stroke; Blood coagulation; Vasculitis; Opportunistic infections.

Estudiante de pregrado de Medicina,
Universidad Pontificia Bolivariana,
Medellín, Colombia.

Recibido: 12 de abril 2018

Aceptado: agosto 2019

Correspondencia

Dayana Andrea Quintero Moreno
dayana.quinteroq@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Quintero-Moreno DA. Enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, un evento de importancia clínica. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):933-945. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2160>

ANTECEDENTES

La enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, con incidencia de aproximadamente 17 millones de casos por año.¹ Esta cifra ha aumentado en países de ingresos bajos y medianos, especialmente en población joven; las enfermedades infecciosas, entre ellas el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son su principal causa.² Múltiples estudios demuestran que la edad de manifestación de estos eventos en los pacientes con VIH es menor, además, factores de riesgo tradicionales, como hipertensión, tabaquismo y obesidad, no son significativos en la población VIH positiva en comparación con la población VIH negativa, en estos últimos se manifiestan con más frecuencia.³

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular son muy variables, dependen de la región cerebral afectada, comprenden desde disartria, asimetría facial hasta déficit motor, sensorial o ambos, afasia, hemianopsia, entre otros.⁴ Los estudios de imagen son muy útiles para definir el patrón exacto del área y la arteria afectadas.⁴ Sin embargo, establecer el diagnóstico es un reto clínico por los múltiples diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta, sobre todo en los pacientes que tienen la infección; los estudios retrospectivos refieren que un tercio de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con el VIH se diagnostican inicialmente como enfermedad cerebrovascular.⁵

La causa de la enfermedad cerebrovascular en pacientes VIH positivos es variable, informes realizados demostraron que las principales causas son infecciones oportunistas, el cardioembolismo y la vasculopatía.⁶ Respecto a las infecciones oportunistas, en primer lugar, está la varicela zoster, que invade directamente los vasos, seguida de meningitis, tuberculosis y sífilis meningovascular.⁷

Además, el cardioembolismo constituye otra posible causa de enfermedad cerebrovascular, éste puede aparecer debido a enfermedad valvular reumática y miocardiopatía dilatada.⁶

La vasculopatía es otra de las posibles causas del evento en los pacientes con la infección, que se define como hiperplasia mayor de lo esperado para la edad de la capa íntima arterial; el mecanismo fisiopatológico de la infección por VIH puede conducir directamente a ella a través de intermediarios inflamatorios.⁸ Existen diferentes fenotipos de vasculopatía en la enfermedad cerebrovascular en pacientes con infección por VIH, entre ellos están:⁹ aterosclerosis acelerada, vasculopatía no aterosclerótica, vasculitis asociada con el VIH y enfermedad cerebral de vasos pequeños.

Por tanto, la causa y los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con infección por el VIH son variables. Además, se evidencian alteraciones hematológicas, como mayor incidencia de vasculopatía e hipercoagulabilidad.³

Esto lleva a múltiples interrogantes que pueden ser explicados mediante el estudio profundo de la relación entre enfermedad cerebrovascular isquémica y VIH, según cada región.

Metodología de búsqueda de información

La búsqueda se hizo a través de la base de datos de la Universidad Pontificia Bolivariana, en el área de ciencias de la salud. Se utilizaron múltiples plataformas, como Pubmed y Clinical Key. Además se buscó información en páginas oficiales de entidades, como la Organización Mundial de la Salud, el Instituto Nacional de Salud Pública de Colombia, ONUSIDA, entre otros.

Los artículos seleccionados fueron los que se acercaran más al tema de la relación existente entre enfermedad cerebrovascular isquémica



y la infección por VIH, cuya publicación haya sido reciente, además, los datos debían estar actualizados.

A la información recolectada se le hizo una adecuada interpretación y análisis.

Epidemiología

A pesar de que durante el periodo 2000 a 2016 en todo el mundo disminuyeron en 39% las nuevas infecciones por VIH y en 33% las muertes por la infección, el VIH continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública mundial; hasta julio de 2017 había cobrado más de 35 millones de vidas.¹⁰

A finales de 2016 se registraron 36.7 millones de personas infectadas y un millón de muertes por causas relacionadas con este virus. El continente africano es el más afectado, según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta 2016 hubo 25.6 millones de personas infectadas en esta región, lo que representó 69.7% del total de casos del año.¹⁰ En 2017 hubo 1.8 millones de nuevos casos y casi dos tercios de éstos ocurrieron en África.¹⁰

Respecto a las personas que están infectadas y reciben tratamiento antirretroviral (TAR), éstas representan 54% de los adultos, 43% de los niños y 76% de las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.¹⁰

En América Latina, entre 2010 y 2016 también hubo un descenso de 12% en las muertes relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹¹ En esta región, para el año 2016, aproximadamente 1.8 millones de personas vivían con VIH y 36,000 personas fallecieron por enfermedades relacionadas con esta infección. Además, hubo 97,000 nuevos casos VIH positivos y la cobertura de tratamiento alcanzó 58% de la población afectada.¹¹

En Colombia, se ha evidenciado el aumento en la notificación de casos de VIH, que se debe a la mayor facilidad para aplicar el algoritmo diagnóstico por parte del personal médico.¹² Según el Boletín Epidemiológico Semanal (BES), realizado por el Instituto Nacional de Salud, a la semana epidemiológica 47, que comprende del 19 al 25 de noviembre de 2017, la tasa de notificación de infección por VIH fue de 24.2 casos por 100,000 habitantes, donde los departamentos de Quindío, Córdoba, Amazonas, Barranquilla y Cartagena tuvieron la mayor incidencia de la infección y el mayor número de mortalidad por SIDA.¹² Respecto a la relación hombre-mujer que padecen la infección, se evidencia una razón de 3.8 hombres por cada mujer.¹² El grupo de edad que registra mayor incidencia es el de 25 a 34 años, seguido por el grupo de 35 a 44 años; el tercer lugar lo ocupa un grupo poblacional, cuyo número de casos ha estado en continuo ascenso desde 2008, pertenece al de 15 a 24 años.¹²

Asimismo, la enfermedad cerebrovascular en todo el mundo es la segunda causa de muerte, después de la cardiopatía isquémica y la tercera causa más común de discapacidad.¹ Su incidencia en todo el mundo es de aproximadamente 17 millones de casos por año; 68% de los casos es de tipo isquémico y 32% hemorrágico.¹ En los países de ingresos altos ha habido disminución de casos nuevos; sin embargo, ha aumentado en los países de ingresos bajos y medianos, donde las personas jóvenes son la población más afectada y su principal causa son las enfermedades infecciosas, entre ellas la infección por VIH.¹

Los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica tienen tasa de mortalidad intrahospitalaria de 5-10% y de 40-60%, respectivamente. Sólo 10% de los supervivientes se recuperarán completamente, por lo que es la principal causa de discapacidad en adultos.¹³

En Colombia, la enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en los adultos, después de la violencia y las cardiopatías; es la sexta causa en la población general y la segunda en mujeres de 15 a 44 años.¹⁴ Además, es la segunda causa de años de vida potencial perdidos y la quinta de años de vida saludable perdidos.¹⁴

Causa de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con VIH

La principal causa de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con VIH son las infecciones oportunistas del sistema nervioso central.⁶ A pesar de que con la introducción de la terapia antirretroviral combinada (TAR) en 1996, ha disminuido la incidencia de este tipo de infecciones en algunos países como Reino Unido, esto no ha sucedido en todo el mundo.¹⁵ Sin embargo, son muchos los factores que influyen en este panorama, entre ellos está el poco apego al tratamiento, consumo de sustancias psicoactivas, que incrementa el riesgo de infección inicial por VIH y a su vez interfiere con el cumplimiento de la TAR; además de elementos del metabolismo y eliminación de los medicamentos, lo que impide la total eficacia del tratamiento.¹⁶

En un estudio prospectivo realizado entre los años 2000 y 2006, en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, se encontró que los cuadros clínicos más comunes como causantes de enfermedad cerebrovascular isquémica en esta población en orden descendente fueron: meningitis tuberculosa, sífilis meningovascular, varicela zoster y meningitis criptocócica.⁶ Otras causas comunes fueron las vasculopatías asociadas con la infección por el VIH, intracraneales y extracraneales, que representaron 20% de los casos.⁶ También se hallaron coagulopatía y cardioembolismo.⁶

Entre otros factores relacionados, se encuentra la TAR, que, a pesar de su éxito en cuanto a la reducción de morbilidad y mortalidad asociadas

con la infección por VIH, a largo plazo se relaciona frecuentemente con alteraciones metabólicas, como dislipidemia, lipodistrofia y resistencia periférica a la insulina.^{17,18} Entre estos medicamentos están los inhibidores de proteasa, cuyo mecanismo de acción es bloquear la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, evita la envoltura adecuada de sus viriones y tienen capacidades antiapoptóticas de células T CD4+ y CD8+, disminuyendo así la carga viral en la sangre periférica de las personas infectadas.¹⁹

Se ha demostrado que los inhibidores de proteasa aumentan la concentración de ácidos biliares, que, en condiciones fisiológicas, participan en la absorción de lípidos y la homeostasia; sin embargo, en concentraciones altas son proinflamatorios y hepatotóxicos.²⁰ Asimismo, aumentan las acilcarnitinas, marcadores de β -oxidación incompleta de ácidos grasos, que son indicadores de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.^{21,22} Los esteroides también se ven alterados, porque sobreviene la disminución de sulfato de pregnenolona y sulfato de androsterona, que se han asociado con comorbilidades, como aterosclerosis, alteraciones del metabolismo óseo y disfunción inmunitaria.²³ Con todas las alteraciones relacionadas con este grupo de medicamentos, se ha evidenciado aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, renales, óseas, neurológicas y hepáticas; estos últimos son los trastornos más comunes y representan 30 a 40% de los casos.^{19,24}

Por lo anterior, podría establecerse que la causa de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas en la población VIH positiva es diversa y son muchos los factores a evaluar al momento de enfrentarse a ese evento, en el que predominan las infecciones oportunistas del sistema nervioso central; sin embargo, también están presentes las vasculopatías, las alteraciones de la coagulación y el cardioembolismo.^{6,9} Además, algunos medicamentos prescritos en la TAR po-



drían desempeñar un papel importante como precipitantes, sin dejar a un lado variables que hacen más susceptibles a algunas poblaciones, como: agotamiento de las células T CD4+, inflamación y viremia no suprimida, además de los factores propios del individuo, como índice de masa corporal (IMC) elevado, comorbilidades y predisposición genética.²⁴

Fisiopatología y aspectos hematológicos en la enfermedad cerebrovascular en pacientes con VIH

En la infección por VIH y en la TAR se evidencia aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular de manera significativa; debido a que la infección por este virus puede causarla de muchas maneras, indirectamente a través del cardioembolismo y coagulopatías, o directamente a través de vasculopatía asociada con el VIH (**Figura 1**).²⁵

A pesar de ser una enfermedad vascular, los factores de riesgo característicos, como hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y tabaquismo, no son significativos en la población VIH positiva.⁶

Respecto a las causas indirectas, a través de múltiples estudios realizados en esta población se ha demostrado que la vasculopatía asociada con el VIH abarca diferentes fenotipos, entre ellos:⁹

Vasculopatía aterosclerótica acelerada: la aterosclerosis se define patológicamente por la formación de una placa que obstruye la luz de una arteria; está compuesta por células espumosas, un núcleo lipídico y un tapón fibroso.⁹ En la población con VIH se produce hasta dos décadas antes de lo esperado y los factores de riesgo tradicionales, como la obesidad y la edad, no son relevantes en esta población.³ Se plantea que los principales mecanismos fisiopatológicos son la inflamación crónica causada por la supresión incompleta del virus y la dislipidemia asociada con algunos medicamentos de la TAR.⁸

Vasculopatía no aterosclerótica: se distingue por la hiperplasia intimal que progresa hacia una lesión estenótica o aneurismática; sin embargo, no hay evidencia de vasculitis ni aterosclerosis.⁸ El mecanismo por el que se produce esta vasculopatía se debe a la remodelación patológica que ocurre después del daño repetido al endotelio vascular, generado por las partículas del virus; estos cambios no son diferentes a los observados en la enfermedad de células falciformes en la que también se produce daño repetitivo del endotelio.^{8,26} Como en el caso anterior, ésta también ocurre en edad temprana y con ausencia de factores de riesgo vasculares tradicionales.²⁶

Vasculitis asociada con el VIH: los reportes de series de casos en los que se establece la asociación entre VIH y vasculitis cerebral demostraron que ésta afecta los vasos de todos los tamaños y es una inflamación que se distingue por ser de órgano único, por tanto, limitada al cerebro.²⁷ Este proceso ocurre mediado por mecanismos inmunitarios, el síndrome de reconstrucción inmunitaria es uno de sus precipitantes.⁸ Sus principales causas son las infecciones oportunistas, como neurosífilis, tuberculosis meníngea, criptococosis cerebral y varicela zoster.⁶ En este último caso, la varicela zoster invade directamente los vasos, por lo que hay proliferación e inflamación de la pared vascular, éste es su mecanismo fisiopatológico.⁸

Enfermedad cerebral de pequeños vasos: se define como la afección de las ramas arteriales perforantes, arteriolas, vénulas y capilares en el encéfalo. En esta enfermedad están implicadas la infección por VIH y la terapia antirretroviral basada en inhibidores de proteasa.⁸

Por otro lado están las causas directas, entre ellas la coagulopatía; la relación encontrada hasta el momento entre ésta y la enfermedad cerebrovascular isquémica en personas con VIH es limitada.⁸ Las alteraciones de factores anticoa-

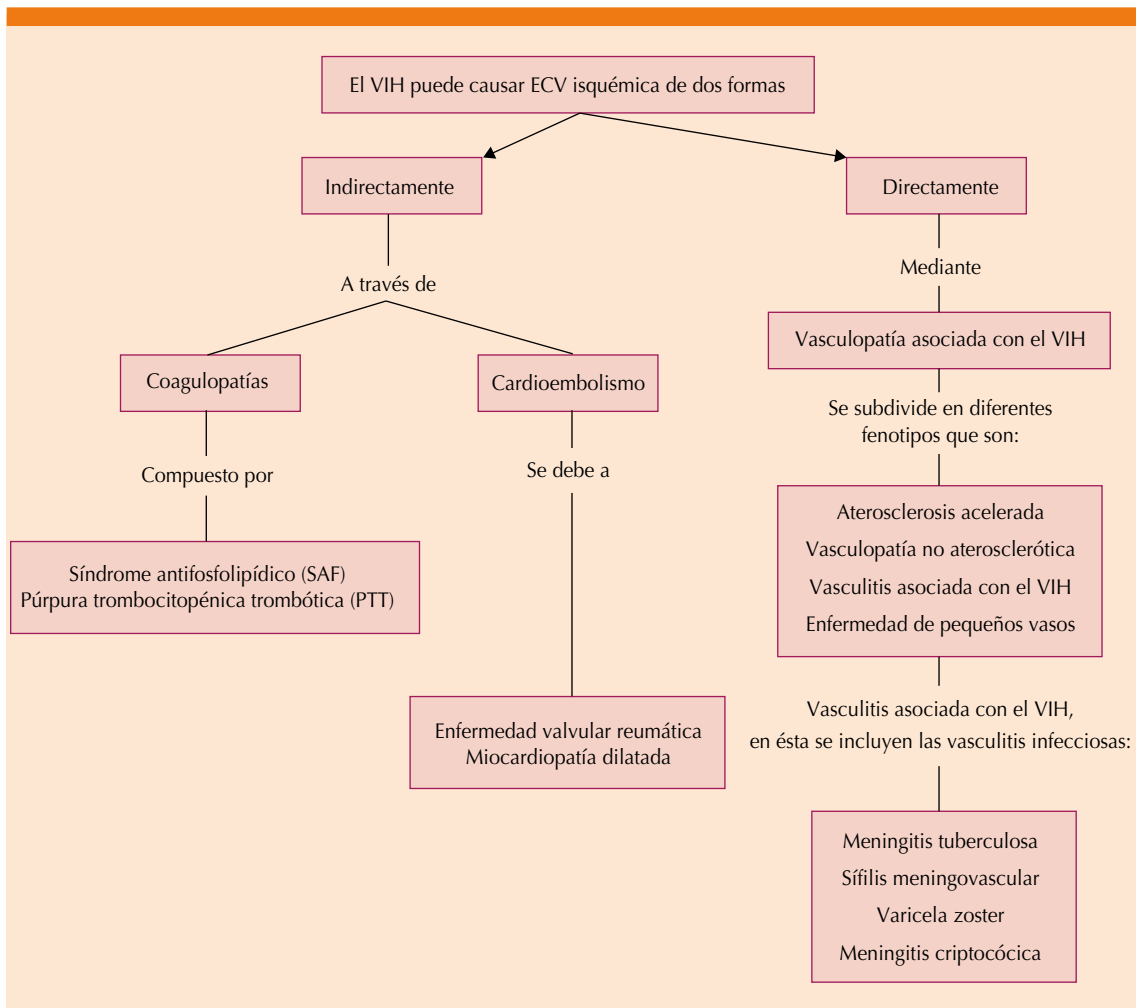


Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica en pacientes con VIH.

gulantés, como la deficiencia de proteína C y proteína S, no se relacionan estrechamente con enfermedades cerebrovasculares arteriales; sin embargo, se asocian con las de tipo venoso.^{8,25}

Otras alteraciones de la coagulación pueden manifestarse en casos de síndrome antifosfolipídico, trastorno trombofílico caracterizado por manifestaciones clínicas de trombosis vascular y complicaciones obstétricas asociadas con la existencia de anticuerpos antifosfolipídicos específicos, que representan un grupo heterogéneo

de inmunoglobulinas dirigido contra fosfolípidos o proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos.²⁸ Estos anticuerpos se han descrito con poca frecuencia en personas con VIH que han padecido una enfermedad cerebrovascular; sin embargo, los títulos elevados en estos pacientes deben considerarse clínicamente relevantes en quienes cumplan los criterios establecidos en el consenso internacional de actualización de los criterios de clasificación para definir el síndrome antifosfolipídico de 2016, en el que se determinan parámetros clínicos y de laboratorio que deben analizarse.^{8,29}



La púrpura trombocitopénica trombótica es otro espectro clínico de la coagulopatía, definida como un trastorno sanguíneo que se caracteriza por coágulos microscópicos en vasos de pequeño calibre.⁸ El virus de la inmunodeficiencia humana puede ser un precipitante directo de ésta a través del daño de las células endoteliales vasculares, causando disfunción endotelial, aumento local de trombina y consumo de la metaloproteasa ADAMTS13, encargada de escindir el factor de la coagulación de Von Willebrand.⁸ Debido a esta disminución cuantitativa o funcional de esta proteasa, ocurre persistencia y posteriormente el depósito de este factor de la coagulación en la circulación, que atrae a las plaquetas sobre la superficie celular; después de esto se desencadena la activación y posterior agregación plaquetaria, lo que finaliza en la formación de trombos intravasculares.⁸ Sin embargo, la púrpura trombocitopénica trombótica no sucede solamente en la infección por VIH, sino también en enfermedades mediadas por autoanticuerpos o alteraciones congénitas.³⁰

Enfermedad cerebrovascular y sus características clínicas

La Organización Mundial de la Salud define a la enfermedad cerebrovascular como signos clínicos de rápido desarrollo de alteración focal (a veces global) de la función cerebral, que tiene duración mayor de 24 horas o conduce a la muerte sin otra causa que la de origen vascular.^{13,31} Ésta puede ser de dos tipos: isquémica, causada por la oclusión de un vaso cerebral, o hemorrágica, cuyo mecanismo es la ruptura de un vaso sanguíneo, que puede ocurrir en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo, denominada hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea, respectivamente.³¹

La aparición de los síntomas puede ser de manera repentina o intermitente, acompañada de pérdida transitoria o repentina de la función neurológica,

lo que es causado por la interrupción del flujo sanguíneo a una de las ramas arteriales principales de la circulación cerebral, que dará lugar a la alteración en la fisiología del área cerebral afectada.¹³

Respecto a la enfermedad cerebrovascular isquémica, las manifestaciones clínicas dependen de la arteria afectada; en caso de oclusión de la arteria cerebral anterior, se ve afectada principalmente la función del lóbulo frontal, por lo que se altera el juicio y la percepción, acompañado de incontinencia urinaria e intestinal. Al examen físico se evidencia apraxia o dificultad en la marcha y los reflejos primitivos de prensión palmar y succión están presentes. Además, se caracteriza por parálisis, debilidad e hiperestesia de la extremidad inferior contralateral a la lesión.¹³

La oclusión de la arteria cerebral media es la más común, en la que se evidencia marcada alteración motora y sensorial, afectando principalmente el brazo y la hemicara contralateral al hemisferio cerebral afectado; sin embargo, en el caso de ocurrir hemianopsia, ésta se manifiesta ipsilateral a la lesión.¹³ Cuando la enfermedad cerebrovascular afecta el hemisferio cerebral dominante puede sobrevenir agnosia, que se refiere a la incapacidad de reconocer personas previamente conocidas, y afasia, definida como trastorno del lenguaje, en el que hay pérdida de la capacidad de producirlo o comprenderlo.³² Este último trastorno puede ser una afasia motora, conocida también como expresiva o de Broca, en la que el paciente tiene incapacidad de comunicarse verbalmente, aunque su comprensión no se ve alterada.¹³ Otro tipo de afasia es la sensorial o receptiva, también llamada de Wernicke, en la que sucede lo contrario a la afasia expresiva; el habla se encuentra conservada, pero se ha perdido la capacidad de comprensión del lenguaje; por tanto, no reconocen los errores que cometen al expresarse.^{13,33} Algunos pacientes tienen componentes de ambos tipos de afasia y se conoce como afasia mixta.¹³

En caso de que el evento afecte la circulación cerebral posterior, es decir, el sistema vertebrobasilar, es cuando puede ocurrir mayor variedad de síntomas, como déficits neurológicos, afectación del cerebelo y de los tractos neurosensoriales.¹³ Además, se puede afectar la circulación del tronco encefálico, en el que se encuentra el sistema de activación reticular, con lo que puede generarse pérdida de la conciencia y episodios de náuseas y emesis.¹³ Cuando se ven afectados los lóbulos parietal y occipital, puede ocurrir agnosia visual, es decir, incapacidad para reconocer los objetos vistos, y alexia, que se refiere a la pérdida de la capacidad de comprender las palabras escritas.¹³ Puede haber, además, hemianopsia homónima por parálisis del tercer par craneal, que es el nervio oculomotor. Otros síntomas que pueden ser evidenciados son vértigo, síncope, diplopía, disartria, disfagia, espasticidad, ataxia o nistagmo.^{13,31} Debido a esta gran variedad de espectros clínicos, es difícil hacer el diagnóstico de manera rápida, teniendo en cuenta que son muchos los diagnósticos diferenciales que deben descartarse.

En caso de enfermedad cerebrovascular de circulación posterior puede haber déficits cruzados, es decir, daño motor en un lado del cuerpo y pérdida sensorial en el otro, situación que no ocurre en las enfermedades cerebrovasculares de circulación anterior, en las que el daño se limita a un solo lado del cuerpo.¹³ Sin embargo, este espectro clínico no es muy común, debido a que sólo 20% del total de enfermedad cerebrovascular isquémica afecta la circulación posterior.^{13,34}

En el contexto clínico de los pacientes con VIH que padecen enfermedad cerebrovascular isquémica, la manifestación clínica es similar a la de la población VIH negativa.²⁵ Por lo general, se evidencia con un déficit neurológico focal, como sucede en las personas que no padecen la infección. Sin embargo, pueden manifestarse de manera atípica, como un paciente con confusión

aguda, fiebre, pérdida súbita de la conciencia y déficit focal por etapas durante horas o días; este espectro clínico es más común en el contexto de la infección por VIH.³⁵

Diagnóstico

Se han creado múltiples estrategias para que el reconocimiento prehospitalario de las enfermedades cerebrovasculares sea de manera oportuna. Entre ellas está la escala de Cincinnati, que fue creada con el fin de predecir oclusiones de grandes vasos en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda.³⁶ Los signos que deben evaluarse son asimetría facial, elevación menor de un brazo con respecto al otro y disartria; en caso de que alguno de ellos sea positivo, debe acudir al servicio de urgencias.³⁷

Un estudio realizado en Nueva York concluyó que esta escala es un fuerte predictor de enfermedad cerebrovascular grave y de daño de grandes vasos, en su estudio se demostró, además, que tenía sensibilidad de 86.3% y especificidad de 79.8% para oclusión de grandes vasos y su sensibilidad y especificidad para enfermedad cerebrovascular con puntaje NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) ≥ 15 es de 93.2 y 85.7%, respectivamente.³⁶

El diagnóstico definitivo de enfermedad cerebrovascular se establece a través de una evaluación clínica enfocada en el examen neurológico del paciente, en el que se evalúa el nivel de conciencia, fluidez y articulación del habla, función motora, sensorial y cerebelosa.³¹ Además, debe identificarse la alteración o no del funcionamiento del tallo encefálico, mediante el tamaño y reactividad pupilar, movimientos extraoculares y faciales.³¹ A través de la escala de coma de Glasgow puede reconocerse el nivel de conciencia, evaluando la apertura ocular y la respuesta verbal y motora; asimismo, una escala de mucha utilidad es la NIHSS, en la que se asignan valores



numéricos a las características clínicas del paciente, evaluadas en 11 parámetros, que son: el nivel de conciencia, mirada conjugada, campos visuales, paresia facial, paresia de extremidades superiores, paresia de extremidades inferiores, ataxia de las extremidades, sensibilidad, lenguaje, disartria y extinción-negligencia-inatención.³⁸ Por medio de ésta, se clasifica la gravedad de la enfermedad cerebrovascular en leve, moderada, grave y muy grave, si el puntaje es menor a 4, entre 4-15, 16-24 y mayor o igual a 25, respectivamente.³⁸ Permite, además, tener un valor pronóstico para cada caso y determinar la necesidad de tratamiento revascularizador, que es la primera opción en caso de que la puntuación sea entre 4 y 25.³⁸ Esto se lleva a cabo con el fin de confirmar el diagnóstico, establecer la gravedad, el pronóstico y el tratamiento que debe recibir cada paciente.¹³

A pesar de que los datos clínicos ayudan a establecer el diagnóstico, posible causa y ubicación de la enfermedad cerebrovascular, a menudo se requieren otras herramientas con el fin de descartar otros diagnósticos diferenciales que podrían explicar los déficits neurológicos.¹³ Entre estas herramientas están las ayudas diagnósticas, como: electrocardiograma y pruebas hematológicas, como ionograma y glucemia.¹³ Además, se debe contar con una imagen craneal, la tomografía axial computada (TAC) craneal sin contraste es la primera línea; tiene la capacidad de identificar casi todas las hemorragias parenquimatosas mayores de 1 cm de diámetro y alta sensibilidad para la detección de hemorragia subaracnoidea.¹³ Sin embargo, en la enfermedad cerebrovascular isquémica, el panorama es otro; sólo en 67% de los casos se han observado cambios isquémicos tempranos sutiles en las primeras tres horas del evento, entre ellas está el signo de la arteria hiperdensa o signo de la cuerda, que se refiere a la hiperdensidad de la arteria cerebral media; en un estudio reciente se demostró que la sensibilidad y especificidad de

este hallazgo es de 67 y 82%, respectivamente, y estudios previos habían determinado que su valor predictivo negativo varía entre 33 y 36%.^{13,39-41} Otra característica tomográfica que se observa es el signo de la cinta insular, en la que se identifica la pérdida de la definición de las regiones de la corteza cerebral.¹³ Otros hallazgos son: borramiento de surcos cerebrales, pérdida de la interfaz gris-blanca y efecto de masa, pero los signos macroscópicos de la isquemia no aparecen en esta imagen durante al menos 6 a 12 horas, haciendo menos sensible la TAC craneal para su diagnóstico.^{13,42}

La resonancia magnética es un estudio de imagen que permite visualizar los eventos de tipo isquémico con mayor precisión que la TAC y es tan eficaz como ésta en la identificación de enfermedad cerebrovascular hemorrágica.⁴³ Sin embargo, por las dificultades en la disponibilidad, en el acceso para los pacientes críticamente enfermos y el tiempo de escaneo, su uso en los eventos agudos es limitado.¹³

En el contexto clínico de los pacientes con VIH que padecen enfermedad cerebrovascular, el diagnóstico no varía con respecto a la población VIH negativa.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad cerebrovascular se basa en eliminar la obstrucción del vaso afectado, por ello usualmente se utiliza la trombólisis, en la que el medicamento más estudiado es el activador de plasminógeno tisular (t-PA); éste se recomienda usar en las primeras 4.5 horas del inicio del cuadro clínico, en quienes no tengan estos criterios de exclusión: edad > 80 años, NIHSS > 25, coexistencia de enfermedad cerebrovascular y diabetes mellitus, administración de terapia anticoagulante oral en el momento del evento o evidencia por estudio de imagen de lesión isquémica que afecte más

de un tercio del territorio de la arteria cerebral media. Esta terapia es la primera opción en caso de que la puntuación de la escala NIHSS sea entre 4 y 25 (**Cuadro 1**).^{31,38} La principal complicación asociada con la trombólisis es la hemorragia cerebral.³¹

Otra alternativa terapéutica es la fibrinólisis intraarterial, que se recomienda en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica mayor, causada por la oclusión de la arteria cerebral media si la duración de los síntomas es menor a 6 horas y no son elegibles para terapia con t-PA. Sin embargo, el acceso limitado a la neurorradiología intervencionista ha sido una gran limitación para el uso de esta intervención y aún no se ha evaluado en ensayos clínicos a gran escala.³¹

El manejo de los pacientes debe hacerse preferiblemente en una unidad de cuidado de enfermedad cerebrovascular aguda, porque se ha

evidenciado disminución en el riesgo de complicaciones, como: trombosis venosa profunda, neumonía por aspiración, fiebre, infección de las vías urinarias, caídas y delirio.³¹

Entre las metas de manejo del paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica, está la presión arterial; ensayos con distribución al azar informan que no hay beneficio de disminuir la presión arterial en la fase aguda del evento y las recomendaciones actuales de la AHA (Asociación Americana del Corazón) indican que se debe iniciar terapia antihipertensiva en los pacientes que tengan presión arterial mayor de 220/120 mmHg, con meta de un valor menor a 180/105 mmHg para el inicio del tratamiento.³¹

Perspectivas

A través de los avances en el conocimiento del evento clínico y en neuroimágenes, principal-

Cuadro 1. Criterios de elegibilidad para trombólisis aguda en enfermedad cerebrovascular isquémica aguda

Criterios de elegibilidad

- Diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica causada por déficit neurológico medible
- Los signos neurológicos no deben ser menores ni aislados. Debe ejercerse precaución en el tratamiento de un paciente con déficits mayores
- Inicio de los síntomas menor a 4.5 horas antes de comenzar el tratamiento
- Los signos neurológicos no deben desaparecer espontáneamente
- Los síntomas de la enfermedad cerebrovascular no deben ser sugerentes de hemorragia subaracnoidea
- El paciente o los miembros de la familia deben comprender los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento

Contraindicaciones

- Evidencia de hemorragia intracraneana en la TAC
- Traumatismo en la cabeza o enfermedad cerebrovascular en los tres meses anteriores
- Infarto de miocardio en los tres meses previos
- Hemorragia del tubo gastrointestinal o las vías genitourinarias en los 21 días anteriores
- Punción arterial en un sitio no compresible en los últimos 7 días
- Cirugía mayor en los últimos 14 días
- Antecedente de hemorragia intracraneal
- Presión arterial elevada (sistólica > 185 mmHg y diastólica > 110 mmHg)
- Evidencia de sangrado activo o traumatismo agudo (fractura) al examen físico
- Toma de un anticoagulante oral o, si toma anticoagulante, INR \geq 1.7
- Si recibió heparina en las 48 horas previas, el TPT (tiempo de tromboplastina) debe estar en el rango normal
- Recuento de plaquetas \leq 100.000 mm³
- Concentración de glucosa en sangre \geq 50 mg/dL (2.7 mmol/L)
- Convulsiones con deterioro neurológico residual posictal
- TAC que muestra un infarto multilobar (hipodensidad > 1/3 del hemisferio cerebral)

Tomado de la referencia 31.



mente la resonancia magnética, la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana del ACV (ASA, por sus siglas en inglés) podrían usar un nuevo término para denominar la enfermedad cerebrovascular isquémica, éste es infarto del sistema nervioso central, definido como muerte cerebral, de la médula espinal o retiniana, atribuible a isquemia, con base en la evidencia imagenológica y clínica de lesión isquémica focal, que se acompaña de síntomas que persisten por un tiempo ≥ 24 horas o hasta la muerte y se han excluido otras causas.³¹

Respecto a la infección por VIH, existe la organización ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA), es una entidad que trabaja para acabar con las nuevas infecciones por VIH, garantizar el acceso al tratamiento de las personas que padecen la infección, proteger y fomentar los derechos humanos y recoger datos importantes que sean de utilidad para la toma de decisiones.⁴⁴ Además, lidera el esfuerzo mundial por ponerle fin a la epidemia del SIDA para 2030, propósito que forma parte de los objetivos de desarrollo sostenible.⁴⁴

CONCLUSIONES

La fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular isquémica en la población VIH positiva es muy variada y comprende desde causas indirectas a la infección, como el cardioembolismo, coagulopatías o vasculitis infecciosas, hasta formas directas, como vasculopatía asociada con el VIH.

La enfermedad cerebrovascular es un evento que genera alta mortalidad en todo el mundo, también es causa de muerte importante en la población que padece VIH, su principal causa son las infecciones oportunistas, como: meningitis tuberculosa, sífilis meningovascular, varicela zoster y meningitis criptocócica.

Son muy pocos los estudios que se han realizado para encontrar la relación existente entre enfermedad cerebrovascular isquémica y la infección por VIH; sin embargo, los existentes han demostrado que las alteraciones presentes en los pacientes con la infección pueden predisponer a que se produzca una enfermedad cerebrovascular principalmente de tipo isquémica.

Debe realizarse mayor número de estudios en la población de América Latina para evaluar la tasa de mortalidad y la prevalencia e incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica de las personas que padecen VIH.

Se ha demostrado que las personas que reciben la TAR a base de inhibidores de proteasa tienen frecuentemente alteraciones metabólicas, como dislipidemia, lipodistrofia y resistencia periférica a la insulina. Asimismo, aumenta la concentración de ácidos biliares y acilcarnitinas y disminuye, a su vez, los esteroides, con lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Agradecimientos

La autora agradece a la Universidad Pontificia Bolivariana, especialmente a una de sus docentes, Lina María Martínez Sánchez, quien es la coordinadora de la línea de Hematología del grupo de investigación de Medicina Interna de la Universidad, por su apoyo constante para que el artículo se llevara a cabo.

“Siempre hay que encontrar el tiempo para agradecer a las personas que hacen una diferencia en nuestras vidas”

JOHN F KENNEDY

REFERENCIAS

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 383(9913):245-254.

2. Benjamin LA, Corbett EL, Connor MD, Mzinganjira H, Kampondeni S, Choko A, et al. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: a case-control study. *Neurology* 2016; 86(4):324-333. Doi: 10.1212 / WNL.0000000000002278.
3. Zimba S, Ntanda PM, Lakhi S, y Atadzhanov M. HIV infection, hypercoagulability and ischaemic stroke in adults at the University Teaching Hospital in Zambia: a case control study. *BMC Infect Dis* 2017;17(354):1-8. Doi: 10.1186/s12879-017-2455-0.
4. Smith B. Toward Understanding the When and Why of Human Immunodeficiency Virus-Associated Stroke. *J Infect Dis* 2017;5(216):509-510.
5. Sundbom P, Hubbert L, Serrander L. Progressive multifocal leukoencephalopathy after heart transplantation: 4 years of clinically stable infection on low-dose immunosuppressive therapy. *Oxf Med Case Reports* 2017;2:15-19. Doi: 10.1093/omcr/omx003.
6. Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, Candy S, Bryer A. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1320-1324. Doi: 10.1136/jnnp.2007.116103.
7. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS* 2011;25(13):1637-1646. Doi: 10.1097/QAD.0b013e3283493fb0.
8. Benjamin LA, Bryer A, Lucas S, et al. Arterial ischemic stroke in HIV, defining and classifying etiology for research studies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3(4):1-11. Doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000254>.
9. Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H, et al. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. *J Infect Dis* 2017;5(216):545-553. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix340>.
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021. Noviembre de 2017.
11. ONUSIDA. Estadísticas de América Latina sobre el VIH. Julio de 2017.
12. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico Semanal (BES) 2017(47): 1-31.
13. Crocco TJ, Meurer WJ. Chapter 91: Stroke. En Walls R, Hockberger RS, Gausche-Hill M. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 9th ed. Elsevier; 2018;1241-1255.
14. Muñoz M. Enfermedades cerebrovasculares. *Acta Neurol Colomb* 2010; 2(26):59-61.
15. Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur Neurol J* 2011;18(3):527-534. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03291.x.
16. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezada M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12:662-674. Doi: 10.1038 / nrneurol.2016. 149.
17. Brown TT, Glesby MJ. Managing the metabolic effects of HIV and anti-HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(1):11-21. Doi: 10.1038/nrendo.2011.151.
18. Carr A. Lipodystrophy of HIV: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment. *AIDS* 2003;17:S141-148.
19. Vlahakis SR, Bennett SAL, Whitehead SN, Badley AD. HIV protease inhibitors modulate apoptosis signaling *in vitro* and *in vivo*. *Open J Apoptosis* 2007; 5(12):969-977. Doi: 10.1007/s10495-007-0755-3.
20. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signaling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(8):678-693. doi: 10.1038/nrd2619.
21. Adams SH, Hoppel CL, Lok KH, Zhao L, Wong SW, Minkler PE, et al. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *J Nutr* 2009;139(6):1073-1081. Doi: 10.3945/jn.108.103754.
22. Sampey BP, Freerman AJ, Zhang J, Kuan PF, Galanko JA, O'Connell TM, et al. Metabolomic profiling reveals mitochondrial-derived lipid biomarkers that drive obesity-associated inflammation. *PLoS One* 2012;7(6):e38812. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038812>.
23. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011;8(11):2960-2982.
24. Cassol E, Misra V, Holman A, Kamat A, Morgello S, et al. Plasma metabolomics identifies lipid abnormalities linked to markers of inflammation, microbial translocation, and hepatic function in HIV patients receiving protease inhibitors. *BMC Infect Dis* 2013;13:1-17. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-203>.
25. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol* 2012;11(10):878-890.
26. Inusa B, Casale M, Booth C, Lucas S. Subarachnoid haemorrhage and cerebral vasculopathy in a child with sickle cell anaemia. *BMJ Case Rep* 2014. Doi: 10.1136/bcr-2014-205464.
27. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11. Doi: 10.1002/art.37715.
28. Shia H, Zhenga H, Yin YF, Hu QY, Teng JL, Sun Y, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *De Gruyter* 2017;1-11. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0502>.
29. Miyakis S, Lockshin T, Atsumi DW, Branch RL, Cervera R, Koike T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.



30. Eymin G, Andrade M, Andresen M, Pereira J. Púrpura trombótica trombocitopénica: Revisión de la literatura a partir de 18 casos. *Rev Med Chile* 2008;136:1518-1527.
31. McGrath E, Canavan M, O'Donnell M. Chapter 145: Stroke. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 17th ed. Elsevier; 2018;2133-2141.
32. Inatomi Y, Yonehara T, Omiya S, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. Aphasia during the acute phase in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(4):316.
33. Acharya AB, Dulebohn SC. Afasia, Wernicke. *Stat Pearls*. 2017.
34. Caplan LR, Biller J, Dashe JF. Posterior circulation cerebrovascular syndromes. *UpToDate* 2017.
35. Melica G, Brugieres P, Lascaux AS, Levy Y, Lelièvre JD. Vasculitis of the central nervous system in patients infected with HIV-1 in the HAART era. *J Med Virol* 2009;81(4):578-581. Doi: 10.1002/jmv.21462.
36. Kummer BR, Gialdini G, Sevush JL, et al. External Validation of the Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1270-1274. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.015.
37. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, et al. Escala de accidente cerebrovascular prehospitalaria de Cincinnati: reproducibilidad y validez. *Ann Emerg Med* 1999;33:373.
38. Grupo Neuro-Ictus. Escala NIHSS National Institute of Health Stroke Score. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.
39. Kim SK, Beak BH, Lee YY, Yoon W. Clinical implications of CT hyperdense artery sign in patients with acute middle cerebral artery occlusion in the era of modern mechanical thrombectomy. *J Neurol* 2017;12(264):2450-2456. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8655-0>.
40. Lim J, Magarik JA, Froehler MT. The CT-defined hyperdense arterial sign as a marker for acute intracerebral large vessel occlusion. *J Neuroimaging Psychiatry Neurol* 2017;1-5. Doi: 10.1111 / jon.12484.
41. Bravo E. El signo de la arteria cerebral media hiperdensa. *Rev Chil Neuropsiquiatr* 2007;3(45):239-240.
42. De Alba JF, Guerrero GM. Evento vascular cerebral isquémico: hallazgos tomográficos en el Hospital General de México. *Anales de Radiología* 2011;3:161-166.
43. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(11):E117-E127. Doi: 10.3174/ajnr.A3690.
44. ONUSIDA. Poner fin a la epidemia de sida para 2030. 2017.

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.

Adel

El Adelanto Terapéutico

90 años
Senosiain®

Sólo 2
veces al
día

El tratamiento de
elección en:

- Faringitis
- Amigdalitis
- Otitis media
- Sinusitis
- Bronquitis

Presentación en:
tabletas y suspensión



ADEL-01A-12

Exea 

Senosiain®



Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica?

Up-to-date in the long-term pharmacological treatment of obesity. A therapeutic option?

Alejandra Alarcón-Sotelo,¹ Pedro Gómez-Romero,² Sonia De Regules-Silva,³ María José Pardinas-Llgero,⁴ Federico L Rodríguez-Weber,⁵ Enrique J Díaz-Greene⁶

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica, con afección sistémica y de carácter multifactorial que constituye un grave problema de salud pública, considerada por la Organización Mundial de la Salud una epidemia global. La obesidad es resultado del equilibrio energético positivo por tiempo prolongado, donde la energía derivada de los alimentos excede la energía gastada en la vida cotidiana. En vía de poner fin a este problema de salud pública se han buscado opciones de tratamiento, si bien las modificaciones al estilo de vida, incluida la dieta y el ejercicio, siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la obesidad, estas modificaciones no han permitido mantener resultados a largo plazo, por esta razón los medicamentos contra la obesidad se vuelven una opción viable. Son cinco los medicamentos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad: orlistat, fentamina/topiramato de liberación prolongada, lorcaserina, naltrexona/bupropión de liberación prolongada y liraglutida, mismos que han demostrado eficacia y seguridad necesaria para tomarse en cuenta como una opción terapéutica. En este artículo revisaremos la eficacia y seguridad de cada uno los medicamentos aprobados contra la obesidad que se encuentran disponibles.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; sobrepeso; medicamentos contra la obesidad; pérdida de peso.

Abstract

Obesity is a chronic disease, with systemic affection and of multifactorial character that constitutes a serious problem of public health, being considered by the World Health Organization a global epidemic. Obesity is the result of a positive energy balance by a long time, where the energy derived from food exceeds the energy expended in everyday life. In order to put an end to this public health problem, treatment options have been sought, although the modifications to the lifestyle included diet and exercise are still the cornerstone of the treatment for obesity, these modifications have not allowed to maintain long-term results; for this reason anti-obesity drugs become a viable option. There are five drugs approved by the FDA nowadays for the long-term treatment of obesity: orlistat, phentermine/topiramate prolonged release, lorcaserin, naltrexone/bupropion prolonged release, and liraglutide, which have shown efficacy and the necessary safety to be taken into account as a therapeutic option. In this article we will review the effectiveness and safety of each of the approved anti-obesity drugs that are available.

KEYWORDS: Obesity; Overweight; Antiobesity drugs; Weight loss.

¹ Residente de Medicina Interna Hospital Ángeles Pedregal de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Residente de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

³ Internista, Universidad La Salle, Maestría en Psicoanálisis IMPAC. Diplomado en nutrición clínica y obesidad, ITESM.

⁴ Internista.

⁵ Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

⁶ Profesor titular de la residencia de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 17 de febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Alarcón-Sotelo A, Gómez-Romero P, De Regules-Silva S, Pardinas-Llgero MJ y col. Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):946-958. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022>



ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad crónica, con afección sistémica y de carácter multifactorial caracterizada por la acumulación excesiva de grasa, que constituye un grave problema de salud pública, que incrementa la morbilidad y mortalidad, disminuye la supervivencia y la calidad de vida, con gran repercusión económica en todos los países afectados; es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una epidemia global.¹ Hasta 2015, se estimaba que existían 1.5 mil millones de personas con sobrepeso y 600 millones de adultos con obesidad (13%) en todo el mundo, definida esta última por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m².²

Además de las enfermedades infecciosas, los padecimientos crónicos, como diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer y obesidad probablemente sean los que encabezan la lista de causas relacionadas con discapacidad, morbilidad y mortalidad en el siglo XXI,³ por ello es importante ampliar las estrategias de tratamiento de todos estos padecimientos.

El peso corporal está influido por un complejo sistema en el que se incluyen factores genéticos, ambientales y mecanismos neuroendocrinos de retroalimentación negativa regulados por el hipotálamo, sitio central para la regulación homeostática del peso corporal. Una forma útil y fácil de conceptualizar la obesidad, pero lejos de la complejidad de su fisiopatología, es por la perpetuidad de un equilibrio energético positivo por tiempo prolongado, donde la energía derivada de los alimentos excede la energía gastada en la vida cotidiana.⁴

Es bien sabido que México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y en adultos en todo el mundo, seguido por nuestro país vecino Estados Unidos.¹ La Encuesta Nacional de Salud y Nu-

trición ENSANUT efectuada en 2016 evaluó la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños, adolescentes y adultos, reportando que 3 de cada 10 niños en edad escolar (5 a 11 años de edad) padecen sobrepeso u obesidad, lo que se traduce en prevalencia combinada de 33.2%, cifra que se incrementa en la adolescencia (12 a 19 años de edad) a 34.9% y en los adultos (> 20 años) la prevalencia combinada es de 72.5%, es decir 7 de cada 10 adultos.^{5,6}

Resulta verdaderamente alarmante el peligro que coniere padecer sobrepeso u obesidad, cuestión que la población en general no ha asimilado en forma adecuada. Existe clara evidencia médica acerca del incremento en el riesgo de padecer: intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, reducción de HDL, microalbuminuria, constituyendo el síndrome metabólico, así como riesgo de diversas enfermedades, como: enfermedad coronaria, dislipidemia, eventos vasculares cerebrales, osteoartritis, enfermedad hepatoiliar, enfermedad por reflujo gastroesofágico, lumbalgia, apnea obstructiva del sueño, asma, cáncer (de colon, endometrio, próstata y mama), entre otras. A pesar de la basta cantidad de información de la morbilidad y mortalidad asociadas con la obesidad, el número de individuos clasificados como obesos sigue incrementándose anualmente.⁷

La pérdida de peso genera muchos resultados positivos, tiene el potencial de disminuir las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares al disminuir las cifras tensionales y mejorar las concentraciones de colesterol y triglicéridos, asimismo, los pacientes diabéticos logran controlar sus concentraciones de glucosa en sangre, lo que, a su vez, da lugar a menor requerimiento de hipoglucemiantes orales e insulina.⁷ La exitosa pérdida de peso mejora la calidad de vida, la movilidad, la función diaria y el bienestar psicológico.⁸

Está bien establecido que las modificaciones al estilo de vida, incluida la dieta y el ejercicio, son la base del tratamiento de la obesidad.⁹ Sin embargo, estas modificaciones no conducen a la pérdida de peso a largo plazo en la mayoría de los individuos obesos y éstos tienden a recuperar el peso en ausencia de estas intervenciones en forma continua.¹⁰ El hecho de que las modificaciones a los hábitos alimenticios y la realización de actividad física no hayan logrado ser una terapia curativa se debe a múltiples factores, entre ellos: la falta de acceso a alimentos saludables, la inferioridad de los alimentos recién preparados con la comida rápida o los alimentos preenvasados, la comercialización de productos no saludables, lugares poco accesibles económicamente hablando o inseguros para realizar actividad física, hábitos culturales en donde se ha incrementado la conducta sedentaria, estrés excesivo y falta de sueño.⁴

La conceptualización de la obesidad como enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo ha orillado a los científicos a centrarse cada vez más en el papel de las terapias complementarias contra la obesidad, particularmente la terapia farmacológica. El objetivo no es encontrar la pastilla milagrosa, sino encontrar un régimen farmacológico que sea seguro y efectivo y que, en combinación con dieta y ejercicio, logre la reducción significativa y sostenida del peso corporal y, por consiguiente, los beneficios de esta reducción.⁴

Fundamento fisiológico del tratamiento contra la obesidad

Las estrategias farmacológicas para la pérdida de peso incluyen tres mecanismos: 1) disminución en la ingesta de alimentos o de la absorción de nutrientes, 2) aumento en el gasto energético en reposo o relacionado con la actividad física y 3) modulación de adipocitos.^{11,12}

La reducción del apetito es el principal mecanismo de los medicamentos para lograr pérdida de peso, el núcleo arqueado en el hipotálamo es el actor principal en la regulación del apetito, éste contiene dos poblaciones de neuronas; unas coexpresan proteína r-agouti (AgRP, por sus siglas en inglés) y neuropéptido Y que aumentan la ingesta de alimentos, y el otro núcleo coexpresa proopiomelanocortina (POMC) y transcripción regulada de cocaína y anfetamina (TRCA), que inhiben la ingesta de alimentos, estos núcleos son estimulados por diversas señales periféricas que cruzan la barrera hematoencefálica para lograr el equilibrio energético (glucosa, insulina, leptina, factores derivados del intestino GLP-1 y péptido Y, grelina, entre otros).¹¹ La actividad neuronal POMC también está modulada por señalización dopaminérgica y serotoninérgica en otras regiones del cerebro.¹³

El apetito está regulado, además, por señales ambientales y emocionales, estos estímulos asociados con recompensa están conformados por el sistema mesocorticolímbico.¹⁴

Recientemente surgió interés en el aumento del gasto de energía en reposo por medio de la activación farmacológica de la grasa parda. La grasa parda expresa altas concentraciones de una proteína llamada termogenina (UCP 1, por sus siglas en inglés), que se encarga de generar calor no asociado con temblor mediante el desacoplamiento del sustrato mitocondrial para la producción de ATP, lo que se traduce en desperdicio de energía.^{15,16} El principal activador de la termogenina es el frío; sin embargo, hay factores periféricos que la activan, como las catecolaminas, hormona tiroidea, glucagón y factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21), este mecanismo también se ha asociado con pérdida de peso.^{16,17}

Todo esto es importante desde el punto de vista de los blancos farmacológicos, de tal



forma que los que bloquen los tres mecanismos mencionados tendrán mayor efecto en la pérdida de peso.

Requisitos para la aprobación del tratamiento farmacológico de la obesidad

La Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son los responsables de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos para pérdida de peso antes de que salgan al mercado.¹⁸ Para que la FDA apruebe un fármaco para pérdida de peso, éste debe cumplir con algunos criterios, como que el promedio de pérdida de peso en comparación con placebo sea de 5% durante un año, mientras que para que la EMA lo autorice debe reducir > 10% del peso corporal total; la determinación de este porcentaje es secundaria a que se ha comprobado que con la reducción de 5 y 10% del peso se disminuye el riesgo cardiovascular, enfermedades renales y osteoartritis.^{19,20} Otro requisito es que por lo menos 35% de los pacientes que reciban el fármaco tengan pérdida de 5% del peso corporal total y sea aproximadamente el doble en comparación con los pacientes que reciben placebo.⁴ Debido a la heterogeneidad de la población obesa, el medicamento para bajar de peso debe cumplir con un perfil estricto en cuestión de eficacia, seguridad y durabilidad.⁴

Historia del tratamiento farmacológico contra la obesidad

El problema que ha surgido en el desarrollo de medicamentos para la pérdida de peso no ha sido por la eficacia de éstos, sino por su seguridad.⁴ Tal es el caso de la combinación de la fenuramina con fentarmina conocido como Phen-Fen, ambos análogos de la anfetamina que a pesar de su popularidad en el decenio de 1990 tuvieron

como consecuencia hipertensión pulmonar y valvulopatías, por lo que esta combinación se retiró del mercado.²¹ Al igual que aminorex e hipertensión pulmonar crónica, fenilpropanolamina y hemorragias intracraneales y eventos vasculares cerebrales, efedrina e infartos cardiacos, hipertensión arterial, eventos vasculares cerebrales y muerte súbita, y la sibutramina que se relacionó con aumento de los eventos cardiovasculares, aunque este efecto únicamente se observó en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente; sin embargo, fue suficiente para retirarlo del mercado,^{22,23} entre otros fármacos.

Hasta el momento, la FDA ha aprobado una serie de medicamentos para el tratamiento de la obesidad que se clasifican en dos grupos: tratamiento a largo plazo y a corto plazo (≤ 3 meses).²⁴ Desde 2012 la FDA aprobó cuatro fármacos para el tratamiento de la obesidad que incluyen fentarmina/topiramato, lorcaserina, naltrexona/bupropión y liraglutida; sin embargo, de estos medicamentos la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) únicamente ha aprobado los dos últimos.²⁴ La lista de medicamentos aprobados por la FDA se describe en el **Cuadro 1**.²⁵

El principal motivo para prescribir fármacos para la reducción de peso es mejorar el apego al plan dietético con la restricción calórica necesaria, disminuyendo la sensación de privación de los pacientes. La mejoría del apego es uno de los predictores más importantes para lograr reducción de peso exitosa.²⁶ El tratamiento farmacológico disponible actualmente logra una pérdida de peso intermedia entre la obtenida con intervenciones al estilo de vida y la cirugía bariátrica; sin embargo, su accesibilidad en comparación con la cirugía hace que todos enfoquemos la atención en esta forma de tratamiento.²⁴

Cuadro 1. Medicamentos aprobados por la FDA para pérdida de peso a largo plazo

Medicamento	Dosis	Mecanismo de acción	Pérdida de peso	Efectos adversos comunes	Contraindicaciones	Duración máxima del tratamiento
Orlistat	60 a 120 mg, tres veces al día	Inhibidor de lipasa pancreática y gástrica	~2.6 kg	Flatulencia, esteatorrea, evacuación oleosa, urgencia e incontinencia fecal, dolor abdominal, insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática, síndrome de mala absorción crónica, colestasis, administración de ciclosporina, levotiroxina, warfarina o fármacos antiepilépticos. Embarazo categoría X o lactancia	12 semanas
Lorcaserina	10 mg, dos veces al día	Agonista selectivo del receptor de serotonina 5HT _{2c}	~3.3 kg	Cefalea, mareo, somnolencia, visión borrosa, náuseas, boca seca, fatiga, seca, nasofaringitis	Depresión, IMAO, ISRS, IRNS, hierba de San Juan, triptanos, bupropión, dextro-metorfano, embarazo	12 semanas
Fentermina/topiramato	Dosis inicial: 3.75/23 mg al día Dosis recomendada: 7.5/46 mg Dosis máxima: 15/92 mg al día	Fentermina: agente liberador de norepinefrina. Topiramato: modulador del receptor GABA	~8.8 kg	Boca seca, alteraciones en el sabor, parestesias, mareos, insomnio, palpitaciones, estreñimiento, disgeusia	Enfermedad cardiovascular, arritmias, hipertensión arterial no controlada, hipertiroidismo, convulsiones, glaucoma. Embarazo categoría X	2 años
Naltrexona/bupropión	8/90 mg al día Dosis máxima: 32/360 mg al día	Naltrexona: antagonista de opioides Bupropión: inhibidor de recaptura de dopamina y norepinefrina	~5 kg	Náusea, vómito, cefalea, mareo, insomnio, estreñimiento, elevación de la presión arterial	Hipertensión no controlada, convulsiones, trastornos de alimentación, administración de opioides, insuficiencia hepática, glaucoma Embarazo categoría X	24 semanas
Liraglutida	0.6-3.0 mg	Agonista del receptor GLP-1	~5.2 kg	Náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, hipoglucemia, colecistitis, pancreatitis	Antecedente de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo II Embarazo categoría X	12 meses

En el cuadro se describen los cinco medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo; se describe la dosis establecida, el mecanismo de acción, el promedio de pérdida de peso, los principales efectos adversos, las contraindicaciones y la duración máxima del tratamiento.
 GABA: ácido gammaaminobutírico; GLP-1: péptido similar a glucagón 1; IMAO: inhibidor monoaminoxidasa; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina; IRNS: inhibidor de la recaptura de norepinefrina y serotonina.
 Modificado de la referencia 25.



Medicamentos aprobados para tratamiento a largo plazo de la obesidad

Orlistat

Es el único fármaco con actividad periférica, inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción de grasa en aproximadamente 30%,¹⁷ al unirse e inhibir la lipasa producida por el páncreas y el estómago que actúa en el intestino delgado hidrolizando los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos y monoglicéridos, que son los que se absorben vía transportadores expresados en las células epiteliales intestinales.²⁶ Fue aprobado por la FDA en 1999 como terapia adjunta y ha sido el único que se ha mantenido vigente hasta la fecha para tratamiento a largo plazo.²⁷ Está disponible sin receta médica en presentación de 60 y 120 mg tres veces al día.

El estudio XENDOS, que incluyó 3305 pacientes, demostró pérdida de peso de 5.8 kg en el grupo de orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en comparación con pérdida de 3 kg en el grupo placebo en un seguimiento de cuatro años; 52.8% de los pacientes del grupo de orlistat perdieron > 5% del peso corporal total y 26.2% perdieron > 10%.²⁸ En general, en los ensayos clínicos controlados se ha observado reducción de peso promedio de entre 2.7 y 3.19 kg en comparación con placebo en uno a dos años a dosis de 60 a 120 mg tres veces al día.²⁹ Esta pérdida de peso se relaciona con mejoría en las cifras de presión arterial, resistencia a la insulina, concentraciones séricas de colesterol y a cuatro años hubo disminución del riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2 en poblaciones en riesgo, además de mejor control glucémico (descenso de 0.4% HbA1c) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.³⁰

Se han demostrado pocos efectos adversos, principalmente gastrointestinales; la esteatorrea es el efecto adverso más común, también flatulencias,

dolor abdominal y urgencia fecal.³¹ En 2010 se emitió una advertencia de la aparición de daño hepático severo en eventos aislados, además de nefrolitiasis y nefropatía por oxalato.³² Durante la administración de orlistat, se recomienda la adición de un multivitamínico diario pero separado temporalmente de la dosis de orlistat por al menos dos horas.³²

Lorcaserina

Es un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{2c} aprobado por la FDA en junio de 2012 para el tratamiento a largo plazo de la obesidad.³³ Uno de los procesos fisiológicos de la serotonina es la regulación de la saciedad posprandial mediante los receptores 5HT_{2c} del hipotálamo y posiblemente 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5HT₆, a través del sistema proopiomelanocortina (POMC).³⁴ La lorcaserina tiene particular afinidad por los receptores 5-HT_{2c}, lo que previene algunos efectos adversos, particularmente alucinaciones, asociado con el receptor 5-HT_{2A} y cardiovasculares (valvulopatía e hipertensión pulmonar) asociado con el receptor 5-HT_{2B}.³⁴ Debido a su efecto a nivel central es una sustancia controlada y la dosis recomendada por la FDA es de 10 mg dos veces al día.

En 2010 se publicó el estudio BLOOM, en el que se incluyeron 3182 pacientes con sobrepeso y obesidad y se administró lorcaserina 10 mg dos veces al día contra placebo durante 52 semanas; al año 47.5% de los pacientes que recibieron lorcaserina perdieron > 5% del peso corporal total en comparación con 20.3% que recibió placebo, esto se traduce a 5.8 ± 0.2 kg con lorcaserina y 2.2 ± 0.1 kg con placebo; el peso a dos años se mantuvo en 67.9% de los pacientes que recibieron lorcaserina contra 50.3% del grupo placebo con $p < 0.0001$.³⁵

Asimismo, en el estudio BLOSSOM, publicado un año después, se incluyeron 4008 pacientes

con sobrepeso u obesidad, los pacientes a los que se les administró lorcaserina 10 mg dos veces al día o una vez al día perdieron al menos 5% del peso corporal total (47.2 y 40.2%, respectivamente) en comparación con 25% del grupo placebo con $p < 0.001$, también se logró pérdida de peso de al menos 10% del peso corporal total en 22.6% del grupo con lorcaserina 10 mg dos veces al día y 17.4% con lorcaserina 10 mg una vez al día, en comparación con 9.7% del grupo placebo.³⁶ El estudio BLOOM-DM 2012 evaluó la eficacia y seguridad de lorcaserina para pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se demostró pérdida de peso $\geq 5\%$ de 37.5% con lorcaserina 10 mg dos veces al día y de 44.7% una vez al día en comparación con 16.1% en el grupo placebo, y la HbA1c disminuyó 0.9 ± 0.06 con lorcaserina 10 mg dos veces al día y 1.0 ± 0.09 con lorcaserina una vez al día en comparación con 0.4 ± 0.06 con placebo ($p < 0.0001$ para cada uno), el principal efecto adverso en este estudio fue hipoglucemia sintomática que requirió ajuste de hipoglucemiantes orales.³⁷

Es un medicamento bastante bien tolerado y sus efectos adversos principales incluyen cefalea, mareo, fatiga, y náuseas, la preocupación principal con este medicamento es la asociación que pudiera existir con valvulopatía por su posible efecto en los receptores 5-HT_{2b} que se encuentran en las valvas cardíacas; sin embargo, debido a la selectividad que tiene por los receptores 5HT_{2c}, en el estudio BLOSSOM no se reportó significación estadística respecto a este posible efecto adverso con ecocardiogramas de seguimiento; sin embargo, la FDA argumenta que se requieren más estudios y suspender en caso de síntomas asociados con valvulopatía.³⁵

Fentermina/topiramato liberación prolongada

Poco después de que se aprobó la lorcaserina, la FDA aprobó en 2012 la combinación fija de

liberación controlada de fentermina/topiramato (Fen/Top) como tratamiento a largo plazo de la obesidad y ha sido el medicamento con los resultados más altos en relación con pérdida de peso.³⁸ Es un medicamento controlado, y las presentaciones incluyen dosis de inicio de 3.75/23 mg, dosis de tratamiento de 7.5/46 mg-11.25/69 mg y dosis máxima de 15/92 mg.

La fentermina incrementa las concentraciones de norepinefrina en el hipotálamo, lo que mejora la señalización de la vía neuronal POMC y suprime el apetito.³⁹ El topiramato es un agonista GABA que se aprobó inicialmente para el tratamiento de la migraña y epilepsia, induce la supresión del apetito mediante la modulación de canales dependientes de voltaje (Na y Ca tipo L), incrementa la actividad de los receptores GABA-A, inhibe receptores de glutamato AMPA/kainato y la actividad de anhidrasa carbónica; además, en diversos estudios se demostró la capacidad del topiramato para inhibir los antojos compulsivos y el comportamiento adictivo.⁴⁰

Tres ensayos clínicos demostraron su eficacia en la reducción de peso. El primer estudio denominado CONQUER ($n = 2487$) encontró a la semana 56 reducción de peso de -10.2 kg con Fen/Top 15/92 mg, de -8.1 kg con Fen/Top 7.5/46 mg en comparación con -1.4 kg con placebo ($p < 0.0001$); 62% de los pacientes logró pérdida de 5% con Fen/Top 7.5/46 mg y 70% con Fen/Top 15/92 mg, mientras que sólo 21% de los pacientes del grupo placebo.⁴¹

El segundo ensayo clínico, EQUIP, demostró que a la semana 56 del estudio los pacientes con Fen/Top 3.75/23 mg disminuyeron 5.1% de peso, con Fen/Top 15/92 mg disminuyeron 10.9% y con placebo sólo 1.6%. El grupo Fen/Top 15/92 mg tuvo cambios benéficos en relación con la presión arterial, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL.⁴²



El tercer ensayo clínico, SEQUEL (n = 676), demostró que a la semana 108 Fen/Top se asoció con pérdida de peso significativa y sostenida en comparación con placebo de -9.3% con Fen/Top 7.5/46 mg, de -10.5% con Fen/Top 15/92 mg y de -1.8% con placebo. La combinación de Fen/Top mejoró las variables cardiovasculares y metabólicas y disminuyó la incidencia de diabetes mellitus en comparación con placebo.⁴³

Los principales efectos adversos incluyen boca seca, parestias, estreñimiento, insomnio, mareo y disgeusia.⁴⁰⁻⁴³ Debido a que también se observó incremento de la frecuencia cardíaca, la FDA solicitó un estudio con resultados cardiovasculares que no se ha realizado, además, en las mujeres que fueron expuestas a topiramato en el primer trimestre del embarazo hubo incremento de efectos teratogénicos (labio leporino con o sin paladar hendido), por lo que es requisito antes de iniciar el tratamiento y mensualmente una prueba de embarazo negativa.⁴⁴ En general, no se recomienda este tratamiento en pacientes con enfermedad vascular reciente o inestable, depresión o ideación suicida, está contraindicado en glaucoma e hipertiroidismo.⁴⁴

Se recomienda empezar con la dosis más baja de 3.75/23 mg y aumentar a las dos semanas a 7.5/46 mg, si la pérdida de peso a tres meses es < 3% se recomienda suspender el medicamento o subir la dosis a 11.25/69 mg durante dos semanas para posteriormente dar dosis máxima de 15/92 mg. Si la pérdida de peso es < 5% a tres meses con la dosis máxima debe suspenderse el medicamento.⁴⁴

Naltrexona/bupropión de liberación prolongada

La combinación de naltrexona/bupropión (Nal/Bup) fue aprobada por la FDA en septiembre de 2014 y en 2015 por la Agencia Europea de Medicamentos.³⁸

El bupropión es un inhibidor de la recaptura de dopamina/norepinefrina inicialmente prescrito como antidepresivo y para el cese del tabaquismo, pero también demostró efectos en relación con pérdida de peso, esto secundario a la estimulación en las neuronas POMC hipotalámicas, con lo que disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético al incrementar la termogénesis mediante la secreción de melanocortina predominantemente hormona estimulante α -melanocito (α -MSH).³⁹ La naltrexona es un antagonista del receptor de opioide, prescrito para tratar la dependencia al alcohol y para disminuir los antojos a través de la supresión de la acción de la β endorfina en las vías de recompensa dopaminérgica.⁴⁵

Cuatro ensayos clínicos demostraron su efecto en la pérdida de peso con seguimiento a 56 semanas en todos. El primer estudio, COR-I, incluyó 1742 pacientes con sobrepeso u obesidad más dislipidemia, hipertensión o ambas; se encontró un porcentaje de pérdida de peso en el grupo Nal/Bup 32/360 mg de -6.1%, en el grupo Nal/Bup 16/360 mg de -5.0%, mientras que en el grupo placebo fue de -1.3% con $p < 0.0001$.⁴⁶

El segundo ensayo, denominado COR-BDOM, incluyó 793 pacientes obesos, comparó placebo más modificación intensiva al estilo de vida contra Nal/Bup 32/360 mg más modificación intensiva al estilo de vida, los resultados demostraron mayor pérdida de peso en el grupo Nal/Bup de $11.5 \pm 0.6\%$ contra placebo $7.3 \pm 0.9\%$ con $p < 0.001$.⁴⁷

En 2013 se publicó el estudio COR-II, en el que se incluyeron 1496 pacientes con sobrepeso u obesidad y dislipidemia, hipertensión arterial o ambas; se comparó la administración de Nal/Bup 32/360 mg contra placebo, se reportó pérdida de peso mayor con la administración de Nal/Bup 32/360 mg a la semana 28 de -6.5% contra -1.9% en el grupo placebo, y a la semana

56 de -6.4% contra 1.2% en el grupo placebo; además, la combinación de Nal/Bup disminuyó varios marcadores de riesgo cardiometabólico, así como la calidad de vida relacionada con el peso y el control de la alimentación.⁴⁸

El cuarto ensayo clínico publicado, COR-D, incluyó 505 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y también demostró mayor reducción en el grupo Nal/Bup 32/360 mg de -5% contra -1.8% en el grupo placebo con $p < 0.001$, además de lograr reducción de HbA1c de -0.6% contra -0.1% en el grupo placebo; asimismo, en el grupo Nal/Bup hubo disminución de las concentraciones de triglicéridos y colesterol HDL.⁴⁹

Los principales efectos adversos asociados con la administración de Nal/Bup son náusea, cefalea, estreñimiento, mareo, vómito, boca seca e insomnio.⁴⁶⁻⁴⁹ Además, el medicamento se ha asociado con elevación transitoria de la presión arterial, por lo que se recomienda monitoreo constante de la misma; se realizó un ensayo clínico para valorar los efectos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, evento vascular cerebral no fatal e infarto de miocardio no fatal) y los resultados a la mitad del estudio revelaron un HR de 0.88 (IC 0.57-1.34), por lo que se suspendió el estudio antes de que la FDA lo completara; ante estos hallazgos Nal/Bup no pareciera incrementar los eventos cardiovasculares mayores.⁵⁰ El bupropión se ha asociado con ideación suicida, por lo que se extendió una alerta por parte de la FDA para la combinación de Nal/Bup.⁵⁰

Debido a que no es un medicamento con potencial de abuso, no es una sustancia controlada. El tratamiento es poco cómodo para los pacientes, se inicia con dosis de Nal/Bul 8/90 mg durante una semana, para luego incrementar la dosis a una tableta dos veces al día para la segunda semana, la tercera semana dos tabletas por la mañana y una por la noche y finalmente se

incrementa para llegar a la dosis de tratamiento que es 32/360 mg, es decir, dos tabletas por la mañana y dos por la noche.⁴⁴

Liraglutida

Es un agonista de larga acción del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), que inicialmente se aprobó como tratamiento de segunda línea contra la diabetes mellitus tipo 2, y en diciembre de 2014 se aprobó para tratamiento de la obesidad con al menos una comorbilidad relacionada con la misma, como hipertensión, diabetes o dislipidemia.³⁸ El GLP-1 es una incretina endógena que se secreta en las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos que estimula la liberación de insulina, inhibe la secreción de glucagón y gluconeogénesis con lo que se reducen las concentraciones séricas de glucosa.³⁸ Además, retrasa el vaciamiento gástrico e incrementa la saciedad mediante la estimulación de las neuronas POMC en el hipotálamo.³⁸

A diferencia de otros medicamentos contra la obesidad, liraglutida se administra por vía subcutánea con una pluma inyectable precargada. La dosis recomendada para el tratamiento de la obesidad es de 3 mg/día, se inicia con una dosis de 0.6 mg y se incrementa en intervalos de 0.6 mg semanalmente hasta llegar a 3 mg/día. Si la pérdida de peso es $< 4\%$ por cuatro meses se recomienda suspender el medicamento.⁴⁴

Tres estudios han demostrado la eficacia de liraglutida. El primer ensayo clínico publicado en 2012 tuvo una población de 564 de adultos no diabéticos con seguimiento de dos años, en el primer año los pacientes que recibieron liraglutida 3 mg perdieron 5.8 kg más en comparación con el grupo placebo y 3.8 kg más que el grupo con orlistat con $p < 0.0001$, a los dos años los del grupo liraglutida 2.2/3 mg perdieron 3 kg en promedio más que los del grupo de orlistat,



$p < 0.001$, mantuvieron la pérdida de 7.8 kg, disminuyeron la grasa corporal en 15.4% e incrementaron tejido magro en 2%; además, la prevalencia de prediabetes y síndrome metabólico disminuyó en 52 y 59%, respectivamente, con mejoría en las cifras de presión arterial y las concentraciones de lípidos.⁵¹

El segundo ensayo clínico publicado en 2013, denominado SCALE, incluyó 422 adultos no diabéticos que habían perdido > 5% con una dieta hipocalórica y comparó la administración de liraglutida 3 mg contra placebo con seguimiento de 56 semanas; se reportó pérdida de peso adicional de 6.2% en el grupo de liraglutida, mientras que en el placebo sólo fue de 0.2%; 81.4% de los pacientes que recibieron liraglutida mantuvieron más de 5% de la pérdida de peso en comparación con placebo (48.9%) con OR de 4.8.⁵²

El tercer ensayo clínico se publicó en 2015, con una población de 3731 adultos no diabéticos. A la semana 56, los pacientes que recibieron liraglutida 3.0 mg perdieron 8.4 ± 7.3 kg del peso corporal total en comparación con 2.8 ± 6.5 kg en el grupo placebo. El 63.2% de los pacientes del grupo de liraglutida perdieron al menos 5% y 33.1% perdió 10% del peso corporal total.⁵³

Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea y vómito leve a moderado que afectan a 40% de los pacientes que reciben el fármaco, así como diarrea o estreñimiento, hipoglucemia, cefalea, dispepsia, fatiga, mareo y dolor abdominal; los efectos adversos graves son pancreatitis, dolor precordial y bronquitis.^{44,51-53} En estudios con animales, la liraglutida causó tumores de células c tiroideas, no se sabe si este efecto pudiera observarse en humanos; sin embargo, está contraindicada en pacientes con antecedentes personales, familiares o ambos de cáncer medular de tiroides o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II.⁴⁴

Además, en 34% de los pacientes incrementa la frecuencia cardíaca hasta 10 lpm y en 5% 20 lpm en reposo, en 6% causa taquicardia en reposo > 100 lpm, por lo que debe suspenderse en caso de taquicardia sostenida.³² No deben combinarse análogos de GLP-, ni prescribirse en pacientes que reciben insulina.⁴⁴

Recomendaciones de guías internacionales

En 2006, en las guías de práctica clínica canadienses se sugiere la administración de ciertos fármacos en adultos con sobrepeso ($IMC \geq 27$ kg/m²) u obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m²) y con diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 que no logran o no mantienen una pérdida de peso clínicamente importante con dieta y ejercicio, se define pérdida significativa entre 5 y 10% del peso corporal total, porque esta pérdida se asocia con mejoría en el control glucémico, de presión arterial y de las concentraciones de lípidos.⁵⁴

La Sociedad Americana de Cardiología, en conjunto con el Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA), publicaron en 2013 las guías para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos, en donde insisten en las modificaciones al estilo de vida, incluida dieta hipocalórica y ejercicio, así como unirse a programas individuales o en grupo con personal capacitado; con estas medidas debe lograrse mantener la reducción de 3 a 5% del peso corporal total; como opinión del experto se recomienda ofrecer la opción de tratamiento farmacológico cuando el paciente es incapaz de perder peso a pesar de las intervenciones con dieta y ejercicio y tienen $IMC \geq 30$ o ≥ 27 kg/m² con al menos una comorbilidad asociada con la obesidad, que estén motivados a perder peso.¹¹

En 2014, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado (NICE, por sus siglas en inglés) publicó las guías de recomendación para la identificación, evaluación y manejo de la obesidad,

y entre sus recomendaciones en relación con el tratamiento farmacológico únicamente refiere ofrecer este tipo de ayuda cuando la dieta, el ejercicio y las modificaciones al estilo de vida hayan iniciado y no se haya logrado llegar a la meta de pérdida de peso o que los pacientes se mantengan en una meseta; asimismo, a largo plazo se recomiendan para el mantenimiento del peso y no tanto para la pérdida adicional.⁵⁵

Asimismo, las guías europeas publicadas en 2015 recomiendan la terapia farmacológica como parte de una estrategia para el manejo de la obesidad en los pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con alguna enfermedad asociada con la obesidad, evaluar la eficacia de la terapia a los tres meses y si se alcanza la meta (reducción $> 5\%$ del peso corporal total en pacientes no diabéticos y $> 3\%$ del peso corporal total en diabéticos); de otra forma debe suspenderse el tratamiento y buscar otra opción.⁵⁶

Por último, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y del Colegio Americano de Endocrinología (AACE/ACE) publicaron en 2016 las guías para el cuidado médico de pacientes con obesidad, lo recomiendan como terapia adjunta a las modificaciones al estilo de vida, aceptan que los fármacos para bajar de peso generan mayor pérdida de peso y logran un mejor mantenimiento del peso comparado con las modificaciones al estilo de vida únicamente y recomiendan ofrecer este tipo de tratamientos a personas con obesidad en quienes los beneficios superen los riesgos; no recomiendan los tratamientos a corto plazo porque no han ofrecido beneficios para la salud a largo plazo; para tomar una decisión en relación con el fármaco, como en todo, hay que individualizar al paciente.⁵⁷

CONCLUSIÓN

Los cambios en los hábitos de vida, incluidos los hábitos alimenticios y de actividad física,

son críticos en cualquier programa establecido para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Desde 1977 con la introducción del modelo del hombre como unidad biopsicosocial,⁵⁸ la medicina incluye a la salud mental y ciencias del comportamiento como aspectos fundamentales a tomar en cuenta en el tratamiento de las enfermedades crónicas; sin embargo, son ciencias que están aún en desarrollo, pero será importante considerarlas parte del manejo integral del sobrepeso y la obesidad. En la actualidad surge la disciplina de psicología de la alimentación, que intenta aportar a la medicina el conocimiento de cómo factores relacionados con la conducta, psicosociales y psiquiátricos favorecen la emergencia de enfermedades crónicas epidémicas y cómo puede incidirse en ellos como parte del tratamiento de estos padecimientos.⁵⁹

Es evidente que el tratamiento farmacológico constituye una herramienta valiosa para lograr el apego al programa de alimentación y lograr cambios en los hábitos a largo plazo. En los últimos cinco años se han desarrollado cuatro fármacos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, con los hallazgos de los ensayos clínicos realizados hasta ahora se ha mostrado la eficacia de los mismos y se han dejado de satanizar constituyendo una herramienta para poder frenar la progresión acelerada de la obesidad y las complicaciones asociadas con la misma, con sus claras indicaciones mencionadas en párrafos anteriores.

Como se ha aclarado constantemente, esta herramienta debe usarse con cautela, siempre individualizando a cada paciente para ofrecer la mejor opción terapéutica y tener en cuenta que este tipo de fármacos tienen su mayor efecto los primeros seis meses de administración, para posteriormente entrar en una meseta, por lo que si no se logra llegar a la meta de reducción de 5% del peso corporal en los primeros tres a cuatro



meses, el médico debe suspender la terapia y reevaluar el caso.

REFERENCIAS

1. Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Sobrepeso y Obesidad en el Adulto. México. Secretaría de Salud. Actualización 2012.
2. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014 [Internet]. apps.who.int. [cited 2015 Mar 1]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua
3. Johnson, N. B., Hayes, L. D., Brown, K., Hoo, E. C., Ethier, K. A., & the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC National Health Report: Leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors—United States, 2005–2013. *MMWR Supplements* 2014;63:3.27.
4. Bray G, Ryan D. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann NY Acad Sci* 2014;131:1-13.
5. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016.
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados.
7. Erlanger S, Henson E. Classification and Pharmacological Management of Obesity. *P&T* 2008;33(12):724-728.
8. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005;29:1153-1167.
9. Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2012;157:373-378.
10. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 2000;1:113-119.
11. Jensen M, Ryan D, Apovian C, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation* 2014;129:S102-S138.
12. Pickett O, Newberry C. Future Therapies in Obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45(4):705-714.
13. Suzuki K, Simpson K, Minnion J, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 2010;57(5):359-372.
14. MacDonald A, Billington C, Levine A. Alterations in food intake by opioid and dopamine signaling pathways between the ventral tegmental area and the shell of the nucleus accumbens. *Brain Res* 2004;1018(1):78-85.
15. Mietlicki-Baase E, Ortinski P, Rupprecht L, et al. The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(11):E1367-E1374.
16. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009;360(15):1518-1525.
17. Schulz TJ, Tseng Y-H. Systemic control of brown fat thermogenesis: integration of peripheral and central signals. *Ann NY Acad Sci* 2013;1302:35-41.
18. Jones B, Bloom S. The new era of drug therapy for obesity: The evidence and the expectations. *Drugs* 2005;75:935-945.
19. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):801-809.
20. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):433-439.
21. Connolly H, Crary J, McGoon M, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337(9):581-588.
22. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998;6(1):1-11.
23. James W, Catterson I, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363(10):905-917.
24. Sweeting A, Hocking S, Markovic T. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2015; doi: 10.1016/j.mce.2015.09.005.
25. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden T. Management of Obesity. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4295-4305.
26. Yeh J. Obesity and Management of weight loss. *N Engl J Med* 2016;375;12:1187-1189.
27. Hurt R, Varayil J. New pharmacological treatments for the management of obesity. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(394):1-8.
28. Togerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. In the prevention of diabetes in obese subject (XENDOS) study; a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patient. *Diabetes Care* 2004;27(1):155-161.
29. O'Meara S, Riemsmma R, Shirran L, et al. A systemic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev* 2004;5:51-68.
30. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with

- or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(4):361-371.
31. Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(3):459-471.
 32. Keith J. Pharmacotherapy in treatment of obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45: 663-672.
 33. Hanibuddin M, Humaira T. Pharmacological Management of obesity: Past, present and future. *Saudi J Obesity* 2014;2(1):3-12.
 34. Kim G, Blomain E, Waldman S. Antiobesity pharmacotherapy: New drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(1):53-66.
 35. Smith S, Weissman N, Anderson C et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *New J Med* 2010;363(3):245-256.
 36. Fidler M, Sanchez M, Raether B et al. A one year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: The BLOSSOM Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-3077.
 37. O'Neil P, Smith S, Weissman N, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM- DM study. *Obesity* 2012;20(7):1426-1436.
 38. Butsch S. Obesity medications: what does the future look like?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(5):360-366.
 39. Umashanker D, Igel L, Kumar R, et al. Current and future medical treatment of obesity. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017;27:181-190.
 40. Gadde K. Current pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials to practice. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(6):809-822.
 41. Gadde K, Allison D, Ryan D, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;16(37):1341-1352.
 42. Allison D, Gadde K, Garvey W, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 2012;20(2):330-342.
 43. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
 44. Gadde K, Raj Y. Pharmacotherapy of obesity: Clinical trials to clinical practice. *Curr Diab Rep* 2017;17(34):1-9.
 45. Bray G, Frühbeck G, Ryan D, et al. Management of obesity. *Lancet* 2016;387(10031):1974-1956.
 46. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski R, et al., COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:595-605.
 47. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/ bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* 2011;19:110-120.
 48. Apovian C, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* 2013;21:935-943.
 49. Hollander P, Gupta A, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4022-4029.
 50. Nissen S, Wolski K, Prcela L et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(10):990-1004.
 51. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 2012;36:843-854.
 52. Wadden T, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* 2013;37(11):1443-1251.
 53. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373(1):11-22.
 54. Lau D, Douketis J, Morrison K, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007;176(8):1-117.
 55. The National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification assessment and management (CG 189). NICE 2014.
 56. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015;8:402-424.
 57. AACE/ACE Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American college of endocrinology. Clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 3):1-203.
 58. Guillemin M., Barnard E. (2015) George Libman Engel: The Biopsychosocial Model and the Construction of Medical Practice. In: Collyer F. (eds) *The Palgrave Handbook of Social Theory in Health, Illness and Medicine*. Palgrave Macmillan, London.
 59. Kenneth E.F. Freedland Washington University School of Medicine. A new era for health psychology. *Health Psychology* 2017;36(1):1-4.

Al H. cuerpo Médico le informamos que
en caso de requerir de un Ácido Acetilsalicílico:

ASA100

Ácido Acetilsalicílico

Con recubrimiento entérico que
brinda protección gástrica¹

Reduce el riesgo de un
primer IAM o ACV²



Caja con 30 tabletas de 100mg
de liberación retardada³

Disponible en todas las farmacias.



1. Bogentoft, C., Carlsson, I., Ekenved, G., & Magnusson, A. (1978) Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms. European journal of clinical pharmacology, 14 (5), 351-355. 2- Eidelman, R.S., Hebert, P.R., Weisman, S.M & Hennekens, C.J. (2003) An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Archives of internal medicine, 163(17), 2006-2010. 3. Marbete Autorizado ASA100. Reg. Núm. 510M2004 SSAVI. Aviso de Publicidad Núm: 183300202C6980



Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

Chagas disease (American trypanosomiasis).

Guillermo Murillo-Godínez

Resumen

La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) es una zoonosis descrita en Brasil, en 1909, por Carlos Chagas. Afecta a cerca de 20 millones de personas distribuidas en todos los países de América y, debido a las migraciones, actualmente se considera que la enfermedad está globalizada, por lo que se ha diagnosticado, incluso, en Australia, Japón, Canadá y Francia. El agente causal es *Trypanosoma cruzi* y las vías de transmisión son: vectorial (por medio de un triatomino), congénita, oral, transfusional, por accidentes de laboratorio, por trasplantes y por lactancia. El cuadro clínico tiene tres fases: aguda, latente y crónica. La fase aguda suele no ser grave, la fase de latencia puede durar incluso 50 años y la fase crónica se caracteriza por alteraciones irreversibles, sobre todo, cardíacas y digestivas. Aún no existe un tratamiento médico satisfactorio, por lo que representa un problema de salud pública que los médicos deben tener en cuenta.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Chagas; tripanosomiasis americana; *Trypanosoma cruzi*.

Abstract

Chagas disease (American trypanosomiasis) is a zoonosis described in Brazil, in 1909, by Carlos Chagas. It affects about 20 million people distributed in all the countries of America, and due to migration, it is currently considered that the disease is globalized, so it has been diagnosed even in Australia, Japan, Canada and France. The causative agent is *Trypanosoma cruzi*, and the transmission routes are: vectorial (by means of a triatomine), congenital, oral, transfusional, by laboratory accidents, by transplants, and by lactation. The clinical picture has three phases: acute, latent and chronic. The acute phase is usually not serious, the latency phase can last up to 50 years, and the chronic phase is characterized by irreversible alterations, especially at the cardiac and digestive levels. There is still no satisfactory medical treatment. For what it represents a public health problem that doctors must take into account.

KEYWORDS: Chagas disease; American trypanosomiasis; *Trypanosoma cruzi*.

Práctica privada, Querétaro, Qro., México.

Recibido: 8 de mayo 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):959-970.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2217>

“...Hay un designio nefasto en el estudio de la tripanosomiasis. Cada trabajo, cada estudio, apunta un dedo hacia una población mal nutrida que vive en malas condiciones; apunta hacia un problema económico y social, que a los gobernantes les produce tremenda desazón pues es testimonio de incapacidad para resolver un problema tremendo. No es como el paludismo un problema de bichitos en la naturaleza, un mosquito ligado al ambiente o como lo es la esquistosomiasis, relacionada con un factor ecológico límnico casi inalterable o incorregible. Es un problema de vinchucas, que invaden y viven en habitaciones de mala factura, sucias, con habitantes ignorados, mal nutridos, pobres y envilecidos, sin esperanza ni horizonte social y que se resisten a colaborar. Hable de esta enfermedad y tendrá gobiernos en contra. Pienso que a veces más vale ocuparse de infusorios o de batracios que no despierten alarma de nadie...”

Carlos Chagas (citado en la referencia 1).

ANTECEDENTES

La enfermedad de Chagas^a, o tripanosomiasis americana, es una parasitosis (zoonosis) con presencia en varios países americanos (sin exceptuar México), y en algunos de ellos con alta prevalencia, por lo que constituye un importante problema de salud pública, y su descripción debería figurar en todos los textos de Medicina interna de nuestra región^b y los profesionales médicos de los mismos países deberían tener en cuenta su conocimiento, porque “en general, es ignorado el grave problema chagásico en México”,³ a pesar de que la tripanosomiasis americana se considera una de las seis parasitosis de importancia mundial⁴ y de que constituye la tercera parasitosis de Iberoamérica.⁵

^a Nombre sugerido por Miguel Couto.²

^b Por ejemplo, no aparece en: González CA, Sánchez ZM de J, Román LE, Elizondo AS, Garrido AE (eds.). Medicina Interna. Hospital General de México. México: Prado, 2014.

Sinonimia

Además de los nombres ya citados, a la enfermedad también se le conoce con los términos de: enfermedad de Chagas-Cruz y enfermedad de Chagas-Mazza (**Figura 1**).^c Los sinónimos de tiroiditis parasitaria^d,¹⁰ opilação (bloqueo),^{11,12} cançaco (cansancio), careotripanosis^e,¹⁰ tripanosomiasis brasileña o sudamericana, han quedado en desuso.

Historia

La infección humana se conoce en momias de hace 9000 años;² la infección chagásica se demostró en una comunidad prehistórica que habitaba en el norte de Chile hace 4000 años.¹³ Entre los cronistas de Indias que escribieron sobre los triatóminos se cuentan Francisco López de Gómara (1514) y otros.³

El médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (1879-1934) [**Figura 2**], en un caso poco frecuente en Medicina, describió el agente causal, el vector, sus reservorios animales (gato),³ su hospedador (hospedero, huésped), su cuadro anatomoclínico en humanos (más de 100 autopsias) y sus características epidemiológicas.

^c Por Salvador Mazza (1886-1946), quien en 1926 realizó los primeros diagnósticos de tripanosomiasis americana en Argentina^{6,7} Cf. en el Uruguay, el primer caso lo describió Rodolfo Tállice, en 1939;⁸ en Nicaragua el primer caso se describió en 1949; Segovia, en El Salvador, en 1914; Tejera, en Venezuela, en 1919.³

^d Chagas informó que en los pacientes se manifestaba, entre otros signos, un edema parecido al mixedema del bocio hipotiroideo y que, además, las regiones endémicas de bocio también lo eran de la tripanosomiasis; por lo anterior, uno de los sinónimos del padecimiento era el de tiroiditis parasitaria.

^e Carioca (en idioma tupí, Kari-oca, equivalente en portugués a casa do branco y en español a casa del blanco) era la denominación de los indígenas de la zona para una construcción emplazada en donde hoy se encuentra el barrio Flamingo, en la zona sur de la ciudad de Río de Janeiro; la palabra se implementó como gentilicio para las personas nacidas en Río de Janeiro; impropriamente se usa con el sentido más general de brasileño.⁹



Figura 1. Salvador Mazza.



Figura 2. Carlos Chagas.

En cuanto al agente causal, Chagas comprobó que se trataba de una especie nueva que denominó *Schizotrypanum cruzi* (después llamado *Tripanosoma* –del griego *tripanon*, trépano y *soma*, cuerpo¹⁴– *cruzi*); el apellido, en reconocimiento a su maestro Oswaldo Gonçalves Cruz (1872-1917) [Figura 3]^f.

Por lo que respecta al vector, Chagas (ayudado por el ingeniero Cantarino Mota y el médico Belisario Perina) averiguó los pormenores de un insecto hematófago (de la familia *Reduviidae*, principalmente de los géneros *Triatoma* (Brumpt, 1912,¹⁰ *Rhodnius* y *Pastrongylus*¹⁵), muy común en la región, donde laboraba (São Gonçalo das Tabocas, denominado Lassance, Minas Gerais, desde febrero de 1908),³ conocido en Brasil como barbeiro (barbero, por el hábito de picar el rostro de sus víctimas mientras duermen), bicho de los muros,¹⁶ o chinche besucona (besadora), porque las lesiones suelen localizarse alrededor de la boca.¹⁷⁻¹⁹ Por su forma, se le llama chinche: picuda, hocicona, de trompa cónica^{2,15} y por su localización geográfica, chinche americana.²⁰ Chagas lo llamó *Conorhinus sanguisuga*, después fue renombrado *Panstrongylus megistus*. En México, los indígenas conocían al vector con los nombres de pik o talaje;⁴ en Colombia se les llama pitos;²¹⁻²³ en El Salvador, chinchas;^{24,18,19} vinchuca⁸ en Ecuador, Bolivia, Chile y Argentina; chipo en Venezuela; bananón o chirimacha en Perú; chichá en Paraguay.²³ Se han identificado 130 especies de triatomas en el mundo y 34 en México (Figura 4).^{3,4}

Aunque la forma tradicional de adquisición de la enfermedad es la descrita por Chagas (forma vectorial), se está observando aumento marcado

^f Director del Instituto Seroterápico de Manguinhos, hoy Instituto Oswaldo Cruz.²

⁸ Del quechua³ *wikchukuy* (“arrojarse”) (Cf. Lenz R. Diccionario etimológico de las voces chilenas derivadas de lenguas indígenas americanas. Cervantes, Santiago de Chile, 1910).



Figura 3. Oswaldo Cruz.

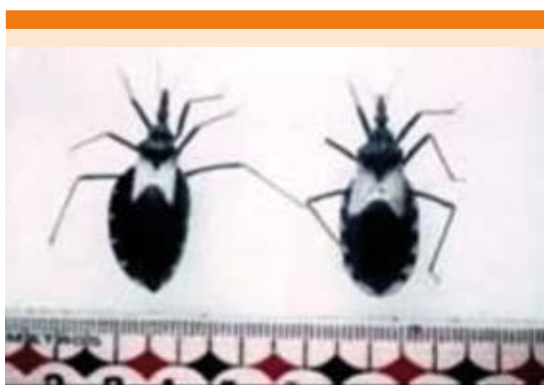


Figura 4. *Triatoma pallidipennis*, hembra a la izquierda y macho a la derecha, recolectados en el estado de Morelos, México.

de la trasmisión de la enfermedad por vía oral, asociada con el consumo de bebidas preparadas a base de frutas u otros vegetales contaminados

con las heces de triatomos o secreciones de mamíferos infectados.²⁵ También, aunque en menor proporción, se ha documentado la vía de trasmisión congénita (vertical): transplacentaria o en el canal del parto,^{2,26} transfusional (segunda en importancia),² por accidentes de laboratorio, por trasplantes y por lactancia.^{2,5,27} En 1996, Guzmán-Bracho y su grupo describieron el primer caso en México de transmisión congénita, en Sahuayo, Michoacán.²⁸ Una estimación razonable del número de niños nacidos en Estados Unidos al año con enfermedad de Chagas congénita se sitúa en torno a 63,000.²⁹

El reservorio natural lo constituyen los armadillos, marsupiales (*Didelphis* sp o tlacuaches), roedores, murciélagos y primates silvestres, además de ciertos animales domésticos, como perros, gatos, incluso ratas (*Rattus rattus*) y cobayos.³⁰ El parásito se ha aislado de más de 150 especies de mamíferos domésticos y salvajes.^{29,31}

En relación con el hospedador, en abril de 1909 Chagas encontró *T. cruzi* en la sangre de una niña febril de dos años llamada Rita^h,³² (citada como Berenice Soares de Mouraⁱ por el propio Chagas) **Figura 5.**³³

La publicación de Chagas apareció en 1909, en un artículo bilingüe (portugués-alemán), titulado: Nova tripanozomíaze humana.^j³⁴

Los primeros casos en México fueron reportados en 1940 por Luis Mazzotti, en dos pacientes de

^h Esta afirmación, de que la niña sería Rita y no Berenice, fue presentada por Carlos Chagas Filho en la biografía de su padre ("Mi padre"), en la pág. 83 (comunicación personal, Simone Petraglia Kropf, simonek@coc.fiocruz.br, simone.kropf@fiocruz.br, 02-03-2018).

ⁱ Murió a los 73 años de otras causas distintas a la enfermedad de Chagas.³

^j Ueber eine neue trypanosomiasis des menschen (en alemán).



Figura 5. Rita (Berenice).

Tejomulco, Oaxaca^{k,3,35} en 1949, Palomo-Erosa describió dos casos en Yucatán; en 1959, Palencia y Montañón publicaron un caso en Sonora;³ los primeros casos en Jalisco (en Chimaltitán y Santa María de los Ángeles) y Zacatecas (en Tepechtlán y Jalpa) se reportaron en 1967.^{36,37} El primer caso de cardiopatía chagásica (miocardiopatía dilatada) fue identificado por Margarita Perrín, en 1950, en el Instituto Nacional de Cardiología.³⁸ “Después, durante muchos años (en 1978, año en que aparece la publicación de cinco casos de enfermedad de Chagas, por Marcuschamer y colaboradores), el Instituto

^k Carlos C Hoffman, en 1938, dio a conocer el caso de un veracruzano, pero fue desmentido por Mazzotti;³ otros dicen que los casos de Mazzotti eran de Real del Carmen, Oaxaca, y que fueron encontrados desde 1936, aunque la comunicación a la Academia de Medicina se publicó en 1940.⁴

Nacional de Cardiología negó terminantemente la existencia de la miocardiopatía chagásica en México, impidiendo de esa manera mejorar el conocimiento de la enfermedad y el conocimiento y difusión entre los cardiólogos mexicanos que, al igual que sus maestros, negaron la existencia de la enfermedad”.³

Epidemiología

En México, hasta 1982, se habían reportado 148 casos.³⁹ Se han encontrado transmisores infectados desde la costa hasta 1800 metros sobre el nivel del mar^l. En zonas rurales de Guerrero y Oaxaca se han encontrado índices de incluso 45% de infección.⁴⁰ Además de Guerrero,⁴¹ también se han reportado casos en Chiapas⁴² y Colima.⁴³ Específicamente en Chiapas, sobre todo en la parte sur, la Selva Lacandona y Marqués de Comillas, los Llanos de Apan, la región de Mezquital y partes de la Huasteca en Hidalgo, Veracruz, Baja California, Zacatipán, en San Luis Potosí, Yucatán, Michoacán y Morelos.³⁰ Las encuestas serológicas en bancos de sangre muestran una seroprevalencia variable, desde 0.3% (Ciudad de México) hasta 17.5% (Puebla).²⁶ En la Encuesta Seroepidemiológica Nacional, realizada en 1988-1989, en población abierta, la seroprevalencia encontrada fue de 1.6% (equivalente, entonces, a 1,472,000 mexicanos infectados), que para 2007 eran ya 1,700,000.⁴ La notificación obligatoria de casos de tripanosomiasis en México, en 2006, reportó 400 casos, con incremento progresivo desde 1990.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba en 1991 que la enfermedad de Chagas afectaba entre 16 y 18 millones de personas,⁴⁴ recientemente se calcularon alrededor de 20 millones,¹⁸ distribuidas por toda América, desde el sur de Estados Unidos (300,000 a 500,000

^l Se ha encontrado *T. barbiieri* infectado en Libres, Puebla, situada a 2400 metros sobre el nivel del mar.³

afectados ahí),⁴⁵ hasta Argentina, localizadas mayormente en áreas pobres; incluso, se calcula que en España hay 80,000 enfermos procedentes de América.⁴⁶ De acuerdo con los cálculos del Comité de Expertos en enfermedad de Chagas de la Organización Panamericana de la Salud, hay alrededor de 35 a 100 millones de personas expuestas a la infección por vivir en zonas endémicas del padecimiento o lugares donde existen todos los factores ecológicos para que exista la enfermedad.^{44,47} Se calcula incidencia de 200,000 nuevos casos por año. Los triatomíneos pueden encontrarse desde el paralelo 45° de latitud sur hasta el paralelo 40° de latitud norte^m; sin embargo, las importantes migraciones humanas hacia otros continentes hacen que actualmente se considere que la enfermedad está globalizada; debido a la naturaleza crónica de la infección y a los flujos migratorios la enfermedad de Chagas también se ha diagnosticado en, Australia, Japón,⁴⁶ Canadá y Francia.² La OMS calculó que entre 1985 y 1987 se perdieron 2,740,000 años productivos, lo que equivale de 7190 a 250,000 millones de dólares estadounidenses^{2,26,31} o, según otras cifras, 752,000 días de trabajo, correspondientes a 1,208.5 millones de dólares estadounidenses.² Se producen aproximadamente 45,000 a 50,000 muertes anuales por la enfermedad^{5,22} y hay 5 millones de individuos clínicamente enfermos.⁵

Agente causal

Trypanosoma cruzi es un parásito flagelado perteneciente a la familia de los tripanosomatídeos, incluida en el orden de los cinetoplástidos de la clase Zoomastigina. Epimastigote es la forma replicativa, no infectiva para el humano o mamífero y se encuentra en el vector invertebrado. Amastigote es la forma replicativa intracelular que se reproduce en el huésped mamífero. Tripomastigote metacíclico es una forma no replicativa, pero infectiva para el humano u

otros mamíferos. Tripomastigote sanguíneo es resultado de la diferenciación del amastigote.²⁶

Cuadro clínico

La enfermedad se caracteriza por tres fases: aguda, indeterminada o latente y crónica. El periodo de incubación es de 7 a 14 días.²²

En la fase aguda puede haber una reacción local en el sitio de entrada del parásito (chagoma de inoculación o lipochagoma)² y puede sobrevenir el signo de Romañaⁿ, de Romaña-Mazza o de Mazza-Benítez^o; lo anterior se acompaña de síndrome febril (fiebre, astenia, adinamia), adenopatías (cervicales, axilares, inguinales), hepatoesplenomegalia, exantema, anemia, dolor óseo y muscular, y puede haber meningoencefalitis y miocarditis (con insuficiencia cardíaca). Esta fase puede durar seis a ocho semanas.²²

La fase indeterminada, asintomática²⁷ o latente inicia 8 a 10 semanas después de la infección y puede cursar durante 10 a 50 años;^{2,17,44} 60 a 70% de los pacientes pueden permanecer en esta fase.²²

La fase crónica es el resultado de la afección de nervios craneales y periféricos, con destrucción de las células nerviosas ganglionares y otras anomalías: del corazón (arritmias, insuficiencia cardíaca, aneurismas ventriculares), del esófago y del colon, que dan lugar a megaesófago (disfagia, odinofagia, tos por regurgitación),³¹ megacolon (dolor abdominal y estreñimiento, con predisposición a la formación de fecalomas)⁴⁵ y otras afecciones digestivas (gastroparesia, hipoclorhidria, enteropatía del intestino delgado e hipertrofia de glándulas sa-

ⁿ Edema palpebral (periorbital) unilateral, conjuntivitis no purulenta con dacrioadenitis y linfadenopatía preauricular (por Cecilio Romaña).^{2,10}

^o Descrito en 1936 por C. Benítez.¹⁰

^m Otros dicen que del paralelo 46° sur al 42° norte.²



linales), dilatación de uréter, vejiga y vesícula.² Puede haber tromboembolismos (en el pulmón, el riñón, el cerebro y el bazo).^{44,48-50} Los parásitos también pueden invadir el hígado y la médula ósea.¹⁹ Hay mayor incidencia de cáncer esofago-gástrico; entre las manifestaciones neurológicas puede haber cambios cognitivos, convulsiones, hemiparesia y afasia.²

Otros autores hablan de dos fases: aguda (asintomática, moderada, grave) y crónica (indefinida, cardíaca, digestiva, mixta: cardíaca y digestiva) y de dos formas: congénita (aborto, prematuridad, lesiones orgánicas en el feto) y en individuos inmunosuprimidos (parasitemia evidente, lesiones en el sistema nervioso central –meningoencefalitis– o neuroanatómica, miocarditis difusa).²

En muchos pacientes con VIH/SIDA o con terapia inmunosupresora sobrevienen abscesos cerebrales por *T. cruzi*, que no se producen en los pacientes inmunocompetentes con enfermedad de Chagas crónica.^{2,29}

La causa principal (55-65% de los casos) de muerte en la cardiopatía de Chagas es la muerte súbita;² la insuficiencia cardíaca congestiva y la apoplejía son otras causas más comunes.^{45,50}

Diagnóstico paraclínico

El parásito puede encontrarse en sangre, líquido cefalorraquídeo y tejidos (con tinción de Giemsa^p) o efectuarse cultivo en medios especializados como NNN o LIT.²⁷ La búsqueda del parásito puede realizarse también en la capa leucocitaria y en el sedimento resultante de la centrifugación del suero sanguíneo (método de Strout).⁵¹ Pueden detectarse anticuerpos (IgG e IgM) por hemaglutinación o inmunofluorescencia indirectas, aglutinación directa,⁵² o por

enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{31,44} Puede hacerse la reacción intradérmica de Montenegro con leishmanina⁵³ o la reacción de fijación del complemento (método de Bordet y Genjou), introducida por Guerreiro y Machado en 1913.^{2,3,51} También se puede utilizar el xenodiagnóstico³ y la biopsia.²

Tratamiento

Se han ensayado múltiples fármacos en el tratamiento de esta enfermedad;⁵⁴ sin embargo, “donde no hay avance es en el tratamiento antiparasitario”:⁴

Los únicos fármacos que por razones éticas y de eficacia se prescriben son: nifurtimox [NF] (Lampit[®]) y benznidazol [BNZ] (Ragonil[®], Rochagan[®], Radanil[®]).^{49,55}

El nifurtimox fue prescrito por primera vez en México, en 1972, por Zavala-Velázquez.³ Es un nitrofurano que actuaría por la producción de radicales libres y metabolitos electrofílicos, lo que provoca inhibición del desarrollo intracelular del parásito.^{26,54} Benznidazol es un nitroimidazol que actuaría sobre la cadena respiratoria. En el adulto, el nifurtimox se prescribe a dosis de 5-7 mg/kg/día, incrementando 2 mg cada dos semanas hasta 16 mg/kg, durante 60-120 días.^{17,26} Benznidazol se prescribe a dosis de 5 mg/kg/día, durante 30-60 días.^{17,26} El nifurtimox y benznidazol son medicamentos que pueden ocasionar: alteraciones neurológicas, como desorientación, parestesias, insomnio, convulsiones, polineuritis, mareos, cefalea, alteraciones digestivas, como náuseas, vómito, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal; astenia, dermatitis, artralgias, granulocitopenia y trombocitopenia.^{22,46} Estos efectos secundarios pueden aparecer, incluso,

^q Guerreiro C, Machado A. Da reação de Bordet Gengou na moléstia de Chagas como elemento diagnóstico. *Brasil Med* 1913;27:225-226.

^p Por Gustav Giemsa.²

en 70% de los casos cuando el tratamiento se administra por periodos prolongados,²⁶ lo que algunas veces obliga a suspender el tratamiento.⁴⁶ El benznidazol carece de actividad anti-amastigote.³

La prescripción de nifurtimox y benznidazol en pacientes chagásicos está contraindicada en mujeres en periodo de lactancia, pacientes con alcoholismo y en personas con hepatopatías, nefropatías, hemopatías y trastornos neurológicos graves.^{22,55} Durante el embarazo no pueden prescribirse los fármacos parasiticidas por ser tóxicos y teratogénicos.⁷ La tasa de curación es de menos de 60% en la etapa crónica⁴⁹ y alrededor de 70% en la etapa aguda.⁴⁵ Se ha demostrado acción efectiva *in vitro* con etanidazol.²

Metabolismo de las purinas: *T. cruzi* no es capaz de sintetizar purinas *de novo* como lo hace el hombre; por ello, el alopurinol inhibe el desarrollo de *T. cruzi* sin afectar mayormente al huésped humano. En la fase crónica, un grupo de investigadores que prescribieron alopurinol a dosis de 600-900 mg/día, durante 60 días, lograron eliminar la parasitemia en 63-88%.⁵⁶ Sin embargo, se ha abandonado su prescripción en algunos países de Latinoamérica por la reaparición de la parasitemia al término del tratamiento y porque se advirtieron variaciones de su efectividad.²⁶

Síntesis de ergosterol: *T. cruzi* tiene ergosterol y los antimicóticos evitan su síntesis y no afectan al huésped humano que tiene colesterol; itraconazol y ketoconazol inhiben el citocromo P450 dependiente de la lenosterol 14 demetilasa, con lo que disminuye la síntesis de ergosterol; si bien los mamíferos también tienen esa enzima, es mucho menos sensible a los fármacos que la de los hongos o de *T. cruzi*. Además de los compuestos mencionados, en la enfermedad de Chagas se han ensayado los siguientes: miconazol, econazol, fluconazol, posaconazol,

ravuconazol. Posaconazol y ravuconazol son los fármacos que tienen mayores expectativas en la terapia en el futuro.⁵⁵ El posaconazol (Noxafil®) debe administrarse a dosis de 400 mg c/12 horas durante 90 días.⁴⁹

En estudios comparativos de itraconazol y alopurinol se han obtenido curaciones parasitológicas de sólo 53 y 44%, respectivamente.⁵⁷

De segunda línea podría prescribirse amfotericina B, pero también es muy tóxica; está en investigación el interferón γ ,²⁷ así como la fenotiazina, inhibidores de oxidoescualeno ciclasa y escualeno sintetasa, e inhibidores de topoisomerasas de ADN clases I y II.² También se han prescrito arsenicales pentavalentes, principalmente el melarsoprol, pero son más efectivos en la forma africana que en la forma americana de la enfermedad, además de que son altamente tóxicos.⁵⁸

Otros enfoques están en estudio: inhibidores de la síntesis de tripanotona, de proteasas cisteína, de fosfolípidos, de la sintetasa de farnesilpírofosfato, de las metilcarboxipeptidasas.^{2,55}

Productos naturales: actúan por bloqueo de la cadena respiratoria (alcaloides obtenidos del boldo, naftoquinonas extraídas de *Calceolaria sessilis*); si bien actúan sobre las formas epimastigotas (de cultivo), su efecto en las formas amastigotas es menor. Los triterpenos de *Arrabidaea triplenervia* y sus derivados, así como diterpenos, la komariviquinona y terpenoides aislados de *Pinus oocarpa* tienen acción sobre formas epimastigotas y tripomastigotas. También, dermaseptinas obtenidas de ranas del género *Phyllomedusa*.² Ninguno se ha usado en estudios clínicos. Un solo fármaco natural se ha utilizado sobre la cisteinproteasa, inhibiendo la síntesis de cruzipaina, este producto es una proteína extraída de semillas de *Bahuvia balviniodes*; no se han efectuado investigaciones clínicas con este fármaco.⁵⁵

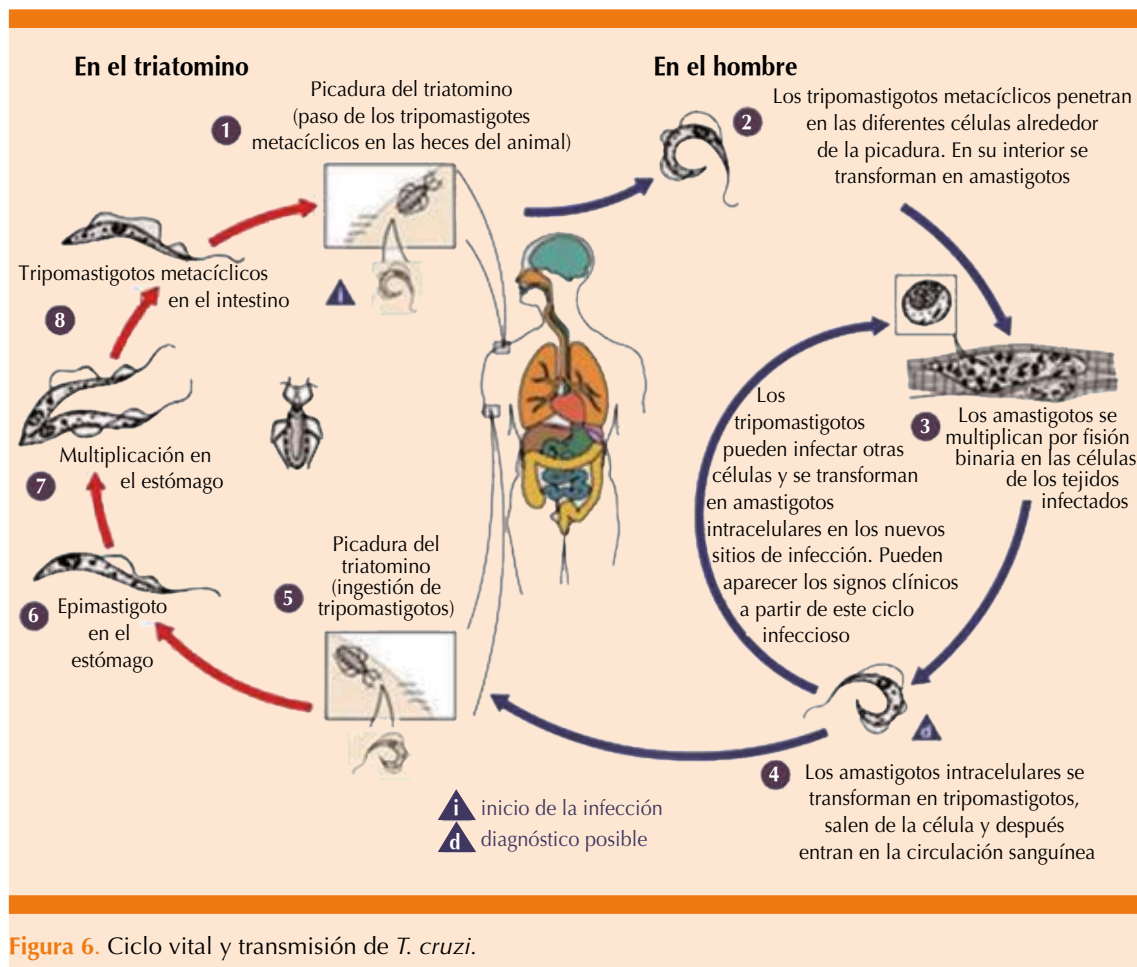


Figura 6. Ciclo vital y transmisión de *T. cruzi*.

Aparte de la posible administración de nifurtimox o benznidazol, el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda y crónica es sintomático. En los pacientes con enfermedad de Chagas crónica con síntomas cardiacos, el tratamiento debe ir encaminado a controlar los síntomas con los anticoagulantes y fármacos cardiotropos prescritos en los pacientes con miocardiopatía de otra causa. Los marcapasos son útiles en los pacientes con arritmias de mal pronóstico. La utilidad de los cardioversores-desfibriladores implantables en los pacientes con cardiopatía de Chagas no se ha determinado. El trasplante cardiaco es una alternativa en los pacientes con cardiopatía de Chagas terminal. El megaesófago de la enferme-

dad de Chagas debe tratarse de la misma forma que la acalasia idiopática. El megacolon de la enfermedad de Chagas en su fase inicial puede tratarse con dietas ricas en fibra y en ocasiones con laxantes o enemas.²⁹

Profilaxis

La prevención de la enfermedad tiene como base la mejoría de las condiciones socioeconómicas y educativas de la población en riesgo.¹⁹ "La aplicación del insecticida [diclorodifeniltricloroetano] DDT entre 1956 y 1999 en México permitió la desaparición de los vectores; sin embargo, este insecticida dejó de aplicarse en muchos países

del tercer mundo, como México^r debido a las continuas exageraciones que se propalaron, particularmente acerca de su toxicidad y a las presiones internacionales para que no se aplicara^s para favorecer a otros productos, supuestamente menos tóxicos pero mucho más caros y, al parecer, menos efectivos, por lo que los países pobres sólo pueden utilizarlos de forma selectiva, lo que ha ocasionado un nuevo incremento del problema de transmisión vectorial^{3,19}. En países con escasez de donadores en los bancos de sangre se ha utilizado violeta de genciana como parasitocida de la sangre infectada. En cuanto a posibles vacunas, en modelos murinos se han utilizado proteínas purificadas del parásito, ADN y epimastigotes de *Trypanosoma rangeli*, un parásito no patógeno que comparte antígenos con *T. cruzi*.²

Epílogo

Señores:

Estamos aquí reunidos en esta gran ciudad, orgullo de América, para celebrar el descubrimiento de una grave epidemia: genial hallazgo, realizado por un glorioso americano.

Nada más natural que nuestro primer gesto sea llegarnos hasta su tumba y decirle al maestro: levantaos y venid con nosotros que aún necesitamos de vuestro espíritu para completar la obra, que precisamos de vuestro corazón para elevarla, de vuestra sonrisa indulgente para humanizar nuestro trabajo, y de vuestra cultivada elocuencia para darle el énfasis que necesita. Venid que celebraremos juntos el esfuerzo y las luchas de vuestro descubrimiento, apenas acrecentado por una pequeña labor nuestra.

^r Cf. Celis SA, Nava GJ. La patología de la pobreza. Rev Med Hosp Gen (Mex) 1970 jun;33(6):371-386.

^s La polémica sobre la toxicidad del DDT puede verse en los escritos de: G Edwards (Mosquitos, DDT and human health. 21st Century. Sci Technol 2002;15:16-55) y de R Carlson (The silent spring. New York: Mifflin, 1958).³

Cecilio Romaña, ante la tumba de Carlos Chagas (5-7-1959) [citado en la referencia 3).

REFERENCIAS

1. Reyes LPA. La vida y obra de Carlos Chagas a cien años de la descripción de la enfermedad de Chagas-Mazza. Arch Cardiol Mex 2009;79(4):237-239.
2. Deras LM. Enfermedad de Chagas, en: Ruesga ZEA, Saturno CG. Cardiología. El Manual Moderno, México, 2011:1357-1369.
3. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B. Apuntes para la historia de la enfermedad de Chagas en México. Bol Med Hosp Infant Mex 2008 ene.-feb.;65:57-79.
4. Reyes PA. Cardiopatía chagásica crónica, en: Vargas BJ (edit.). Tratado de Cardiología. Sociedad Mexicana de Cardiología-Intersistemas, México, 2007:415-418.
5. Mitelman J, Gimenez L. Enfermedad cardiaca chagásica, en: González CA. Insuficiencia cardiaca. Sociedad Interamericana de Insuficiencia Cardiaca-Ediciones Médicas Actualizadas, México, 2005:275-278.
6. Homenaje a Salvador Mazza. Infoban 01-06-2006 (http://www.infoban.com.ar/despachos.asp?cod_des=3764) (consultado el 07-05-2018)
7. Mitelman JE, Giménez LJ, Corvalán OD, Lifschitz A, Mosca W, Rodríguez PH y Cols. Enfermedad de Chagas-Mazza en las grandes ciudades. Inramed (http://www.inramed.net/sitios/libro_chagas/) (consultado el 07-05-2018).
8. Soiza LA. La enfermedad de Chagas en el Uruguay: el primer hallazgo por Rodolfo Tállice. Salud Mil 2013;32(1):56-64.
9. Real Academia Española-Asociación de Academias de la Lengua Española. Diccionario Panhispánico de Dudas. Santillana Ediciones Generales, Bogotá, 2005:122 (ítem: carioca).
10. Garnier M, Delamare V, Delamare Jean, Delamare Jacques. Diccionario de los términos técnicos en medicina. Ediciones Norma, Madrid, 1981:308 (ítem: enfermedad – de Chagas).
11. Domarus AV, Farreras VP, Mazzei ES. Enfermedades infecciosas. Tripanosomiasis. Enfermedad de Chagas, en: Medicina Interna. Compendio práctico de Patología Médica. Manuel Marín y Cía., Editores, Barcelona, 1956:1197.
12. Strümpell AV, Seyfarth C. Tripanosis del hombre. Enfermedad de Chagas, en: Tratado de Patología y Terapéutica especiales de las enfermedades internas para estudiantes y médicos. Francisco Seix-Editor, Barcelona, 1935;1:258.
13. Solari A. Past and present of Chagas disease in northern Chile. Chungara (Arica). Rev Antropol Chil 2011;43(2):315-322.
14. Segatore L, Poli G. Diccionario Médico. Editorial Teide, Barcelona, 1975:1184.
15. Heymann DL (edit.) El control de las enfermedades transmisibles. Organización Panamericana de la Salud, Washington, 2005:666-670 (Publicación Científica y Técnica, No. 613).



16. Le Chevalier de la S M. (dir.). Nuevo Diccionario Médico Larousse. Editorial Larousse, París-Buenos Aires, 1956;II:1080.
17. De la Garza CO, Llaca DJM. *Trypanosoma cruzi*, en: Rodríguez PEG. Parasitología médica. El Manual Moderno, México, 2013:153-162.
18. Schwartz DA. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), en: Rubin R, Strayer DS. Rubin. Patología. Fundamentos clínicopatológicos en medicina. Lippincott Williams & Wilkins, Barcelona, 2012:413-415.
19. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Protozoos sanguíneos y tisulares. *Trypanosoma cruzi*, en: Microbiología Médica. Elsevier España, SL, Barcelona, 2014:775-776.
20. Porter RS (dir. en jefe). Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), en: El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Edit. Médica Panamericana, Madrid, 2014:1201-1202.
21. Corredor A, Matiz H, Álvarez C. Tripanosomiasis americana, en: Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P. Tratado de Medicina Interna. Edit. Médica Celsus, Colombia, 2005;2:1484.
22. Murgueitio CR. Parasitosis extraintestinales. Enfermedad de Chagas. En: Pinilla RAE, Murgueitio CR, Calderón VCM, Mesa UA, Villalobos GW, Espinosa TF y col. Compendio de Terapéutica. Evidencia actual. Asociación Colombiana de Medicina Interna-Edit. Médica Celsus, Colombia, 2017:769-770.
23. Noya CME, Moya GNL. Enfermedades causadas por gérmenes no existentes en Cuba. Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), en: Roca Goderich. Temas de Medicina Interna. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 2017;III:583.
24. McAdam AJ, Milner DA, Sharpe AH. Enfermedades infecciosas. Enfermedad de Chagas, en: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Elsevier España, S.L.U., Barcelona, 2015:395.
25. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Enfermedad de Chagas de transmisión oral. Medicina Clínica 2017 feb. 9;148 (3):125-131.
26. Zavala CJ. Enfermedad de Chagas y otras tripanosomiasis, en: Becerril MA. Parasitología médica. McGraw-Hill/Interamericana Editores, México, 2014:95-109.
27. Joshi PP. Tripanosomiasis. American trypanosomiasis or Chagas disease, en: Munjal YP. Textbook of Medicine. The Association of Physicians of India-Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, 2012;2:1196.
28. Guzmán-Bracho C, Lahuerta S, Velasco-Castrejón O. Chagas disease. First congenital case report in Mexico. Arch Med Res 1998;29(2):195-196.
29. Kirchhoff LV. Enfermedad de Chagas, en: Goldman L, Schaffer AI (eds.). Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. Elsevier, Barcelona, 2016:2116-2120.
30. Carrada-Bravo T. *Trypanosoma cruzi*: Historia natural y diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Rev Latinoamer Patol Clin 2004;51(4):205-219.
31. Kirchhoff LV. *Trypanosoma* Species (American Trypanosomiasis, Chagas' Disease): Biology of Trypanosomes. Chagas's Disease, en: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of Infectious diseases. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015:3108-3115.
32. Cf. Petraglia KS. Carlos Chagas y la ciencia en Brasil: entre el laboratorio y el debate público. Rev Biomed 2009;20(3):246-263.
33. De Haro AI. Algunos hechos históricos relacionados con la enfermedad de Chagas. Rev Mex Patol Clin 2003;50(2):109-112.
34. Chagas C. Nova tripanozomíaze humana. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 1909;1[2]:159-218 ([http://www.scielo.br/pdf/mioc/v1n2/tomo01\(f2\)_159-218.pdf](http://www.scielo.br/pdf/mioc/v1n2/tomo01(f2)_159-218.pdf)) (consultado el 02-05-2018).
35. Mazzotti L. Dos casos de enfermedad de Chagas en el estado de Oaxaca. Gac Med Mex 1940;70:417-420.
36. Cuartero LM, Ponce D, Recco R. Cinco casos nuevos de enfermedad de Chagas en Zacatecas y Jalisco, en la República Mexicana. Rev Invest Salud Publica 1967;27:29-36.
37. García de A GJE, Salcedo RAL, Márquez AJM, Gómez RHA. Notas sobre las primeras detecciones de la Enfermedad de Chagas en el estado de Jalisco, México. Cir Ciruj 1996 jul.-ago.;64(4):114-117.
38. Perrín M. La cardiopatía chagásica. Arch Inst Cardiol Mex 1950;20:31-49.
39. Zapote MF. Enfermedad de Chagas, en: Uribe M. Tratado de Medicina Interna. Médica Panamericana, México, 1988;II:1789.
40. Kumate J, Santos JI. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Enfermedad de Chagas, en: Rivero SO (edit. en jefe). Tratado de Medicina Interna. El Manual Moderno, México, 1993;I:205.
41. Becerril-Flores MA, Valle-De La Cruz A. Descripción de la enfermedad de Chagas en el Valle de Iguala Guerrero, México. Gac Med Mex 2003;139(6):539-544.
42. Cordero PLJ, Zárate CR, Ramos CMA, Cordero CJ. Miocardiopatía dilatada chagásica en el estado de Chiapas, México. Rev Mex Cardiol 2002;13(4):153-157.
43. Newton SOA, Espinoza GF, Melnikov V, Delgado EI, Rojas LF, Dumonteil E, y Cols. Seroprevalencia y factores de riesgo a *T. cruzi* en Colima, México. Gac Med Méx 2017;153(2):179-184.
44. Kumate J, Gutiérrez G. Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), en: Infectología clínica. Méndez Editores, México, 2013:745-750.
45. Kirchhoff LV, Rassi A. Enfermedad de Chagas y tripanosomiasis. Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana). En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL,

- Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2016:1394-1396.
46. Pinazo DMJ, Torrico F, Gascón BJ. Tripanosomiasis. Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, en: Rozman C. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Elsevier España S.L.U., Barcelona, 2016:2255-2256.
 47. Tay J. Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), en: Tay J, Gutiérrez QM, Bustos AW. Enfermedades parasitarias, en: Martín-Abreu L. (edit.). Introducción a la Medicina Interna. Edit. Méndez Cervantes, México, 1989;13:23.
 48. Herrera RN, Berman SG, Luciardí HL. Evidencia de un estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica. Arch Cardiol Mex 2004;74(4):259-261.
 49. Rodríguez GJL (dir. gral.). Medicina Interna. Madrid: Marban Libros-Grupo Científico DTM, 2015: *passim*.
 50. Román GC. Parasitic Infections. Protozoan infections of the nervous system. Trypanosomiasis. American Trypanosomiasis, en: Louis ED, Mayer SA, Rowland RP. Merritt's Neurology. Wolters Kluwer, USA, 2015:538.
 51. Pinto DJC, Tavares W, Tomaz do N EL. Enfermedad de Chagas, en: Tavares W, Carneiro MLA. Diagnóstico y Tratamiento en Infectología y Parasitología. El Manual Moderno, México, 2009:241-251.
 52. Alvarez Y, Lares M, Viettri M, Aguilar CM, Herrera L, Ferrer E. Estandarización de la técnica de aglutinación directa para el inmunodiagnóstico de la enfermedad de Chagas. Biomédica 2014;34(2):308-317.
 53. Minaya GGS, Vargas AS, Monteza ZY, Purisaca ME, Delgado DF. Especificidad de la prueba intradérmica de Montenegro en pacientes infectados por *Trypanosoma cruzi* procedentes de diferentes regiones del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2014;31(2):278-281.
 54. Werner APT. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. Parasitol día 1999 jul;23(3-4):100-112.
 55. Werner APT, Zulantay AI. Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Rev Med Chile 2011 feb.;139(2):247-257.
 56. Gallerano RH, Marr JJ, Sosa RR. Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1990 aug.;43(2):159-166 (citado en: Vasallo MF. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Infecciones por tripanosoma. Enfermedad de Chagas, en: Díaz-Rubio, Espinós D. (dirs.) Tratado de Medicina Interna. Médica Panamericana, Madrid, 1994;2:1817).
 57. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G y Cols. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. Am J Trop Med Hyg 1998 jul.;59(1):133-138 (citado en: Gascón BJ, Corachán CM. Tripanosomiasis. Tripanosomiasis o enfermedad de Chagas, en: Rodés TJ, Guardia MJ. Medicina Interna. Barcelona: Masson, 2004;l:1760-1761).
 58. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Major categories of neurological disease. Infections of the Nervous System (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic) and sarcoidosis. Trypanosomiasis, en: Adams and Victor's Principles and Neurology. New York: McGraw-Hill Education, 2014;736.

Si el movimiento está limitado



Movilidad sin límites

Etoricoxib

DOSCOXEL[®]



Reg. San. Núm. 120M2018 SSA IV



La investigación no sólo es para los investigadores

Research is not just for researchers.

Jorge Osada¹, Luis Aguilar²

Todavía es común encontrar, en el ámbito de la docencia y de la práctica clínica en salud, profesionales que insisten en la poca aplicabilidad de las habilidades asociadas con el desarrollo de trabajos de investigación en el campo clínico. Estas personas aducen que dichas habilidades sólo son necesarias para investigadores, muchas veces ajenos a la práctica clínica, estando ellos en un campo independiente.

Debemos recordar que las ciencias de la salud muestran, y necesitan de, un desarrollo constante para poder cumplir a cabalidad con la responsabilidad de brindar la mejor atención y beneficios posibles a las personas. Si bien este desarrollo se basa en procesos de investigación y su consecuente difusión, los autores más importantes en relación con la aplicación de éstos son los profesionales con un contacto directo con las personas.

Si bien el acceso a la información es cada vez más fácil, los profesionales clínicos deben desarrollar habilidades relacionadas con la investigación para poder usar dicha información de forma adecuada. Actualmente las bases de datos importantes cuentan con millones de documentos,^{1,2} lo que hace imposible poder acceder a la información más pertinente a un problema sin habilidades de búsqueda y selección de información.

La aplicación de los documentos no puede basarse sólo en la disponibilidad de la información, sino también en su calidad. Muchos de los documentos publicados no son generalizables a todas las poblaciones o cuentan con diversos sesgos que hacen que sus resultados no sean aplicables.^{3,4} Por lo mencionado, la selección de esos documentos requiere una capacidad de evaluación crítica de documentos que involucra conocimientos de investigación y estadística,⁵ no limitándose a una simple lectura y memorización.

¹ Médico epidemiólogo, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Doctor en Neurociencias y Biología del Comportamiento, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Recibido: 6 de junio 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Jorge Osada
jorge.osada@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Osada J, Aguilar L. La investigación no sólo es para los investigadores. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):971-972.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2302>

Un pilar para la transmisión de estas ideas son los estudiantes universitarios en carreras de salud, al ser un grupo receptivo y con mayor propensión a contar con cambios importantes de paradigmas durante el ejercicio de su carrera. Se debe enseñar a los alumnos a valorar la información científica y a evaluarla de forma crítica para que puedan aprovecharla al máximo y disminuir la probabilidad de un uso inadecuado de la misma. Este esfuerzo debe ser coordinado incluyendo a las universidades como instituciones formadoras y como ambientes sociales, en los que dichos conocimientos se transmitan tanto en las aulas como en grupos de alumnos y sociedades científicas estudiantiles. Las sociedades científicas estudiantiles deben entonces ser el puente que facilite la transmisión de estas ideas hacia el resto de los estudiantes. Para esto la capacitación de sus miembros es fundamental, no sólo en conocimientos científicos relevantes, sino también en habilidades que les permitan comunicar esas ideas.

La idea arcaica de la investigación como “isla” independiente del área clínica debe ser eli-

minada para lograr una mejora palpable en el manejo de los pacientes. Para esto deben realizarse intervenciones que afecten a los profesionales activos y en formación educándolos y empoderándolos con herramientas que permitan optimizar su labor.

REFERENCIAS

1. US National Library of Medicine National Institutes of Health. PubMed [Internet]. [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Elsevier. Biomedical research – Embase [Internet]. [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
3. Lee PH, Tse ACY. The quality of the reported sample size calculations in randomized controlled trials indexed in PubMed. *Eur J Intern Med.* Mayo de 2017;40:16-21.
4. Hays M, Andrews M, Wilson R, Callender D, O'Malley PG, Douglas K. Reporting quality of randomised controlled trial abstracts among high-impact general medical journals: a review and analysis. *BMJ Open* 28 de 2016;6(7):e011082.
5. EQUATOR Network. The EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.equator-network.org/>

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.

Everest[®]

Montelukast

En **ASMA**^{1,5}
y Rinitis Alérgica

El poder
de la **inspiración**

Controla por más tiempo la inflamación de las vías respiratorias^{2,3}

Disminuye el uso de esteroides inhalados³

Mejora la **calidad de vida** del paciente^{4,5}

Protección antiinflamatoria por **24 horas**⁴



**DE 6 MESES
A 2 AÑOS**

Sobres con granulado
de 4 mg

**DE 2
A 5 AÑOS**

Tabletas masticables
de 4 mg

**DE 6
A 14 AÑOS**

Tabletas masticables
de 5 mg

**DE 15
AÑOS
EN ADELANTE**

Tabletas
de 10 mg



Estrongiloidiasis diseminada en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Strongyloidiasis disseminated in a patient with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Alexis Francisco Rivas-Godoy,² Allan Iván Izaguirre-González,¹ Elvia Fabiola Maradiaga-Reyes,¹ Efraín Bu-Figueroa,³ Jorge Alberto García-Aguilar⁴

Resumen

Strongyloides stercoralis es un parásito perteneciente al grupo de los nemátodos, endémico en regiones rurales de países con clima tropical y subtropical en donde puede afectar entre 30 y 100 millones de personas. Esta infección es comúnmente asintomática y puede permanecer oculta durante décadas, pero los cambios en el sistema inmunitario favorecen la aparición de un síndrome de hiperinfección o infección diseminada, la frecuencia estimada en estadios crónicos es de 1.5 a 2.5%. Se comunica el caso de una paciente de 40 años de edad, con antecedente de VIH/SIDA y tuberculosis pulmonar, quien asistió al servicio de urgencias del Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras, con antecedente de evacuaciones diarreas y dolor abdominal de un mes de evolución, acompañado de vómitos precedido de náuseas, fiebre y pérdida de peso aproximadamente de 12 kg desde el inicio de los síntomas. Los exámenes de laboratorio reportaron anemia severa, leucopenia y trastornos hidroelectrolíticos; el examen general de heces reveló larvas de *Strongyloides stercoralis*, con abundantes leucocitos polimorfonucleares. Se inició tratamiento antibiótico con sulfas, quinolonas e imidazoles, pero la paciente evolucionó desfavorablemente y falleció al octavo día intrahospitalario. Es importante considerar la posibilidad de una infección diseminada en pacientes con VIH/SIDA, debido a que el atraso en el inicio del tratamiento y un sistema inmunitario afectado favorecen la proliferación del parásito aumentando la mortalidad del paciente.

PALABRAS CLAVE: *Strongyloides stercoralis*; VIH; inmunosupresión.

Abstract

Strongyloides stercoralis is a parasite belonging to the group of nematodes, endemic in rural regions of countries with tropical and subtropical climate where it can affect between 30 and 100 million people. This infection is commonly asymptomatic and may remain hidden for decades, but changes in the immune system favor the development of a syndrome of hyperinfection or disseminated infection, with the frequency estimated in chronic stages between 1.5 and 2.5%. This paper reports the case of a female, 40 year-old patient, with HIV/AIDS and pulmonary tuberculosis, who attended the emergency service of the University School Hospital, Tegucigalpa, Honduras, with a history of diarrheic evacuations and abdominal pain of one month of evolution, accompanied by vomiting preceded by nausea, fever and weight loss approximately of 12 kg from the onset of symptoms. Laboratory tests reported severe anemia, leukopenia and hydroelectrolytic disorders; general examination of faeces revealed: larvae of *Strongyloides stercoralis*, with abundant polymorphonuclear leukocytes. Antibiotic treatment was started with sulfas, quinolones and imidazoles, but the patient progressed unfavorably and died on the eighth hospital day. It is important to consider the possibility of a disseminated infection in patients with HIV/AIDS, because the delay in the beginning of the treatment and a compromised immune system favor the proliferation of the parasite increasing the mortality of the patient.

KEYWORDS: *Strongyloides stercoralis*; HIV; Immunosuppression.

¹ Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

² Internista.

³ Infectólogo e internista. Jefe de Sala Medicina de Mujeres.

⁴ Parasitólogo y microbiólogo. Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Recibido: 4 de febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Allan Iván Izaguirre González
a1_izaguirre@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rivas-Godoy AF, Izaguirre-González AI, Maradiaga-Reyes EF, Bu-Figueroa E, García-Aguilar JA. Estrongiloidiasis diseminada en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):973-977. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.1978>

ANTECEDENTES

Strongyloides stercoralis es un parásito perteneciente al grupo de los nemátodos, endémico en regiones rurales de países con clima tropical y subtropical en donde puede afectar entre 30 y 100 millones de personas.¹ Esta infección es comúnmente asintomática y puede permanecer oculta durante décadas, pero los cambios del sistema inmunitario favorecen la aparición de un síndrome de hiperinfección e infección diseminada.² La frecuencia estimada con que se produce en pacientes con infección crónica varía entre 1.5 y 2.5%.³ La infección por *S. stercoralis* fue descrita por primera vez en 1876 al analizar las heces de soldados franceses que combatían en Vietnam y tenían cuadro severo de diarrea; sin embargo, su ciclo vital se describió 50 años después.⁴

Las formas graves de este parasitismo suelen complicarse con infecciones bacterianas que tienen su hábitat en el tracto intestinal, como enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp), enterococos, estreptococos intestinales (*Streptococcus bovis*), y a veces también con infecciones fúngicas. Estas infecciones son el resultado de la alteración en la integridad de la pared intestinal por la elevada penetración de larvas filariformes desde la luz del intestino, facilitando el paso a las bacterias que pueden dar lugar a abscesos, infección de las vías urinarias, sepsis, meningitis, entre otras, que frecuentemente causan la muerte de los pacientes.³

Esta enfermedad en nuestro medio es infrecuente, subdiagnosticada o no detectada, debido a su amplio espectro clínico e inmunológico se plantean dificultades diagnósticas con otras alteraciones de inmunosupresión y, en vista que no se cuenta con datos epidemiológicos en Honduras, el objetivo de este caso es considerar e identificar desde el punto de vista clínico y de laboratorio esta entidad parasitaria para proporcionar el tratamiento oportuno.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años de edad, procedente de la región central de Honduras, con antecedente de VIH/SIDA y tuberculosis pulmonar (completando tratamiento antituberculoso) diagnosticadas hacía ocho años, con abandono de tratamiento retroviral hacía tres años, se desconocía carga viral previa y actual. Acudió al servicio de urgencias del Hospital Escuela Universitario, en Tegucigalpa, Honduras, con antecedente de diarrea (seis a siete evacuaciones diarias) y dolor abdominal acompañado de vómitos de contenido alimentario de aproximadamente un mes de evolución, además de fiebre no cuantificada subjetivamente alta y pérdida de peso de aproximadamente 12 kg desde el inicio de los síntomas. Al ingreso se recibió en mal estado general y caquética; al examen físico se encontró febril (38.5°C), hipotensa (80/60 mmHg), frecuencia cardiaca de 128 latidos/min, frecuencia respiratoria de 16/min, peso de 40 kg, deshidratada, con tos productiva, sin adenopatías, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen distendido, con ruidos hidroaéreos positivos y dolor generalizado a la palpación superficial y profunda, sin signos de irritación peritoneal, sin edema en los miembros inferiores, Glasgow 15. Los exámenes de laboratorio al ingreso reportaron: hemoglobina 7.8 g/dL, hematocrito 23.2%, WBC $3.97 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $3.34 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $0.42 \times 10^3/\mu\text{L}$, eosinófilos $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $470 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 137 mg/dL, BUN 6 mg/dL, AST 52 U/L, Na^{2+} 119 mmol/L, K^+ 3.5 mmol/L. La radiografía de tórax evidenció infiltrado intersticial apical izquierdo.

Se ingresó con trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina. Al segundo día de su ingreso, la paciente tenía mal estado general con agudización del dolor abdominal, dolor generalizado, impresionando signo de Blumberg positivo, por lo que se realizó interconsulta con el servicio de cirugía que descartó abdomen quirúrgico y

se indicó tomografía computada abdominal con contraste, que no se realizó porque la paciente se negó al procedimiento; por tanto, se solicitó ultrasonido abdominal, amilasa y lipasa. El ultrasonido abdominal concluyó: líquido libre en la fosa iliaca derecha de 33.53 mL, con asas intestinales engrosadas, sin identificar por este método imagen sugerente de apendicitis; hepatomegalia, vesícula con paredes engrosadas y líquido pericolicístico; esteatosis hepática moderada. Los exámenes de laboratorio complementarios reportaron: amilasa 22 U/L, lipasa 31 U/L, albúmina 1.2 g/dL, creatinina 0.48 mg/dL; el examen general de orina evidenció: nitritos: negativos, eritrocitos: 5-8/c, leucocitos incontables. El examen general de heces reportó larvas de *Strongyloides stercoralis* en primer estadio, abundantes leucocitos polimorfonucleares, sin observar apicomplexas intestinales (**Figura 1**). Recuento de CD4 52 células/mm³. Baciloscopia BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes) de esputo positiva dos veces y como hallazgo incidental se observaron larvas en tercer estadio de *Strongyloides stercoralis* (**Figura 2**).

Se inició tratamiento con albendazol a dosis de 200 mg cada 12 horas durante 48 horas y tratamiento antituberculoso con finateramida y etambutol, se mantuvo sin tratamiento antirretro-

viral de gran amplitud (TARGA) por el momento para evitar síndrome de reconstitución inmunitaria. La paciente evolucionó desfavorablemente y falleció al octavo día intrahospitalario.

DISCUSIÓN

El VIH es un retrovirus que afecta la inmunidad celular, destruyendo o perjudicando su función. A medida que la infección progresa, la inmunidad se torna más débil y el individuo se vuelve más susceptible a infecciones oportunistas (estado de SIDA). Desde la aparición del VIH/SIDA, los estudios discuten el papel de la infección por el virus como un factor de riesgo de la strongiloidiasis y sus formas graves.⁵ Aunque se han descrito casos de strongiloidiasis diseminada en pacientes con SIDA, es sorprendente la baja incidencia encontrada en áreas endémicas de *S. stercoralis* y SIDA, por lo que parece que esta asociación es infrecuente.⁶ Ello indica que en los pacientes infectados con *S. stercoralis* la alteración del sistema inmunitario asociada con la aparición del síndrome de hiperinfección es selectiva y distinta de la inducida por el VIH.⁷

En vista de que el mecanismo que da lugar a este proceso no está suficientemente explicado, en la actualidad se manejan dos hipótesis:



Figura 1. A. Larva de primer estadio de *Strongyloides stercoralis*, muestra de heces, coloración temporal de lugol. 40X. B. Detalle de la parte anterior que muestra la cavidad bucal corta (recuadro). C. Primordio genital visible (recuadro).



Figura 2. A. Larva de tercer estadio de *Strongyloides stercoralis*, muestra de esputo, coloración temporal de lugol. 40X. B. Detalle de la parte anterior. C. Detalle de la parte media que muestra relación 1:1 entre la longitud del esófago y el intestino. D. Detalle de extremo que finaliza en una escotadura (recuadro).

la primera sería que la alteración inmunológica dé lugar a la ausencia de respuesta frente al nemátodo, lo que rompería el equilibrio hospedador-parásito, con el consiguiente incremento del grado de parasitación o, bien, que las circunstancias inmunosupresoras sean, por sí mismas, las que actúen sobre *Strongyloides* en fase de parasitismo crónico, lo que potenciaría el ciclo directo y exacerbaría la producción de larvas infecciosas y el proceso de autoinfección.^{3,8} En pacientes infectados por VIH con CD4+ < 100/mL las infecciones son muy graves o fatales, con diseminación hemática y afectación de diversos órganos, que pueden ocasionar la muerte,⁹ tal como se evidenció en este caso, en que el recuento de CD4 fue de 52 células/mm³.

Las principales manifestaciones clínicas del aparato digestivo son: dolores intestinales con cólicos, diarreas acuosas de cierta gravedad, vómitos y hemorragias intestinales. La enteropatía puede producir hipoalbuminemia y alteraciones electrolíticas. En el examen directo de las heces las larvas son abundantes y la existencia de sangre no es infrecuente.³ A su vez, pueden destacarse cuadros más severos que incluyen alteraciones respiratorias graves, abdomen agudo, meningitis, bacteriemia por gramnegativos o ambas,¹⁰ lo que incrementa la posibilidad de sepsis bacteriana y del posterior fracaso multiorgánico, lo que conlleva a la desaparición

de eosinofilia.¹¹ En relación con este caso, la paciente tuvo alteraciones gastrointestinales, que le llevaron a complicaciones hidroelectrolíticas y sistémicas, con muerte a corto plazo. Asimismo, se evidenció como hallazgo incidental la existencia de *S. stercoralis* en análisis de esputo y de heces, con ausencia de eosinofilia que evidencia la escasa respuesta inmunitaria de la paciente.

Existen factores de riesgo de la aparición de estrongiloidiasis diseminada, entre los que se mencionan administración de corticoesteroides, terapia biológica, infección por VIH, enfermedades hemáticas, trasplantes, desnutrición severa, neoplasias, enfermedad del colágeno, diabetes mellitus, edad avanzada, enfermedad renal crónica en estadios avanzados y alcoholismo.^{2,12-14} El síndrome de hiperinfección alcanza mortalidad de 60 a 70%. En los pacientes inmunodeprimidos el síndrome de hiperinfección tiene mortalidad superior a 80%.^{10,15,16} La supervivencia es menor de 20%; la paciente falleció poco tiempo después de su diagnóstico.

CONCLUSIÓN

Es importante la sospecha clínica cuando existen síntomas específicos asociados con estados de inmunosupresión; no obstante, sospechar este tipo de parasitosis es clave para iniciar de forma oportuna el tratamiento.



REFERENCIAS

1. Llagunes J, Mateo E, Peña J.J, Carmona P, de Andrés J. Hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*. Med Intensiva 2010;34(5):353-356.
2. Posada AF, Aguirre H.D, Jiménez Castro L. Neumonía severa por *Strongyloides stercoralis*. Acta Colomb Cuid Intensivo 2015;15(2):133-137.
3. Igual Adell R, Domínguez Márquez V. Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia). Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25 Supl 3:38-44.
4. López Gaona V, Miñana Climent J.C, Delgado Parada E, Gutiérrez Vara S, Vázquez Valdés F, Solano Jaurrieta JJ. Infestación por *Strongyloides stercoralis* en una paciente de 82 años inmunocompetente. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44(3):155-158.
5. Regueira Fernandes A, et al. Características clínico-epidemiológicas de la estrongiloidiasis en pacientes portadores de co-morbilidades. Rev Chilena Infectol 2017;34(1):47-53.
6. Segovia Hernández M, Martínez Toldos C. La significación clínica de la parasitación de *Strongyloides stercoralis* en nuestro medio. Rev Clin Esp 2001;201:57-8.
7. Trione N, Corti M, Castello T, Abuin JC, Bellegarde E. Disseminated infection due to *Strongyloides stercoralis* in AIDS patients. A report of 2 cases. Acta Gastroenterol Latinoam 2001;31:399-402.
8. Prieto-Pérez L, Pérez-Tanoira R, Cabello-Úbeda A, Petkova-Saiz E, Górgolas-Hernández-Mora M. Geohelmintos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016;34(6):384-389.
9. De Fuentes I, Blanco M.A. Parasitosis intestinales autóctonas. Gastroenterol Hepatol Contin 2008;7(2):53-9.
10. Pardo Morena GP, Rodríguez Rodríguez R, Campillos Páez MT. *Strongyloides stercoralis*: factores de riesgo para estrongiloidosis diseminada. Med Clin (Barc) 2003;121(17):662-4.
11. Muroa A, Diba J, Yepesa E, Pérez-Arellanob JL. Geohelmintosis y nematodosis tisulares. Medicine 2010;10(55):3739-46.
12. Revuelta Evrard E, García Morales P.V, Gallego Flores A, Sánchez Trenado A, Rubio Caja C. *Strongyloides stercoralis* en un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept. Reumatol Clin 2008;4(2):77-9.
13. Antolinez-Motta J.M, Chablé-Montero F, Torre A. Estrongiloidiasis gastrointestinal diseminada. Rev Gastroenterol Mex 2015;80(4):280-281.
14. Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. Infección por *Strongyloides stercoralis* con patrón miliar difuso. Arch Bronconeumol 2016 (Artículo en prensa).
15. Ramírez Arriola MG, Hamido Mohamed N, Vázquez Villegas J, Cabezas Fernández T, Salas Coronas J. Eosinofilia e infiltrados pulmonares en paciente natural de Senegal. Semergen 2016;42(2):e14-e16.
16. Gómez-de-Oña J, Díaz-Lamas A.M, Freire-Moar D. Hemoptisis secundaria a hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*. Med Clin (Barc) 2016;147(9):e49-e50.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



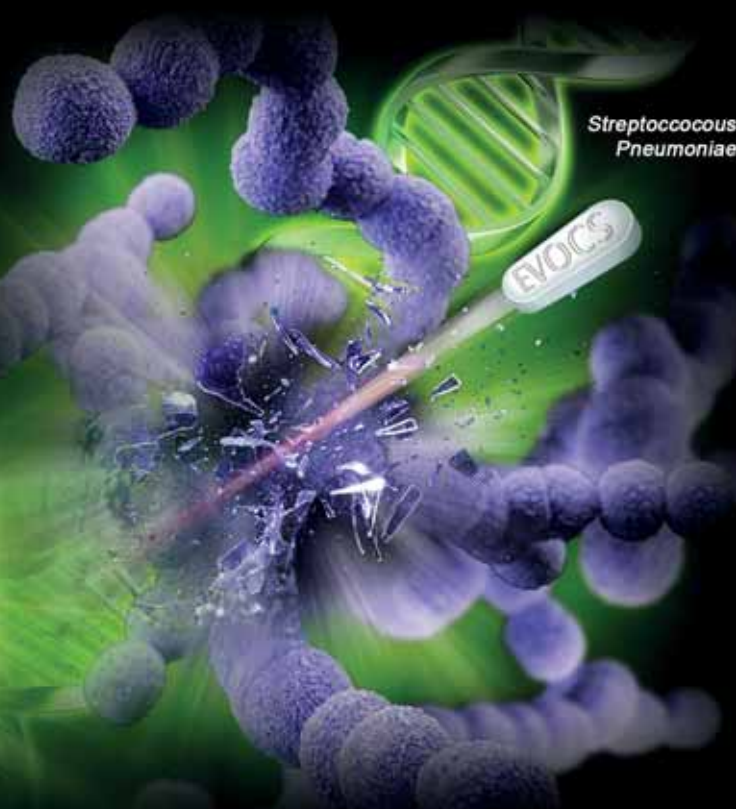
En Infecciones
respiratorias

EVOCS [®] III

levofloxacinato

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.¹



*Streptococcus
Pneumoniae*

Impida su evolución desde el **DNA**

LIMONT



Años
Infinitamente

REFERENCIAS 1. R. Fife, Thomas J., Segal John, Dunbar Lala, et al. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin Versus Ceftriaxone and/or Ceftriaxone Aerial in Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Sep 1997, vol. 41 No. 9, pp.1965-1972. No. de registro SSA: 153300202CS561





El raro caso de una joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica grave y atrofia cerebral

The rare case of a young girl with ulcerative colitis and cerebral atrophy.

César Enrique Garnica-Camacho,¹ Brenda Raquel Rodríguez-Rodríguez,¹ Carlos Abraham Silva-Godínez,¹ Luis Alberto Acosta-Romo,¹ Alejandro Peña²

¹ Medicina Interna, Hospital General Tijuana, ISESALUD, Tijuana, Baja California, México.

² Medicina Interna, Hospital General Playas de Rosarito, ISESALUD, Rosarito, Baja California, México.

Recibido: 6 de febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

César Enrique Garnica Camacho
cesargarnica.mi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Garnica-Camacho CE, Rodríguez-Rodríguez BR, Silva-Godínez CA, Acosta-Romo LA, Peña A. El raro caso de una joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica grave y atrofia cerebral. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):978-984.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.1982>

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica gastrointestinal y en ocasiones con repercusión extraintestinal. Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas corresponden a menos de 3%. Se comunica el caso de una mujer joven con colitis ulcerativa y atrofia cerebral como inicio.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad inflamatoria intestinal; colitis ulcerativa crónica inespecífica; atrofia cerebral.

Abstract

Inflammatory bowel disease is a group of diseases characterized by chronic gastrointestinal inflammation and occasionally with extraintestinal repercussion. The neurological and psychiatric manifestations correspond to less than 3%. This paper reports the case of a young woman with ulcerative colitis and cerebral atrophy as debut.

KEYWORDS: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Cerebral atrophy.



ANTECEDENTES

La colitis ulcerativa crónica inespecífica es una de las tres entidades clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. Si bien las manifestaciones pivote son las gastrointestinales, existen otras de origen extraintestinal que pueden ser parte de la afección o complicación de la misma.^{1,2}

El hecho de tener manifestaciones extraintestinales o complicaciones se relaciona con diversos factores, como la inflamación crónica, malnutrición por pérdidas intestinales, fármacos inmunosupresores o asociados con cirugías dirigidas a complicaciones directas de la enfermedad.¹⁻³

Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas son infrecuentes y escasamente descritas. De hecho, entre las entidades de la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn es la que se asocia poco más frecuentemente con estas manifestaciones. Por tanto, es interesante conocer el caso de una mujer joven que inició con manifestaciones neuropsiquiátricas previo al diagnóstico definitivo de colitis ulcerativa crónica inespecífica.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 17 años de edad que inició su padecimiento tres semanas previas a su ingreso hospitalario, con cuadro caracterizado por irritabilidad emocional, aislamiento social y anorexia, con posterior agregación de alucinaciones visuales y táctiles. Una semana más tarde tuvo mutismo global y rechazo progresivo al alimento. Fue llevada al Hospital General Tijuana, donde fue valorada por el servicio de Psiquiatría donde se sospechó pseudodemencia depresiva, sin descartar demencia rápidamente progresiva. Se solicitó apoyo al servicio de Medicina Interna para descartar causas orgánicas.

A su ingreso tenía síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y saturación de 92%. A la inspección general encontramos a una mujer joven, delgada, en franco mutismo, mirando fijamente y sin obedecer órdenes. A la exploración física se integró un síndrome de condensación pulmonar y distensión abdominal ligera. El resto de la exploración fue normal. En su análisis sanguíneo sólo destacó leucocitosis de 17000, VDRL y VIH no reactivos. La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar basal izquierdo con broncograma aéreo, por lo que se catalogó como sepsis con foco neumónico. Respecto al cuadro neuropsiquiátrico se realizó punción lumbar, que se reportó normal. La resonancia magnética cerebral demostró atrofia cerebral difusa sin lesiones (**Figura 1**). Parte complementaria del abordaje fue la realización de electroencefalograma, al día 4 de hospitalización, que resultó con ondas lentas inespecíficas, sin actividad epileptiforme.

Se dio tratamiento con doble esquema antibiótico, con posterior mejoría respiratoria, radiológica y leucocitaria; sin embargo, persistió febril. Se realizaron policultivos (sangre, orina, heces, jugo gástrico y de expectoración), que fueron negativos. Se solicitaron estudios serológicos (VSG, PCR, TSH, FR, ANAs, anti-Sm y anti-DNA doble cadena) y de imagen (ecocardiograma transtorácico y tomografía toraco-abdomino-pélvica). De esta gama de estudios, la VSG se mostró elevada y la tomografía evidenció disminución de los infiltrados pulmonares, así como distensión importante de asas intestinales. Ante la ausencia de hallazgos específicos de algún trastorno neuropsiquiátrico, se mantuvo en vigilancia por psiquiatría, catalogándola como una demencia no clasificable hasta ese momento.

La paciente egresó después de 48 horas sin datos de respuesta inflamatoria; sin embargo, regresó cuatro días después por fiebre, dolor abdominal y diarrea profusa. En su reevaluación

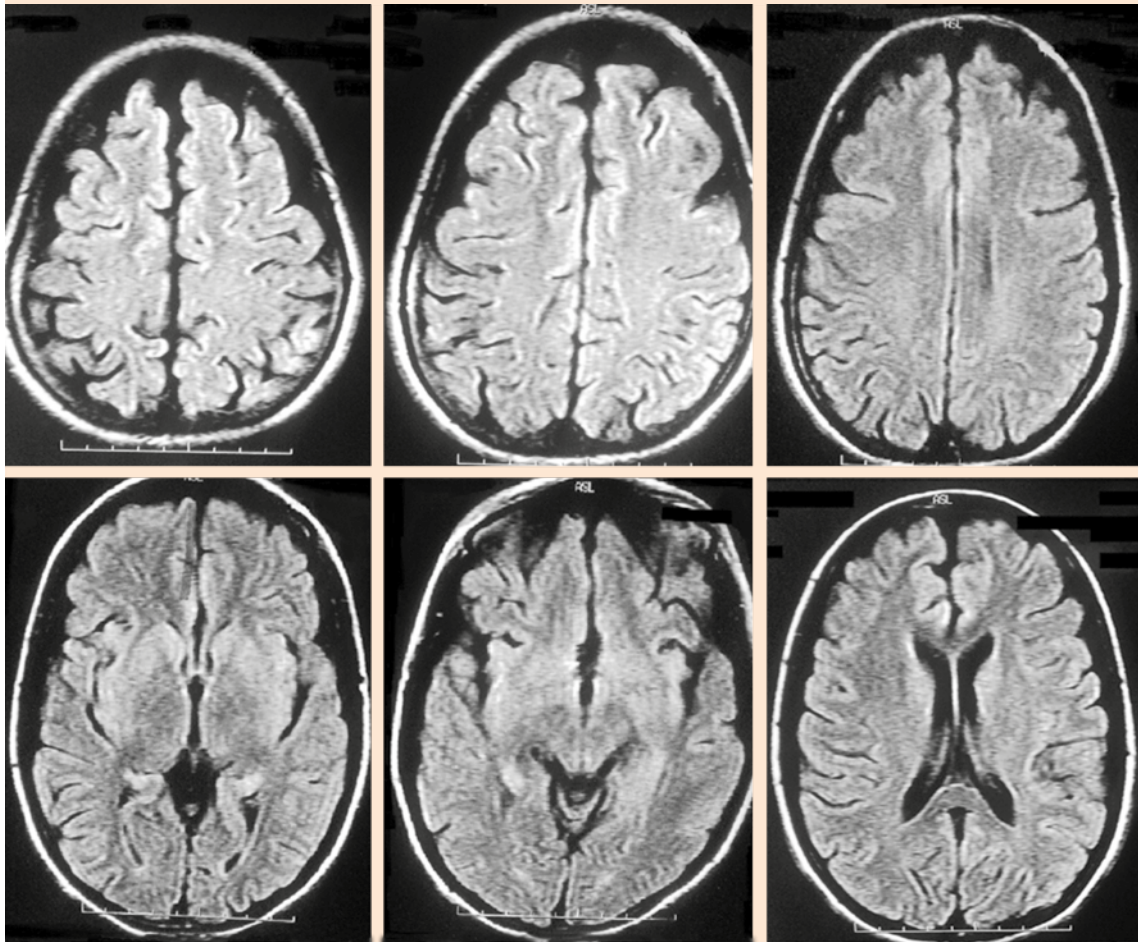


Figura 1. Atrofia cerebral global.

se encontró distensión abdominal importante, sin datos de abdomen agudo; además, las evacuaciones diarreicas eran disenteriformes. El estudio coprológico sólo reportó leucocitos y sangre oculta en heces y el coproparasitoscópico seriado resultó negativo. Por sospecha de colitis pseudomembranosa se trató con metronidazol, pero las evacuaciones se mantuvieron entre 5 y 10 por día. Se solicitó colonoscopia que evidenció mucosa de aspecto polipóide, serpentiforme, con mucosa friable, así como disminución de la

luz en los primeros 30 cm del margen anal, por lo que se tomaron múltiples biopsias (**Figura 2**). Pevio al reporte histopatológico definitivo se sospechó colitis pseudomembranosa, por lo que se agregó vancomicina oral. Sin embargo, la fiebre, aunque menos frecuente, persistía y las evacuaciones eran de 4 a 8 por día durante las siguientes dos semanas. Se mantuvo con distensión abdominal importante y se desnutrió pese a manejo dual con dieta por sonda nasoyeyunal y nutrición parenteral.

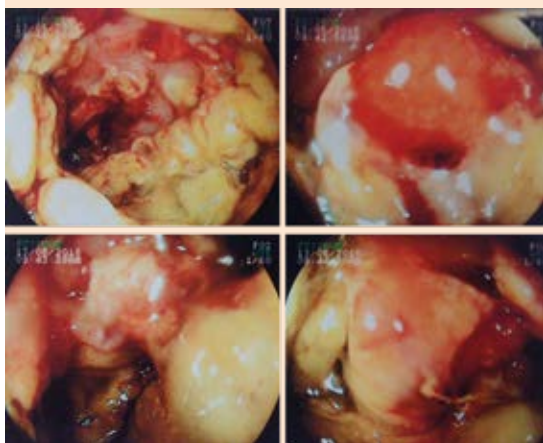


Figura 2. Primera colonoscopia: aspecto polipoido, serpentiforme, con mucosa friable.

Después de dos semanas el reporte histopatológico definitivo estableció el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica grave (**Figura 3**). Se agregó prednisona (50 mg/día), sulfasalazina (6 g/día) y azatioprina (50 mg/día). En las siguientes tres semanas la paciente se mostró más alerta, seguía órdenes y el habla era coherente pero poco fluida. La fiebre fue desapareciendo y las evacuaciones eran menos frecuentes (una a dos por día) y cuantiosas. Una nueva colonoscopia reportó mejoría exponencial, catalogándose como colitis ulcerativa crónica inespecífica leve (**Figura 4**).

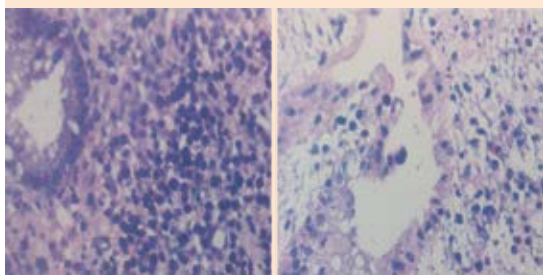


Figura 3. Histopatología: colitis ulcerativa crónica inespecífica grave.

Después de seis meses con tratamiento de sostén contra colitis ulcerativa crónica inespecífica, así como el seguimiento por nutriología, la paciente aumentó de peso, sin nuevos episodios diarreicos. En el aspecto psiquiátrico aumentó la interacción con el medio y mejoró parcialmente la fluidez verbal; sin embargo, se agregó insomnio y se mantuvo dependiente de actividades instrumentadas. Se descartaron por clínica, evolución y estudios mencionados las principales causas de demencia rápidamente progresiva, por lo que hasta el momento no pudo establecerse el diagnóstico psiquiátrico específico.

DISCUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de enfermedades que se distinguen por inflamación crónica gastrointestinal y en ocasiones con repercusión extraintestinal. Las tres enfermedades que la comprenden son colitis ulcerativa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn y la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable. La división entre estas tres está demarcada según su espectro clínico, endoscópico e histopatológico.¹

La colitis ulcerativa crónica inespecífica es una de las formas de la enfermedad inflamatoria intestinal. Afecta incluso a 500,000 personas en Estados Unidos, con cifras semejantes en otros países del continente europeo y con una epidemiología no bien definida en Latinoamérica.² Esta enfermedad inflamatoria tiene afección típica que inicia en el recto (95%) y puede esparcirse hacia el colon de manera continua, simétrica y circunferencial. En términos clínicos, se manifiesta como episodios de dolor abdominal y diarrea sanguinolenta que pueden remitir espontáneamente. Sin embargo, estos episodios pueden complicarse con síndromes diarreicos graves que progresan a megacolon tóxico en cuestión de horas, que es una urgencia quirúrgica que pone en riesgo la vida del paciente.^{2,3}

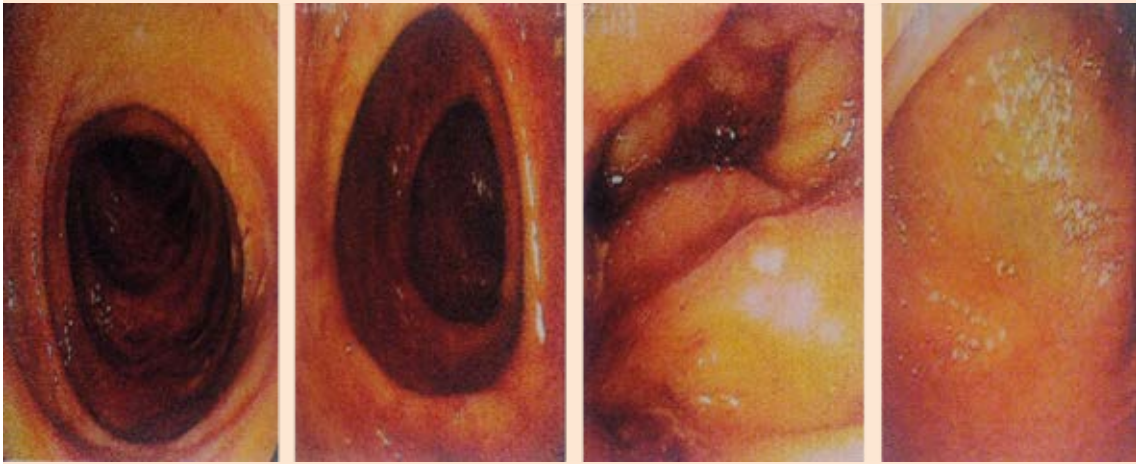


Figura 4. Colonoscopia de control: colitis ulcerativa crónica inespecífica leve.

La colitis ulcerativa crónica inespecífica y la enfermedad de Crohn pueden tener síntomas extraintestinales, y afectan prácticamente cualquier órgano. Pueden aparecer hasta en 40% de todos los casos de enfermedad inflamatoria intestinal y pueden afectar más de un órgano en el mismo paciente y al mismo tiempo. Estas manifestaciones pueden aparecer fuera de la ventana clínica característica de un episodio intestinal.⁴

Los síntomas extraintestinales se dividen en manifestaciones y complicaciones. Respecto a las primeras, los cuatro principales sitios de afectación suceden, en orden de frecuencia, a nivel músculo-esquelético (artropatías periféricas y axiales), dermatológico (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), hepatopancreatobiliar (colangitis esclerosante primaria) y ocular (epiescleritis, uveítis). Las complicaciones extraintestinales son causadas por la enfermedad *per se* e incluyen malabsorción con las correspondientes deficiencias nutricionales (hipovitaminosis), neuropatías periféricas, osteoporosis y litos renales, biliares o ambos.^{4,5}

Hay otras manifestaciones que poco se mencionan, como las cardíacas, las pulmonares y las neuropsiquiátricas.⁶ En cifras oficiales, estas últimas manifestaciones corresponden sólo a 3%; sin embargo, suelen ser infradiagnosticadas.⁷ En un estudio efectuado en la Universidad de Calgary se incluyeron casos de colitis ulcerativa crónica inespecífica diagnosticados en un curso de 16 años y se encontró que incluso 82% de los pacientes sufrían algún trastorno psiquiátrico. Las principales manifestaciones consistían en trastornos psicóticos, neurosis y depresión.^{6,8} De igual manera, se han reportado trastornos psiquiátricos por encefalopatías metabólicas, como la de Wernicke (asociado con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica)^{9,10} o posinfecciosas, como la encefalitis tallo-encefálica de Bickerstaff.¹¹

Es destacable que entre las cohortes^{8,12-17} y reportes de caso^{9-11,18,19} revisados, sólo encontramos dos casos con enfermedad inflamatoria intestinal y atrofia cerebral. El primero de ellos fue el caso de un joven griego de 30 años con enfermedad de Crohn en control que tuvo amnesia como manifestación cardinal y en su abordaje sólo



se encontró atrofia cerebral global. El segundo caso fue de una mujer japonesa de 69 años de edad con colitis ulcerativa crónica inespecífica previamente diagnosticada, que tuvo sordera neurosensorial bilateral, parálisis facial bilateral y dos ataques de oftalmoplejía. En sus estudios destacaron líquido cefalorraquídeo con proteinorraquia sin pleocitosis y atrofia cerebral con múltiples lesiones de sustancia blanca. Sus síntomas, a excepción de la sordera, se aliviaron parcialmente con esteroides. Por último, encontramos un estudio dirigido a hallazgos imagenológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Este estudio fue realizado por la Sociedad Europea de Radiología, donde seleccionaron las resonancias magnéticas cerebrales de 18 pacientes (enfermedad de Crohn en 61% y colitis ulcerativa crónica inespecífica en 39%). Se reportó aumento en la prevalencia de hiperintensidades de la materia blanca y atrofia cerebral global en 12 pacientes.^{20,21} Lamentablemente, en este estudio no se redactaron las implicaciones clínicas de estas anomalías radiológicas.

En definitiva, no existe una explicación clara de la relación entre colitis ulcerativa crónica inespecífica y atrofia cerebral, sólo la hipótesis de que el estado inflamatorio sistémico y el déficit nutricional (probable hipovitaminosis) sobre el eje cerebro-intestino generan desmielinización axonal, vasculitis y atrofia cerebral.¹⁹⁻²¹ En la paciente de este caso no se midieron las concentraciones de vitaminas (la deficiencia de vitamina B₁, B₁₂ y vitamina D es la más relacionada con atrofia cerebral²²⁻²⁴); sin embargo, no tenía alguna manifestación pivote de estas deficiencias (dolor óseo, osteopenia, macrocitosis, anemia aplásica, glositis, anosmia, neuropatía autonómica o periférica, etc.), lo que haría aún más difícil esta posibilidad. Como último punto a tomar en cuenta es que el resultado histopatológico sea erróneo y esté enmascarando otra enteropatía con manifestaciones neuropsiquiá-

tricas (enfermedad de Whipple, enfermedad celiaca, micobacterias, etc.), pero no hubo otra manifestación sugerente de las mismas, no se dio tratamiento específico (trimetoprim/sulfametoxazol, suspensión de dieta rica en gluten, antifúngicos^{25,26}) y, aún así, hubo mejoría gastrointestinal en términos clínicos y endoscópicos.

Por tanto, con la revisión de la bibliografía disponible hasta la actualidad, la asociación entre colitis ulcerativa crónica inespecífica y atrofia cerebral puede considerarse meramente anecdótica.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones y complicaciones extraintestinales de colitis ulcerativa crónica inespecífica son frecuentes; sin embargo, la relación entre colitis ulcerativa crónica inespecífica y atrofia cerebral es meramente anecdótica. Se propone que la hipovitaminosis y el estado inflamatorio sistémico son las dos causas de esta concomitancia.

Debemos sospechar esta rara complicación en pacientes con actividad de la enfermedad asociada con manifestaciones neuropsiquiátricas, como las descritas en esta paciente.

REFERENCIAS

1. Gomollón F, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada por la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol* 2012.
2. Kornbluth, Sachar. The ulcerative practice guideline. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
3. Bosques-Padilla FJ, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:1.
4. Levine, Burakoff. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7(4).
5. Vavricka, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-1992.
6. Román AL, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011 Jun 14;17(22):2723-33.

7. Cawthorpe D, Davidson M. Temporal comorbidity of mental disorder and ulcerative colitis. *Perm J* 2015 Winter;19(1):52-57.
8. Shiozawa T, et al. Development of Wernicke's encephalopathy during the period of oral food intake after a subtotal colectomy for ulcerative colitis. *Rinsho Shinkeigaku* 1995 Feb;35(2):169-74.
9. Mattioli S, et al. Wernicke's encephalopathy during total parenteral nutrition: observation in one case. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988 Nov-Dec;12(6):626-7.
10. Yamamoto M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with ulcerative colitis. *BMJ Case Rep* 2012 Sep 21;2012.
11. Katsanos KH, et al. Amnesia and brain atrophy with focal white matter lesion in a 30-year old male with Crohn's disease. *Ann Gastroenterol* 2003;16(2):173-176.
12. Nemoto H, Iguchi H, Ichikawa Y, et al. Ulcerative colitis presenting as sensorineural deafness, brainstem encephalopathy, and white matter lesions. *Neurologist* 2004;10:165-168.
13. George E. Daniels. Psychiatric aspects of ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1942;226:178-184.
14. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine*: September 1976;55(5):401-412.
15. Hnach Y, et al. Neurological manifestations in inflammatory bowel disease. *Int J Med Surg* 2015;2(1):3-6.
16. Elsehety A, Bertorini TE. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J* 1997 Jun;90(6):606-10.
17. Wills, Hovell. Neurological complications of enteric disease. *Gut* 1996;39:501-504.
18. Scheid R, Teich N. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *Eur J Neurol* 2007;14:483-492.
19. Zikou A, et al. Brain involvement in patients with inflammatory bowel disease: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *ESR* 2014.
20. Dolapcioglu C et al. Structural brain lesions in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015 November 15;6(4):124-130.
21. Werder SF. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:159-195.
22. Tangney CC, et al. Vitamin B₁₂, cognition, and brain MRI measures. *Neurology* 2011 Sep 27;77(13):1276-1282.
23. Stabler SP. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
24. Gombart AF. Vitamin D, aging, and chronic diseases. En: *Vitamin D: Oxidative stress, immunity, and aging* (462 páginas). Estados Unidos: CRC Press, 2012.
25. Heredia C, et al. Enfermedad celíaca del adulto. *Rev Méd Chile* 2007;135:1186-1194.
26. Montes MJ, et al. La enfermedad de Whipple. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2007;70(4):194-199.

AVISO PARA LOS AUTORES

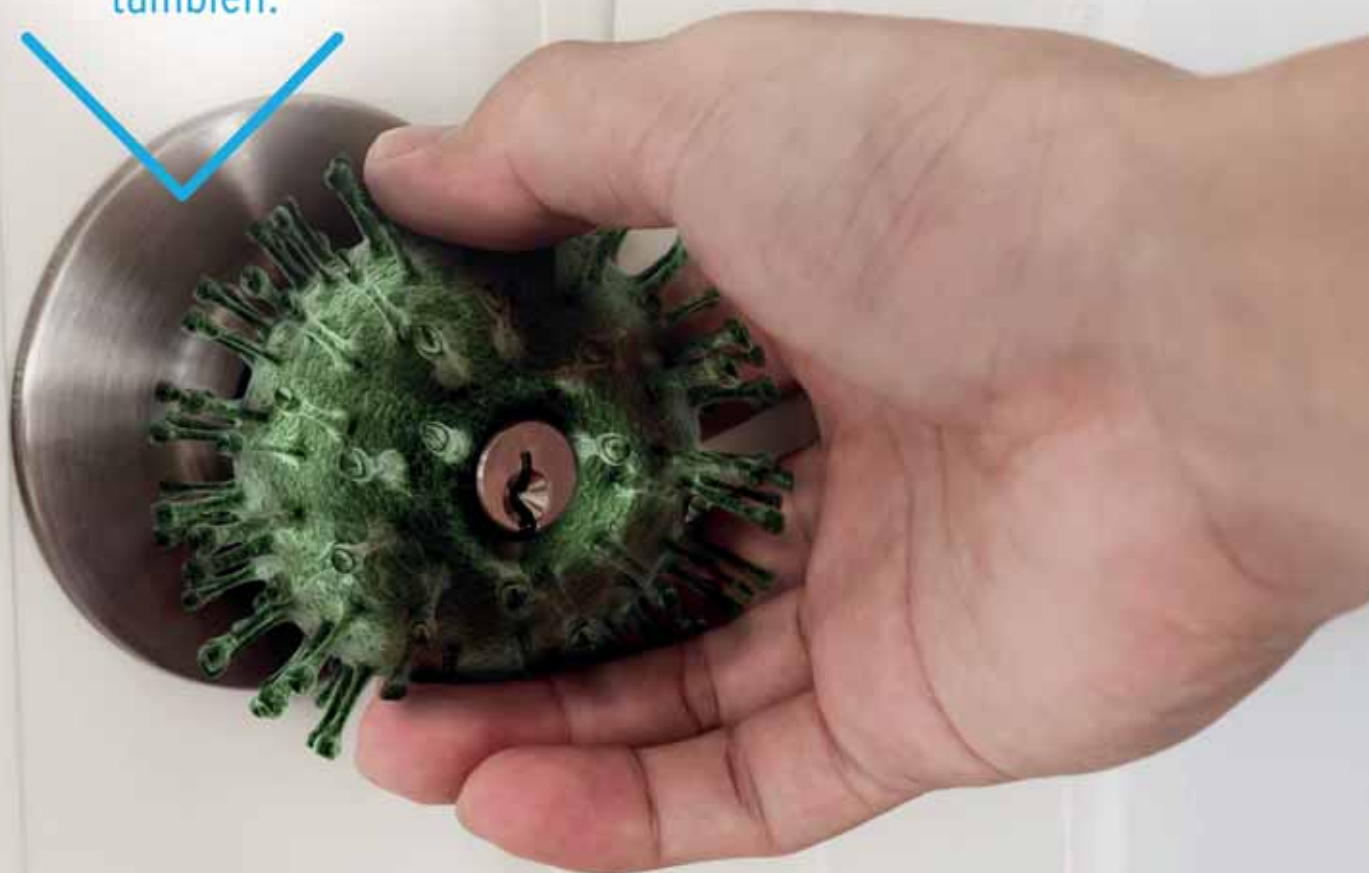
Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

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

El riesgo de influenza
está en todas partes.

Seltaferon[®]
Oseltamivir 75

también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 173300202C6923

Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV



Infinitamente



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE



Úlcera crónica por *Mycobacterium chelonae*: informe de dos casos y claves para el diagnóstico de micobacteriosis cutáneas

Chronic ulcer by *Mycobacterium chelonae*: a report of two cases and keys for the diagnosis of cutaneous mycobacteriosis.

Silvia Cristina Jaramillo-Manzur,¹ Diana Elizabeth Medina-Castillo,² José Ángel Pérez-López,³ Omar Gabriel Torres-Valencia,⁴ Roberto Arenas-Guzmán,⁵ Fabiola Mendoza-Damián⁶

Resumen

Se comunican dos casos clínicos poco frecuentes de micobacteriosis cutáneas; uno adquirido en la comunidad y uno en medio hospitalario, ambos pacientes del género masculino, con dermatosis crónicas constituidas por úlceras, fístulas y placas de aspecto papilomatoso. El diagnóstico fue tardío y la evolución no fue satisfactoria, a pesar de prescribir tratamiento adecuado contra *Mycobacterium chelonae*. El propósito de este artículo es mostrar la manifestación clínica de las lesiones para sospecha diagnóstica temprana y oportuna de las diferentes disciplinas médicas que participan en la atención de los pacientes con estas infecciones.

PALABRAS CLAVE: Micobacteriosis cutáneas; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium abscessus*.

Abstract

This paper reports the two rare clinical cases of cutaneous mycobacterial infections. One of them acquired the infection within the community while the other was a nosocomial case, both cases were male with chronic ulcers, fistulae and papilloma-like lesions. In both cases diagnosis was late and evolution, despite correct *Mycobacterium chelonae* treatment, was unsatisfactory. The purpose of this paper is to show the clinical presentation and accurate suspicion of infection of the different medical areas involved in its management.

KEYWORDS: Cutaneous mycobacterial infections; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium abscessus*.

¹ Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

² Dermatóloga, práctica privada.

³ Internista e infectólogo, HGR 220, IMSS, Toluca, Estado de México.

⁴ Médico Cirujano, Escuela Nacional de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Ciudad de México.

⁵ Jefe del Departamento de Micología, Hospital General Manuel Gea González y Presidente de la Sociedad Mexicana de Dermatología.

⁶ Responsable del Laboratorio de Micobacterias LESP, Laboratorio Estatal en Toluca, Estado de México.

Recibido: 7 de febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Diana Elizabeth Medina Castillo Médica
mecasiderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Manzur SC, Medina-Castillo DE, Pérez-López JA, Torres-Valencia OG y col. Úlcera crónica por *Mycobacterium chelonae*: informe de dos casos y claves para el diagnóstico de micobacteriosis cutáneas. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):985-993.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.1990>

ANTECEDENTES

Las micobacterias atípicas o no tuberculosas son patógenos importantes que afectan a los humanos, que pueden ser causa de enfermedades sistémicas y la manifestación clínica más frecuente es la cutánea.¹ Otras manifestaciones pueden afectar los pulmones, los ganglios linfáticos y los aparatos gastrointestinal y genitourinario. El diagnóstico de este tipo de infecciones suele ser tardío debido a la baja sospecha clínica y a la dificultad para el cultivo e identificación de los patógenos.²

Este grupo bacteriano fue clasificado en 1950 por Runyon, según su patrón de pigmentación, en cuatro grupos (**Cuadro 1**).^{3,4}

Las bacterias del género *Mycobacterium* son aerobias, bacilos inmóviles, no encapsulados, no esporulados, que contienen alto contenido de lípidos, principalmente en la pared celular, lo que hace difícil la permeabilidad de soluciones colorantes, agua y microbicidas.⁵ Representan 10% de todas las micobacterias;⁶ sin embargo, el conocimiento de sus mecanismos inmunológicos y patogénicos es aún limitado, lo que contribuye a su diagnóstico tardío.

Estas micobacterias se encuentran en el medio ambiente, biopelículas o ecosistemas bien organizados adheridos a una membrana celular o en un tejido, incluyendo agua, tierra y polvo. *Mycobacterium chelonae* puede crecer en sistemas de agua destilada y se ha encontrado en albercas, suelo, plantas, heces de animales sanos

y en tinas para hidroterapia, además de ser resistente a esterilizadores y antisépticos; también se han detectado bacilos en eventos quirúrgicos de rutina.⁷ *M. chelonae* suele colonizar soluciones inyectables, por lo que se ha asociado con infecciones posteriores a procedimientos cosméticos.

De acuerdo con el sistema de clasificación de Runyon, *M. chelonae* pertenece al grupo de micobacterias de rápido crecimiento, específicamente al grupo *Mycobacterium chelonae-Mycobacterium abscessus* (MC-MAG), que, junto con el complejo *Mycobacterium fortuitum*, es responsable de la mayor parte de las infecciones causadas por micobacterias de rápido crecimiento.⁸ Mientras que *M. fortuitum* se considera productor de infecciones en pacientes inmunocompetentes hasta en 90%,⁹ *M. chelonae* afecta con mayor frecuencia a personas inmunodeprimidas.¹⁰

En términos clínicos, las lesiones en la piel pueden manifestarse como celulitis, furunculosis, úlceras, nódulos dolorosos, gomas y abscesos que drenan contenido purulento o serosanguíneo. Las especies más comúnmente relacionadas con enfermedades en la piel son *Mycobacterium marinum*, *ulcerans*, *fortuitum*, *chelonae* y *abscessus*.¹¹

Se comunican dos casos clínicos por *M. chelonae*, uno adquirido en medio hospitalario y otro en la comunidad. Las características clínicas similares fueron la aparición de orificios fistulosos y úlceras, la evolución crónica, así como respuesta similar al tratamiento convencional.

Cuadro 1. Clasificación de Runyon de las micobacterias atípicas

Grupo I	Producen pigmento cuando se exponen a la luz (fotocromógenas)
Grupo II	Producen pigmento en la oscuridad
Grupo III	No producen pigmento
Grupo IV	Bacterias de rápido crecimiento; ² que muestran cultivo positivo en los primeros siete días ³

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 68 años de edad, quien cursó con hernia inguinal bilateral que requirió hernioplastia con colocación de malla hacía 20 años; tuvo una segunda hernioplastia y recolocación de malla en 2015, en cuyo posoperatorio tardío tuvo una fístula y úlcera en abdomen, que secretaba material seropurulento.

A la exploración física se encontró una dermatosis localizada al tronco del que afectaba el abdomen en el hipogastrio y el flanco izquierdo, constituida por una placa vegetante de bordes irregulares eritematosa con tres pequeñas úlceras u orificios fistulosos por donde drenaba secreción seropurulenta. No había fiebre ni dolor (**Figuras 1 y 2**).

En el flanco derecho se palpó una masa blanda renitente de 8 cm de diámetro, no fija a planos profundos y no dolorosa (que correspondía a la hernia inguinal). Con diagnóstico clínico de micobacteriosis atípica vs tuberculosis cutánea



Figura 1. Caso clínico 1: dermatosis en el hipogastrio y el flanco izquierdo.



Figura 2. Caso clínico 1: aspecto de la dermatosis al mes de tratamiento.

se inició protocolo de estudio con biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática, que se encontraron en límites normales. Se obtuvo telerradiografía de tórax sin anomalías. El derivado proteico purificado (PPD) fue negativo. La biopsia de piel demostró infiltrado granulomatoso, no tuberculoso crónico (**Figura 3**).

Se envió muestra de piel al Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de México y el departamento de micobacteriosis envió el resultado de cultivo negativo para bacilo tuberculoso y positivo para *M. chelonae*. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Genexpert Mtb/Rif en tiempo real resultó positiva para *M. chelonae*.

Se inició tratamiento con claritromicina a dosis de 500 mg/12 h durante 6 meses, con mejoría relativa, se inició doxiciclina 100 mg cada 24 h durante tres meses, con lo que hubo disminución del tamaño de la lesión, los orificios fistulosos dejaron de drenar material seropurulento y se envió a cirugía general para una tercera reintervención y corrección de hernia inguinal.

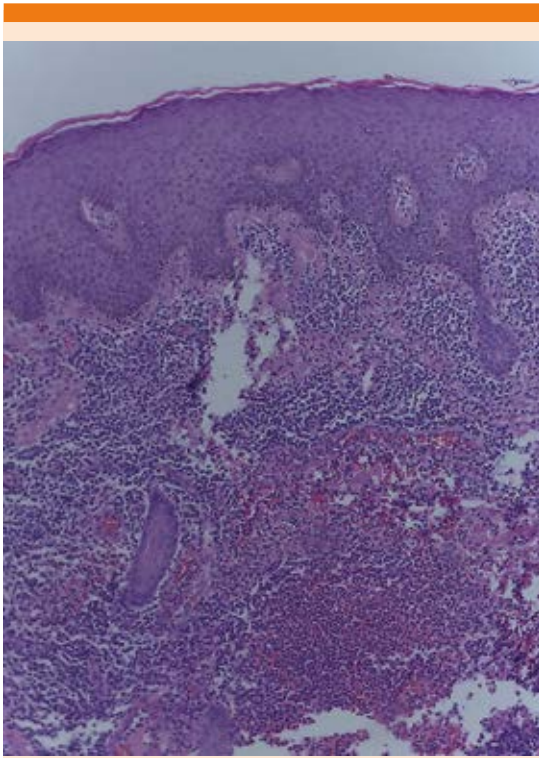


Figura 3. Microfotografía 4X H/E con atrofia epidérmica y papilomatosis e infiltrado inflamatorio granulomatoso crónico (caso 1).

Caso 2

Paciente masculino de 32 años de edad originario y residente de Texcaltitlán, Estado de México, dedicado a la agricultura, alcoholismo ocasional a base de fermentados, casa-habitación tipo rural sin servicios básicos. En 1994 vivió en Fresno, California, Estados Unidos, donde también se dedicó a la agricultura hasta 1997.

Inició a los 12 años de edad con una dermatosis de 20 años de evolución, constituida por una herida en la pierna derecha, que fue creciendo en longitud y aumentando de volumen, cambiando de color piel a marrón claro, fue tratado por médicos generales, sin observar cambios en la dermatosis. El paciente refirió que en Fresno, California, Estados Unidos, le iniciaron tratamien-

to con diagnóstico de tuberculosis cutánea con antifímicos; no obstante, desconocía con certeza qué tipo y a qué dosis. Refirió que durante seis meses tuvo alivio transitorio de la lesión; sin embargo, al año inició nuevamente con recaída.

Acudió a consulta privada de dermatología donde se encontró una dermatosis localizada a la pierna derecha, constituida por una placa eritematosa en la periferia y en el centro se observaba color marrón; se palpaba piel atrófica en algunas zonas que alternaba con micronódulos y gomas de 0.8-1.0 cm de diámetro con costras hemáticas, escama furfurácea periférica. Negó síntomas concomitantes (**Figura 4**).



Figura 4. Caso clínico 2: aspecto clínico en la extremidad inferior derecha con una placa constituida por mancha color ocre, micronódulos, gomas, costras hemáticas y cicatrices.



Con diagnóstico presuntivo de tuberculosis cutánea variedad pápulo-necrótica, se realizó biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, reactantes de fase aguda y radiografías de la extremidad afectada, que se encontraron en límites normales. El PPD fue positivo y midió 15 mm de diámetro, la biopsia de piel se envió al departamento de patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex) con diagnóstico patológico de inflamación crónica granulomatosa de causa fímica.

Se envió muestra de piel al Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de México, el resultado fue de cultivo negativo para bacilo tuberculoso y positivo para *M. chelonae*. La PCR Genexpert Mtb/Rif en tiempo real resultó positiva para *M. chelonae*.

Se inició tratamiento en forma conjunta con la Jurisdicción Tenancingo del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) con claritromicina a dosis de 500 mg/12 h durante ocho meses, fomentaciones con sulfato de cobre y la evolución ha sido tórpida, no ha habido secreción seropurulenta, pero la dermatosis ha sufrido mínimos cambios cicatriciales.

DISCUSIÓN

Se comunican dos casos clínicos, uno en el contexto comunitario y otro intrahospitalario con lesiones crónicas secundarias a *M. chelonae*.

Aunque todas las micobacterias tienen la capacidad de infectar la piel, *Mycobacterium chelonae* se ha descrito en algunos casos en pacientes a quienes se les efectuó liposucción y algunos otros pacientes posoperados. Igualmente se ha descrito la erosión de bandas gástricas por parte del patógeno, así como la infección ocular en pacientes postrasplantados de córnea.^{12,13} La mayor parte de la evidencia de infecciones de este tipo

proviene de pacientes inmunodeprimidos, en quienes se han descrito varios factores de riesgo, como infecciones crónicas, cáncer o terapia inmunosupresora; inadecuada esterilización de instrumentos médicos y contacto traumático en heridas quirúrgicas con agujas o con otro material contaminado.¹¹ El incremento en las lesiones por infección de micobacterias atípicas se ha relacionado con la terapia antirretroviral en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Asimismo, se han notificado casos de infecciones cutáneas diseminadas en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y postrasplantados renales.² No obstante, la relevancia de estos factores de riesgo se desconoce en pacientes inmunocompetentes debido a que existen pocos casos reportados, como el de nuestros pacientes.

La fisiopatología de la infección por *Mycobacterium chelonae* es poco conocida; sin embargo, se sabe que los gérmenes entran por inhalación en los pulmones o penetran a través de lesiones en la piel o secundario a procedimientos quirúrgicos y cosméticos.^{14,15}

En Brasil se notificaron infecciones por micobacterias de rápido crecimiento de 1998 a 2009, los años con más prevalencia fueron entre 2006 y 2008 y durante este último periodo, 13 casos correspondieron a infección por *Mycobacterium chelonae*, la edad media de los pacientes fue de 51 años y todos eran mujeres; el procedimiento asociado fue la inyección de diversas sustancias modelantes en la cara para efectos cosméticos.¹⁶

Se estudiaron 49 pacientes con infección por micobacterias que habían recibido biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y *M. chelonae* se identificó en cinco de esos pacientes.¹⁷

En 2003 se reportaron tres casos de *M. chelonae* y *M. fortuitum*, infecciones causadas por procedimientos podológicos en el sur de California.⁷

Como parte del tratamiento de úlceras cutáneas crónicas, lo primero que debe hacerse es historia clínica y exploración física detalladas, en las que debemos obtener datos como la causa, cronicidad de la lesión, la lesión primaria, progresión o evolución de la lesión, si duele o es sintomática, tratamientos previos y si ha habido alivio con éstos, preguntar respecto a otras enfermedades y en el caso de estas lesiones es muy importante conocer si se asocia con un procedimiento quirúrgico previo (**Figura 5**).

En estos casos en particular, los pacientes tenían más de cuatro semanas de evolución con la lesión, por lo que se trataba de una úlcera crónica. Las lesiones cutáneas pueden aparecer uno o dos

meses después de la inoculación, pero se han reportado periodos de latencia mayores a 15 años.¹⁸

En relación con las lesiones, no se conoce la primaria; sin embargo, ambos casos evolucionaron hacia la úlcera y en uno de ellos hacia la fistulización.

La evaluación de los pacientes con úlceras cutáneas debe incluir estudios de laboratorio generales, como biometría hemática, marcadores de inflamación, hemoglobina glucosilada y, en algunos casos, abordaje específico de causas reumatológicas, vasculares o de alteraciones en la coagulación, además de cultivos para evitar un resultado falso positivo secundario a colonización o biota habitual de la piel, por lo que se sugiere que el tejido analizado sea de tejidos más profundos, con especial insistencia en la cantidad de colonias por gramo de tejido y tinciones especiales para micobacterias, hongos y otros patógenos que se sospechen.

En relación con nuestros pacientes, la clínica y los estudios de laboratorio no sugerían inflamación sistémica o algún otro dato compatible con las enfermedades descritas.

Una vez concluido el abordaje de causas frecuentes de úlceras crónicas, la sospecha diagnóstica se limitó a un número menor de posibilidades, entre las que se incluía *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas; el cultivo y las pruebas de biología molecular confirmaron el diagnóstico.

Las manifestaciones se caracterizan por la cronicidad y escasa respuesta sin el tratamiento adecuado; sin embargo, el cuadro suele ser inespecífico y su diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha clínica.

El diagnóstico clínico es difícil porque se trata de una dermatosis polimorfa y la sospecha clínica

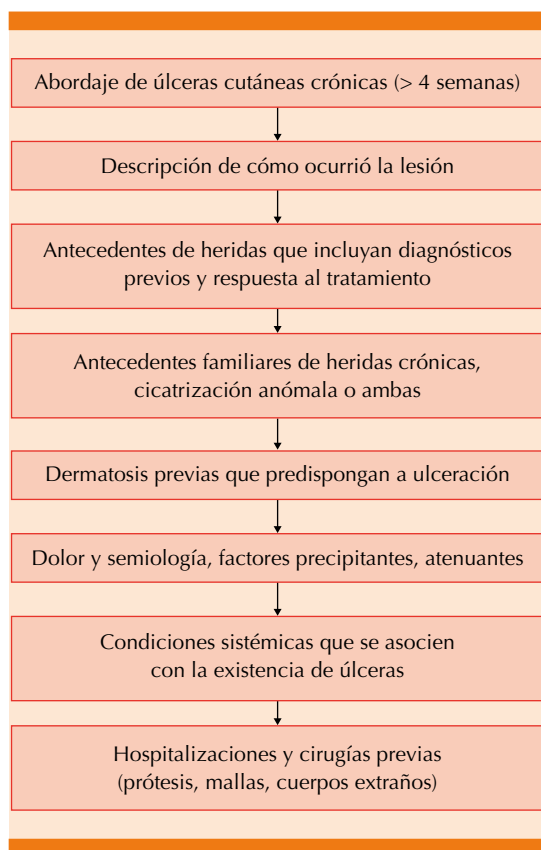


Figura 5. Abordaje general de una úlcera crónica. Adaptada por los autores de la referencia 19.



suele ser baja; clínicamente predominan los nódulos, gomas, fistulas y cicatrices producto de las mismas lesiones, por lo que nos ayudamos de otros métodos diagnósticos como son:

1. La histología con tinción de hematoxilina y eosina que se caracteriza por un infiltrado granulomatoso con inflamación crónica, inespecífica y supurativa, donde difícilmente se observan granulomas de tipo tuberculoide, la histología de las lesiones puede ayudar, pero no es específica durante los tres primeros meses.¹⁴

2. Los métodos tradicionales usados para la identificación de micobacterias, como la tinción de Ziehl-Neelsen o cultivo de Lowenstein-Jensen, no son suficientemente sensibles, son positivos en menos de 15% de los casos. El cultivo del tejido es el patrón de referencia para la detección de micobacterias atípicas, pero deben tener una temperatura específica para el desarrollo de las mismas. Para el crecimiento óptimo de micobacterias atípicas la temperatura adecuada es de 37°C y específicamente para *Mycobacterium chelonae* de 28°C,²⁰ otros cultivos que pueden utilizarse son caldo de tioglicolato, agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey.

3. Métodos moleculares novedosos, como la secuenciación de ácidos nucleicos y los genes blanco más recurridos son hsp65, gyrB, recA, rpoB y el gen 16S de ARNR, lo que ha significado la rápida identificación en comparación con los cultivos. En Holanda se estudió la utilidad de ADN 16S ribosomal para el diagnóstico de infección por micobacterias atípicas cutáneas, se encontró hibridización positiva con *Mycobacterium fortuitum*, pero no indicaba infección con el organismo, por lo que fue necesario repetir varias veces la prueba y el diagnóstico se corroboró con el cultivo.²¹

4. El diagnóstico hasta el momento se establece mediante reacción en cadena de la polimerasa y

esta técnica se introdujo recientemente para detectar estas micobacterias en lesiones de la piel.

El diagnóstico tardío de infecciones por micobacterias en las extremidades, seguido de tratamiento inadecuado y progresión a estructuras más profundas, resulta en destrucción articular, osteomielitis y amputación de la extremidad afectada.

El tratamiento de elección es la claritromicina a dosis de 500 mg/12 h. Es el fármaco agonista altamente específico contra infecciones por *Mycobacterium chelonae* y su administración es el único tratamiento validado por un ensayo clínico y publicado en las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas/Sociedad Americana del Tórax, publicadas en 2007.²² Los aislamientos de *Mycobacterium fortuitum* son habitualmente susceptibles a amikacina, imipenem-cilastatina, quinolonas y sulfamidas con susceptibilidad variable a doxiciclina y cefotaxima.^{23,24} También se ha demostrado que la tobramicina es más activa que la amikacina, pero solamente en estudios *in vitro*.²²

La duración y combinación de los antibióticos prescritos como tratamiento todavía no están bien definidas. El desbridamiento quirúrgico antes del tratamiento con antibióticos se recomienda contra *M. fortuitum* y *M. chelonae*, lo que ha mostrado resultados favorables.²⁵

CONCLUSIÓN

Se comunican dos casos clínicos de infección por *Mycobacterium chelonae*. Uno adquirido en medio hospitalario y otro en la comunidad, cuyas características clínicas variaron por el medio donde se adquirió la enfermedad, la dificultad en el diagnóstico clínico, la topografía, la evolución crónica y la falta de síntomas sistémicos, así como la mala respuesta a los antibióticos, sobre todo del caso adquirido en

la comunidad. Consideramos que es importante la comunicación de estos casos clínicos para el diagnóstico e intervención oportunos de los diferentes especialistas que atendemos este tipo de infecciones.

Las infecciones cutáneas por *M. chelonae* suelen tener un desenlace favorable tras iniciar el tratamiento antimicrobiano específico y en algunos casos requieren desbridamiento quirúrgico.

En nuestros pacientes, a pesar de la realización de estudios de laboratorio y un extenso abordaje clínico en el que se descartaron otras causas, como úlceras vasculares, algunas causas reumatológicas, tumorales o secundarias a medicamentos, se requirieron pruebas sumamente complejas, como la PCR, para confirmar el diagnóstico, situación que dificulta el manejo considerando que las infecciones por este patógeno son comunes en Estados Unidos y Australia, pero también en países con menos recursos e infraestructura en salud como la India, China, Brasil y Arabia Saudita.

REFERENCIAS

- Collina G, Morandi L, Lanzoni A, Reggiani M. Atypical cutaneous mycobacteriosis diagnosed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2002;147(4):781-4.
- Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JQ. Atypical mycobacterial cutaneous infections. *Dermatol Clin* 2009;27(1):63-73.
- Streit M, Bregenzer T, Heinzer I. Hautinfektionen durch atypische Mykobakterien. *Der Hautarzt* 2008;59(1):59-71.
- Scholnik Cabrera A, Hernández Castro R, Vega Memije ME, Arenas Guzmán R, Fernández Martínez RF. Lipotransferencia complicada con micobacteriosis atípicas. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2014;150:311-6.
- Rizzo Gnatta J, Leonice, Silva da M, Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Paes da Silva MJ. Atypical mycobacterias associated to acupuncture: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2013;21(1):450-8.
- Murback ND, Higa Júnior MG, Pompílio MA, et al. Disseminated cutaneous atypical mycobacteriosis by *M. chelonae* after sclerotherapy of varicose veins in an immunocompetent patient: a case report. *An Bras Dermatol* 2015;3:138-42.
- Sniezek PJ, Graham BS, Busch HB, Lederman ER, Lim ML, Poggemyer K, et al. Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. *Arch Dermatol* 2003;139(5):629-34.
- Rocchetti TT, Silbert S, Gostnell A, Kubasek C, et al. Detection of *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* group, and *Mycobacterium fortuitum* complex by a multiplex real-time PCR directly from clinical samples using the BD MAX system. *J Molecular Diagn* 2017;19(2):295-302.
- Pagliai Redbord K, Shearer DA, Gloster H, Younger B, Connelly BL, Kindel SE, et al. Atypical *Mycobacterium furunculosis* occurring after pedicures. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3):520-4.
- Hamaguchi Y, Fujimoto M, Oishi K, Kitajima S, Wada T, Takehara K. Cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. *Eur J Dermatology* 2013;23(5):700-40.
- Fontana RT. As micobactérias de crescimento rápido e a infecção hospitalar: um problema de saúde pública. *REBEn*. 2008;61(3):371-6.
- Memon MA, Memon B, Whitby M. *Mycobacterium chelonae* associated with rapid erosion of non-sutured laparoscopic gastric band. *Int J Surg Case Rep* 2016;24:4-6.
- Chowdhury HR, Comyn O, Jones G, Nanavaty MA. *Mycobacterium chelonae* in a tectonic corneal graft. *Oman J Ophthalmol* 2016;9(3):177.
- Zosso C, Lienhard R, Siegrist HH, Malinverni R, Clerc O. Post liposuction infections by rapidly growing mycobacteria. *Infect Dis (London, England)* 2015;47(2):69-72.
- van Ingen J, de Zwaan R, Dekhuijzen RP, Boeree MJ, & van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae*-abscessus group isolation in 95 patients. *J Infect* 2009;59(5):324-331.
- Leao SC, Tortoli E, Viana-Niero C, et al. Characterization of mycobacteria from a major Brazilian outbreak suggests that revision of the taxonomic status of members of the *Mycobacterium chelonae*-*M. abscessus* group is needed. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):2691-2698.
- Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE, Polgreen PM, & Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis* 2008;46(11):1738-1740.
- El-Khalawany MA. Atypical mycobacterial cutaneous infections in Egyptians: A clinicopathological study. *J Dermatol* 2014;41(4):303-10.
- Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, et al. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2):185-206.
- Rosenmeier GJ, Keeling JH, Grabski WJ, McCollough ML, Solivan GA. Latent cutaneous *Mycobacterium for-*



- tuitum* infection in a healthy man. J Am Acad Dermatol 1991;25(5):898-902.
21. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2008;15(4):716-746.
 22. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(4):367-416.
 23. Jogi R, Tying SK. Therapy of nontuberculous mycobacterial infections. Dermatol Ther 2004;17(2):491-8.
 24. Witteck A, Ohlschlegel C, Boggian K. Delayed diagnosis of atypical mycobacterial skin and soft tissue infections in non-immunocompromised hosts. Scand J Infect Dis 2008;40(11-12):877-80.
 25. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, et al. Infections caused by *Mycobacterium abscessus*: epidemiology, diagnostic tools and treatment. Expert Rev Anti-infective Ther 2016;14(12):1139-1154.

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



Años
Infinitamente



EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE



Empiema por toxoplasmosis

Empyema due to toxoplasmosis.

Carlos Denis-García,¹ Carlos Ramón López-Brito,² Oscar Flores-Barrientos,³ Julio Cesar Robledo-Pascual,⁴ Víctor García-Pérez⁵

Resumen

La toxoplasmosis es una enfermedad ocasionada por *Toxoplasma gondii*, que habitualmente causa enfermedad asintomática en humanos inmunocompetentes; en pacientes inmunodeprimidos las manifestaciones son atípicas y severas. Este artículo describe el caso de una joven de 14 años previamente sana con diagnóstico de empiema por *Toxoplasma gondii* mediante observación directa del protozoo en líquido pleural y en biopsia pulmonar, que se curó con lavado y decorticación, así como con tratamiento médico con trimetoprim con sulfametoxazol.

PALABRAS CLAVE: Toxoplasmosis; empiema; *Toxoplasma gondii*.

Abstract

Toxoplasmosis is a disease caused by *Toxoplasma gondii*, which usually causes asymptomatic disease in immunocompetent humans; in immunocompromised patients, the manifestations are atypical and severe. This article describes the case of a 14-year-old girl, previously healthy with diagnosis of empyema by *Toxoplasma gondii* by direct observation of the protozoon in pleural fluid and lung biopsy, which was resolved with washing and decortication as well as medical management with trimethoprim with sulfamethoxazole.

KEYWORDS: Toxoplasmosis; empyema; *Toxoplasma gondii*.

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Internista.

³ Especialista y jefe del servicio de Infectología.

⁴ Especialista y jefe del servicio de Neumología.

⁵ Especialista en cirugía cardiovascular. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa, Tabasco, México.

Recibido: 9 de febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Carlos Denis García
denis_solaris@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Denis-García C, López-Brito CR, Flores-Barrientos O, Robledo-Pascual JC, García-Pérez V. Empiema por toxoplasmosis. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):994-999.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.1995>



ANTECEDENTES

La toxoplasmosis es una infección con distribución mundial, causada por un protozooario intracelular. En pacientes inmunocompetentes usualmente causa infección asintomática; sin embargo, la infección latente puede persistir durante toda la vida. En pacientes con inmunodepresión puede causar expresiones graves de la enfermedad.

La seroprevalencia en los países subdesarrollados se correlaciona con los hábitos higiénicos y dietéticos, en algunos países llega a ser, incluso, de 90% sin que en la mayoría de los casos aparezca como una enfermedad clínica manifiesta. La transmisión implica activamente a los felinos porque son los únicos animales en los que *T. gondii* puede completar el ciclo reproductivo;¹ el felino luego excreta ooquistes infecciosos en las heces. En los sujetos inmunocompetentes generalmente la infección aguda es asintomática; sin embargo, algunas ocasiones puede haber una infección sistémica aguda caracterizada por desarrollo de 5 a 23 días, ésta casi siempre es de curso benigno y de alivio espontáneo.²

En raras ocasiones los pacientes inmunocompetentes pueden padecer una enfermedad grave, como neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis, pericarditis o polimiositis, hepatitis o encefalitis.

Se comunica el caso clínico de un curso atípico de la enfermedad con afección pulmonar y pleural.³⁻⁵

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 14 años de edad, con escolaridad secundaria en curso, nivel socioeconómico medio, ambos padres sanos, sin antecedentes heredofamiliares importantes.

Negó enfermedades crónico-degenerativas, alérgicas, traumáticas, quirúrgicas o transfusionales, así como etilismo, tabaquismo u otras toxicomanías. No había iniciado vida sexual, menarquia a los 14 años, ciclo 30 x 3-4, irregular.

El padecimiento actual lo inició siete días previos al ingreso con fiebre de 39°C continua, sin predominio de horario, que controlaba parcialmente con paracetamol vía oral, acompañada de astenia, adinamia, hiporexia, así como ataque al estado general y disnea de medianos esfuerzos, negó tener tos. Ante la disnea acudió al Hospital del Niño de Tabasco donde la nebulizaron con broncodilatadores con escasa mejoría y la egresaron. Posterior a eso, un día antes del ingreso a urgencias tuvo incremento de la disnea incluso en reposo, así como dolor tipo pleurítico en el hemitórax izquierdo, por lo que acudió a Urgencias de nuestra unidad con posterior ingreso al área de Medicina Interna.

A la exploración se observó: TA 110/60 mmHg, FC 110 x min, FR 25 x min, temperatura de 37°C con adecuada orientación en tiempo, espacio y persona, cooperadora con facies de angustia con palidez +/+++ , con mucosa oral subhidratada, ojos simétricos, pupilas 3 mm, cuello sin adenopatías, tórax asimétrico a expensas de disminución de los movimientos del hemitórax izquierdo, campo pulmonar derecho con murmullo vesicular conservado, campo pulmonar izquierdo con murmullo vesicular abolido, vibraciones vocales abolidas y submatidez a la percusión; se integró el síndrome de derrame pleural izquierdo, precordio con ruidos cardiacos rítmicos sin soplo o frote. Abdomen blando, sin hiperalgia, peristalsis normal, sin visceromegalias, genitales sin lesiones, extremidades íntegras.

La citometría hemática reportó 14,000 leucos $\text{cél}/\text{mm}^3$ a expensas de neutrofilia de 84%, fórmula roja sin alteraciones. Electrolitos séricos,

química sanguínea de seis elementos y pruebas de funcionamiento hepático sin alteraciones. La gasometría arterial con FiO_2 a 33% reportó pH 7.5, pO_2 141 mmHg, pCO_2 25 mmHg, HCO_3 25 mmol/L, lactato 1.1, sat 94%.

La radiografía de tórax inicial mostró derrame pleural de 100% en el hemitórax izquierdo con desplazamiento de las estructuras contralaterales (**Figura 1**).

Se realizó toracocentesis diagnóstica y terapéutica de la que se obtuvo material francamente purulento fétido, las muestras se enviaron a microbiología, así como tinciones y cultivos, se dejó tubo torácico de 7 F a succión (**Figura 2**). Los familiares no aceptaron la colocación de sonda endopleural. Se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y clindamicina.

La tomografía de tórax evidenció múltiples localizaciones por lo que se clasificó como derrame pleural Light 7 (**Figura 3**). El reporte de microbiología fue de abundantes polimorfonucleares con abundantes taquizoítos.



Figura 1. Radiografía de tórax que muestra derrame pleural izquierdo.

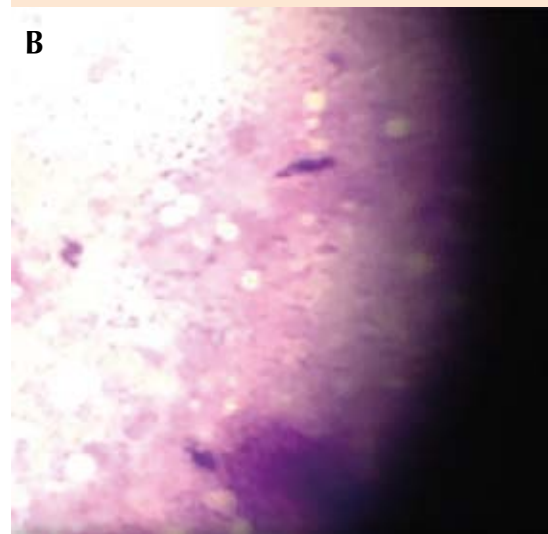
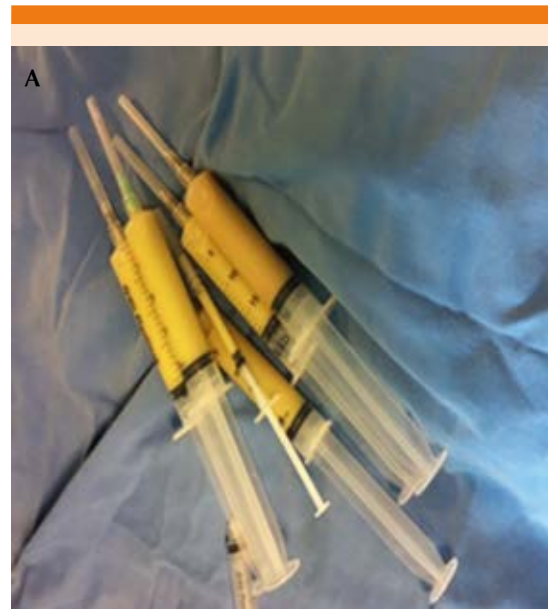


Figura 2. A. Características macroscópicas de líquido de empiema. **B.** Se observa un taquizoíto.

Se solicitó valoración a Cirugía cardiovascular para lavado y decorticación, así como toma de biopsia pulmonar y pleural en busca de toxoplasmosis, misma que se realizó con los siguientes hallazgos: no se realizó decorticación total por

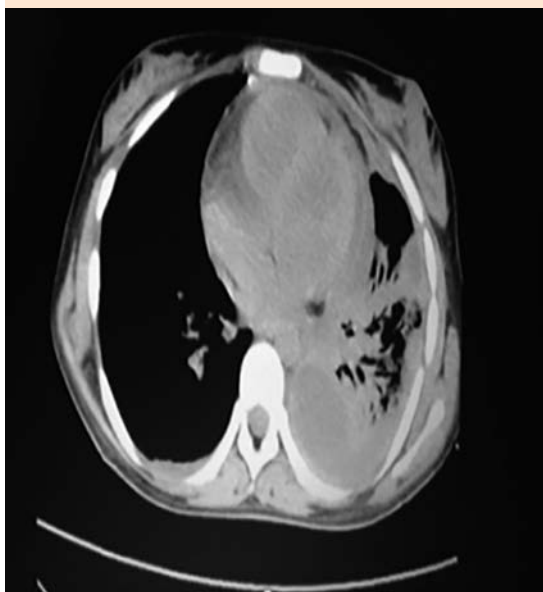
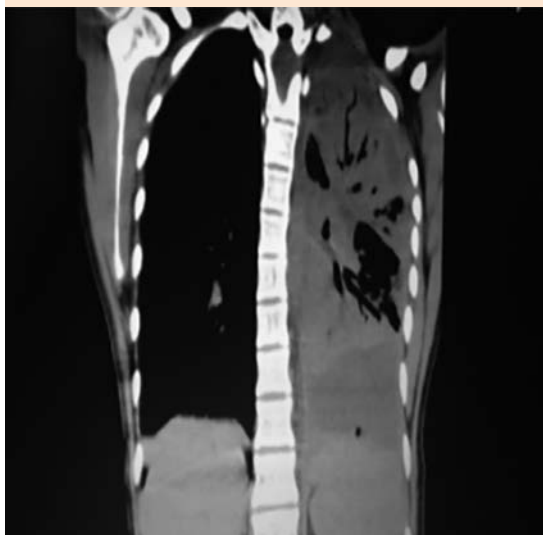


Figura 3. Tomografía con derrame pleural izquierdo y con múltiples tabiques.

pleura delgada y adherida al parénquima pulmonar, el lóbulo superior no se expandía totalmente, abundante fibrina, pasó a terapia intensiva con drenaje por dos sondas endopleurales anterior y posterior.

Se decidió el cambio a trimetoprim con sulfametoxazol durante 15 días intrahospitalarios con posterior alivio de los síntomas; la paciente estaba afebril con evolución favorable del evento quirúrgico; se le retiraron ambas sondas endopleurales con adecuada expansión pulmonar izquierda. El reporte de patología fue positivo para toxoplasmosis pulmonar (**Figura 4**). Ante la manifestación atípica se inició protocolo de inmunodeficiencia, se solicitó ELISA para VIH; las concentraciones de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgD fueron normales, así como las concentraciones de complemento C3 y C4; éstas fueron las únicas pruebas que pudo costear la paciente, se concluyó que era una paciente inmunocompetente.

Se consensó con los servicios de Infectología y Neumología dejar cobertura con trimetoprim durante 12 meses y control en la consulta, tras un seguimiento de dos años se egresó por mejoría de la consulta de Medicina interna.

DISCUSIÓN

La toxoplasmosis es ocasionada por *T. gondii*, protozoo que pertenece a la familia Sarcocystidae que incluye géneros *Sarcocystis* y *Toxoplasma*,¹ ésta se distingue por proliferación del estadio activo del parásito taquizoíta, capaz

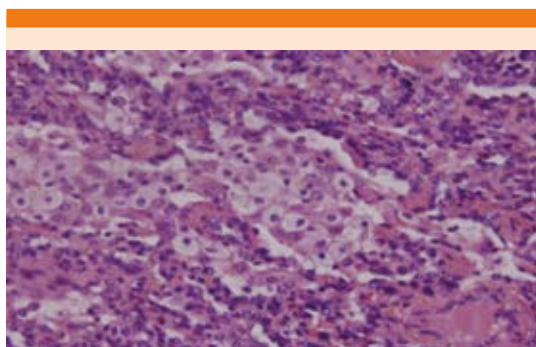


Figura 4. Reporte de patología con granulomas por toxoplasmosis pulmonar.

de producir necrosis por activación de una respuesta inflamatoria mononuclear. Es conocido el papel de INF- γ , IL-12 y TNF- α . En términos inmunológicos, hay respuesta Th1, que se encarga del control del protozoo.⁶

Las manifestaciones en sujetos inmunocompetentes son de alivio espontáneo, generalmente caracterizadas por linfadenopatía y fiebre. Los pacientes con complicaciones pulmonares son los afectados por inmunodepresión, principalmente infección por el VIH; la manifestación es una neumonitis y muy rara vez, derrame pleural.⁷

Los hallazgos de laboratorio en estos pacientes son inespecíficos. Los pacientes suelen tener linfocitosis con o sin células atípicas; las transaminasas suelen estar discretamente elevadas, al igual que la PCR.⁸

El estándar diagnóstico es la visualización del parásito en tejidos, en las biopsias de ganglios suele observarse hiperplasia folicular, así como infiltración de macrófagos tisulares, granulomas. Los taquizoítos pueden observarse; sin embargo, es muy difícil hacerlo por métodos convencionales; esto se facilita con inmunofluorescencia. Los parásitos pueden detectarse con técnicas de amplificación genética PCR.^{9,10}

Las pruebas serológicas son de utilidad; sin embargo, la mayoría de la población pudiera estar expuesta a *Toxoplasma* sin tener manifestaciones clínicas de importancia. La primoinfección se distingue por elevación de IgM que puede durar una semana posterior a los síntomas. Las concentraciones de IgG aparecen a las dos semanas y persisten durante toda la vida. En caso de sospecha y serología negativa estamos obligados a analizar el contexto clínico y repetir en una semana.

El diagnóstico diferencial es de suma importancia porque aproximadamente 1% de los síndromes mononucleósicos será ocasionado por *Toxoplasma*, por tanto, todo paciente con fiebre y adenopatía es sospechoso. Las alternativas diagnósticas son varias: Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH agudo, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, tuberculosis, sarcoidosis.¹¹

Tratamiento de la infección aguda

Los pacientes inmunocompetentes no requieren tratamiento. La indicación para tratarlos es en caso de persistencia de los síntomas más de cuatro semanas o manifestaciones graves, como neumonitis, miocarditis, encefalitis, uveítis o miositis.^{7,12}

Los regímenes para pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos es el mismo; sin embargo, la duración en inmunocompetentes es más corta. Debe prescribirse pirimetamina 100 mg en carga seguida de 25 a 50 mg/día más sulfadiazina 2 a 4 g divididos en tres tomas, esto acompañado de leucovorin; en caso de no contar con sulfadiazina puede sustituirse por clindamicina 1200 mg en tres tomas.

Como régimen alternativo, en caso de no disponer de pirimetamina puede darse dosis de trimetoprim con sulfametoxazol a dosis de 25 mg/kg/día con base en el sulfametoxazol dividido en dos dosis, con vigilancia de las reacciones adversas que no son infrecuentes.⁷

Medidas preventivas

Cocinar la carne a más de 63°C o congelar a temperaturas bajo cero al menos durante varios días, lavar utensilios utilizados en carne cruda, como tablas y cuchillos y uso de guantes al manipular la arena para gato.



REFERENCIAS

1. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000;30:1217.
2. O'Connell S, Guy EC, Dawson SJ, et al. Chronic active toxoplasmosis in an immunocompetent patient. *J Infect* 1993;27:305.
3. Leal FE, Cavazzana CL, Andrade HF Jr, et al. Pneumonia due to *Toxoplasma gondii* in immunocompetent subjects: report of a case and review. *Clin Infect Dis* 2007;44:e62.
4. Montoya JG, Jordan R, Lingamneni S, et al. Myocarditis and toxoplasmic polymyositis in patients with acute acquired toxoplasmosis diagnosed during life. *Clin Infect Dis* 1997;24:676.
5. Couvreur J. Diagnostic serologique actuel toxoplasmose. Le test of Remington. *Gaz Med Fr* 1975;4:377-380.
6. Darde ML, Vilena J, Pinon M, Beguinot I. Severe toxoplasmosis caused by a *Toxoplasma gondii* strain with a new isoenzyme type acquired in French Guiana. *J Clin Microbiol* 1998;36:324.
7. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
8. Zaharopoulos P. Demonstration of parasites in toxoplasma lymphadenitis by cytology by fine needle aspiration: report of two cases. *Diagn Cytopathol* 2000;22:11.
9. Weiss LM, Chen YY, Berry GJ, et al. Infrequent detection of *Toxoplasma gondii* genome in toxoplasmic lymphadenitis: a polymerase chain reaction study. *Hum Pathol* 1992;23:154.
10. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1973;289:878.
11. Remington JS, Barnett CG, Meikel M, Lunde MN. Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. *Arch Intern Med* 1962;110:744.
12. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005;112:1876.

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.

zinolox 4G[®]

Moxifloxacino

Quinolona de 4ta generación
de **amplio** espectro¹

- X Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común²
- X Efecto bactericida, elevados niveles tisulares³
- X Flexibilidad de tratamiento de 5, 7 y 10 días^{4,5}



Cómoda
Posología



5 NUEVA PRESENTACIÓN
tabletas



LIDMONT



Años
Infinitamente

1. McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimycobacterial activity in the presence of gyrA mutations." *Antimicrob Agents Chemother* 58(5): 2910-2915. 2. Talon, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S64-71. 3. Krause, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S51-63. 4. Anzeto, A., et al. (2006). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." *Clin Infect Dis* 42(1): 73-81. 5. Anzeto, A. and M. Miravilles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic..." Talon, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S64-71. No. Reg. 078M/2014. No. de Ingreso SSA: 16330020213075





Mielofibrosis primaria manifestada como fiebre de origen desconocido

Primary myelofibrosis manifested as fever of unknown origin.

Sergio Alberto Mendoza-Álvarez,¹ Leslie Moranchel-García,¹ Brenda Grisel Rodríguez-Corchado,¹ Alejandro Deras-Quiñones²

Resumen

Se comunica el caso de un paciente de 55 años de edad que inició con fiebre como síntoma principal de su padecimiento. Después de un protocolo de estudio sistematizado y orientado se llegó al diagnóstico de fiebre de origen desconocido como síndrome, cuyo diagnóstico etiológico fue mielofibrosis primaria, enfermedad hematológica poco frecuente que se distingue por fibrosis de la médula ósea, esplenomegalia y anemia. Se revisa el abordaje de la fiebre y sus etapas de estudio siguiendo las recomendaciones actuales, técnicas y científicas, pero adaptadas a nuestro medio y recursos.

PALABRAS CLAVE: Fiebre; fiebre de origen desconocido; mielofibrosis primaria.

Abstract

This paper reports the case of a 55 year-old man who presented with fever as a primary symptom of his condition. A systematic protocol oriented study led to the diagnosis of fever of unknown origin as a syndrome whose etiologic diagnosis was primary myelofibrosis; rare hematologic disease characterized by fibrosis of the bone marrow, anemia and splenomegaly. A review of the approach of fever and stages of study is done according to current recommendations, technical and scientific, but adapted to our environment and resources.

KEYWORDS: Fever; Fever of unknown origin; Primary myelofibrosis.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Anatomía Patológica. UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 11 de febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Sergio Alberto Mendoza Álvarez
samami79@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mendoza-Álvarez SA, Moranchel-García L, Rodríguez-Corchado BG, Deras-Quiñones A. Mielofibrosis primaria manifestada como fiebre de origen desconocido. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):1000-1006. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2000>



ANTECEDENTES

En la causa de la fiebre de origen desconocido las principales series publicadas a partir de 1990 muestran cambios en la distribución de las distintas causas con disminución de las infecciones y mayor número de casos con enfermedades reumatológicas (inflamatorias no infecciosas). Respecto a las neoplasias, las de origen hematológico están principalmente representadas por el linfoma no Hodgkin.¹ La mielofibrosis primaria, por el contrario, generalmente no se manifiesta con fiebre y de hacerlo es de bajo grado. Forma parte de los síndromes mieloproliferativos crónicos y se caracteriza por la proliferación clonal de la célula reticular primaria que secundariamente produce fibrosis de la médula ósea por hiperactividad no clonal de los fibroblastos. En el caso que comunicamos, el padecimiento comenzó como un síndrome febril que reunió los criterios establecidos para definirse como fiebre de origen desconocido clásica, que se acompañaba de importante hepatomegalia y esplenomegalia que hicieron necesaria la realización de laparotomía protocolizada y estudio histopatológico que demostró una metaplasia mieloide megacariopoyética característica.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años de edad, que inició su padecimiento seis meses previos a su hospitalización con fiebre diaria de incluso 38.5°C, acompañada de diaforesis nocturna y pérdida de peso de 11 kg, artralgias de manos y pies. Inicialmente fue tratado con vancomicina por sospecha de endocarditis al reportarse en hemocultivo *Staphylococcus haemolyticus*; sin embargo, la fiebre no remitió. Fue referido a nuestro hospital en donde se descartó vegetación por ecocardiograma transesofágico y se continuó protocolo de estudio por fiebre de origen desconocido.

Se solicitó el resto de cultivos, incluidos para *Mycobacterium*, coprocultivo y coproparasitoscópico, reacciones febriles, TORCH y panel viral para VIH, VHC y VHB, todos fueron negativos.

A la exploración física se obtuvo lo siguiente: talla: 1.70 cm, peso: 60 kg, IMC: 20.9 kg/m². Destacó únicamente hepatomegalia no dolorosa 2 cm por debajo del reborde costal, esplenomegalia y ausencia de adenopatías.

Los estudios de laboratorio arrojaron: glucosa 94 mg/dL, Cr 0.90 mg/dL, Na 136.1 mmol/L, Ca 8.1 mg/dL, ALT 129 U/L, AST 116 U/L, hemoglobina 8.9 g/dL, hematócrito 29.2%, leucocitos 7.3 K/uL, neutrófilos 55%, linfocitos 20%, monocitos 23%, plaquetas 74,000 K/uL, TP 16.5 seg, INR 1.22, TTPa 32.5 seg, BT 0.57 mg/dL, LDH 260 U/L, GGT 134 U/L, FA 797 U/L, albúmina 2.5g/dL, ácido úrico 5.4. EGO normal.

Marcadores tumorales: ACE 4.05 ng/mL, APE 0.18 (normal), PCR 107 mg/L, VSG 33, IgG 1980 mg/dL (700-1800), IgA 433 mg/dL (100-480), IgM 31.80 (60-250). Hierro 12 µg/dL, captación de hierro 265.4 µg/dL, saturación de hierro 4.52%, transferrina 229 mg/dL. Fibrinógeno 519 mg/dL, lisis de euglobulina > 120 minutos. ANAs y ENAs negativos. Complemento normal.

Estudios de imagen

El ultrasonido Doppler hepático mostró hepatoesplenomegalia. Incremento difuso de la ecogenicidad hepática en sus diferentes segmentos. Derivaciones esplenorreñales. Doppler con cambios parenquimatosos hepáticos difusos e hipertensión portal.

La tomografía computada de abdomen evidenció hepatoesplenomegalia, hígado homogéneo y bazo discretamente heterogéneo. En el retroperitoneo se observaron múltiples imágenes

hipodensas en cadenas interaorticocavales, periaórticas en relación con actividad ganglionar (**Figura 1**).

La panendoscopia mostró várices gástricas IGV1 con datos de mal pronóstico, gastropatía hipertensiva leve de McCormack y xantoma gástrico prepilórico.

Ante el hallazgo de hepatomegalia, esplenomegalia, alteraciones en la citometría hemática (anemia y trombocitopenia) y la existencia de adenomegalias se sospechó un síndrome linfoproliferativo, porque la causa infecciosa se volvió poco probable por los resultados obtenidos y el tiempo de evolución del padecimiento. Por esta razón se tomó la decisión de realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso. La primera mostró la médula ósea hiper celular con hiperplasia de series mieloide y eritroide y la segunda celularidad global aproximada de 80%, existencia de las tres series hematopoyéticas. Relación mielo/eritroide 8/3 con diferenciación desde promielocitos hasta bandas y segmentados. Reticulocitos de aspecto habitual, algunos con aspecto megaloblastoide. Megacariocitos de 3-4 por campo de alto poder (40X seco fuerte), atípicos, eritrocitos extravasados escasos, fibrosis reticulínica grado I-II focal, médula ósea hiper celular con hiperplasia de serie mieloide y eritroide (**Figura 2A**).

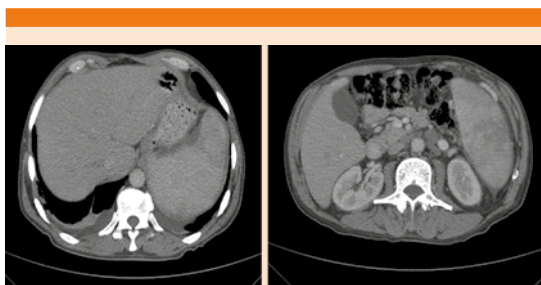


Figura 1. Tomografía de abdomen que muestra hepatomegalia y esplenomegalia. Actividad ganglionar retroperitoneal.

Debido a la falta de conclusión diagnóstica hasta este punto y persistencia de la fiebre, con reportes poco concluyentes y considerando la posibilidad de una enfermedad linfoproliferativa, se programó laparotomía protocolizada que reportó como principales hallazgos ascitis (100 cc), conglomerados ganglionares presacro, intracavaoárticos y periaórticos, hepatomegalia a 4 cm de líneas convencionales, con hígado de apariencia microquística y congestivo y datos histológicos de obstrucción de flujo de salida venoso hepático (**Figura 2B**). La esplenectomía reportó bazo de 20 x 15 cm con zonas fibrinopurulentas que semejan múltiples abscesos, adherido a cúpula diafragmática con vasculatura magistral, fibrocongestivo, con periesplenitis y hematopoyesis extramedular (**Figura 2C**). Ganglios linfáticos con hiperplasia mixta sin atipias (**Figura 2D**).

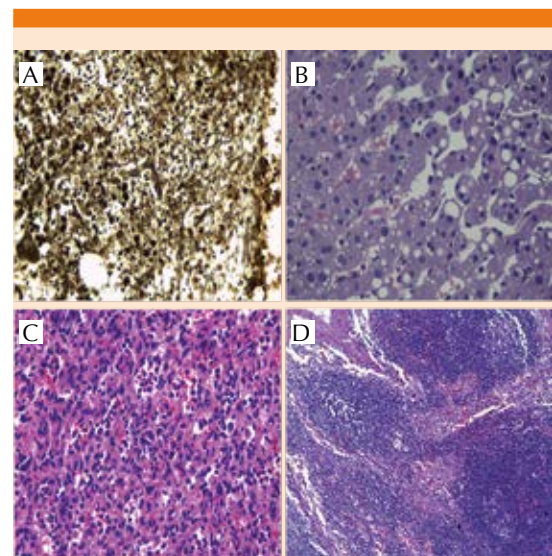


Figura 2. Biopsias. **A.** Hueso: fibrosis reticulínica grado I-II focal, médula ósea hiper celular con hiperplasia de serie mieloide y eritroide. **B.** Hígado: Datos histológicos de obstrucción de flujo de salida venoso hepático. **C.** Bazo: zonas fibrinopurulentas que semejan múltiples abscesos, con hematopoyesis extramedular. **D.** Ganglio retroperitoneal: hiperplasia mixta sin atipias.



La fibrosis reticulínica en la médula ósea, la hematopoyesis extramedular e hiperplasia de series mieloide y eritroide, junto con las alteraciones clínicas en relación con hipertensión portal en hígado no cirrótico y la ausencia de datos histopatológicos compatibles con linfoma apoyaron la sospecha de un trastorno mieloproliferativo como causa de la fiebre de origen desconocido y entre éstos, la mielofibrosis primaria explicaba los datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos del paciente al cumplirse dos criterios mayores y tres menores de esa enfermedad.

En la actualidad el paciente recibe tratamiento con talidomida, hidroxiurea y prednisona, con normalización de la citometría hemática, recuperación de peso y remisión de la fiebre.

DISCUSIÓN

En 1961, Petersdorf y Beeson definieron la fiebre de origen desconocido como una temperatura mayor de 38.3°C (101°F) en múltiples ocasiones durante un periodo de tres o más semanas sin obtener el diagnóstico preciso posterior a una semana de estudio con el paciente hospitalizado.^{3,4} Treinta años después, Durak y Street redefinieron el concepto considerando una fiebre mayor a 38.3°C en múltiples ocasiones, suprimiendo la necesidad de una semana de hospitalización y proponiendo una estancia hospitalaria de sólo tres días o tres consultas médicas subsecuentes, con resultados microbiológicos negativos luego de dos días de incubación. Asimismo, clasificaron la fiebre de origen desconocido en cuatro grupos: clásica, nosocomial, en pacientes neutropénicos y asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).⁵ Por último, Knockaert y otros autores propusieron un listado mínimo y más o menos uniforme de estudios diagnósticos negativos para clasificar a un paciente con fiebre de origen desconocido (**Cuadro 1**).^{6,7}

Cuadro 1. Criterios de fiebre de origen desconocido y estudios mínimos negativos de Knockaert

1. Fiebre ≥ 3 semanas de duración.
2. Temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ confirmada en el hospital al menos en dos ocasiones.
3. Sin orientación diagnóstica después de:
 - Historia clínica
 - Pruebas sanguíneas de rutina (biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, electrolitos y enzimas musculares)
 - Examen general de orina
 - Cultivos (al menos dos) de sangre y orina
 - Radiografía posteroanterior de tórax
 - Ultrasonido abdomino-pélvico
 - Anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo y factor reumatoide
 - Serología infecciosa de acuerdo con epidemiología local (reacciones febriles, serología IgM para virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, panel de hepatitis viral)

El diagnóstico de mielofibrosis primaria como causa de fiebre de origen desconocido es excepcional, tiene incidencia de 5-7 casos por millón de habitantes/año. También llamada metaplasia mieloide agnogénica; forma parte de los llamados síndromes mieloproliferativos crónicos. La media de edad de aparición es de 60 a 65 años.⁸ Evoluciona lentamente y algunos pacientes pueden vivir sin síntomas durante años, 33% de ellos son asintomáticos al momento del diagnóstico.

El signo más frecuente y característico es la esplenomegalia, dato que marcó la pauta en nuestro protocolo diagnóstico y la hematopoyesis extramedular. En 80% de los casos también se observa hepatomegalia. Las adenopatías, raras al inicio de la enfermedad, son algo más frecuentes en los casos de larga evolución en los que también pueden observarse nódulos cutáneos. Las alteraciones bioquímicas más comunes son aumento de LDH, ácido úrico y vitamina B₁₂. Con cierta frecuencia se detectan anticuerpos antinucleares y se observa positividad en la prueba de Coombs.⁹

En el frotis sanguíneo aparece anemia normocítica normocrómica y los rasgos característicos

de la hematopoyesis extramedular: dacriocitos, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos; también pueden encontrarse mieloblastos, proceso llamado leucoeritroblastosis. La cifra de leucocitos es muy variable y varía entre leucopenia y leucocitosis intensa. Lo mismo ocurre con las plaquetas porque en 20% de los casos se observa trombocitopenia y en 25% de los casos trombocitosis, esta última alteración fue evidente desde los primeros estudios solicitados a nuestro paciente.

En el aspirado de médula ósea se descubre hiper celularidad medular con hiperplasia de las tres líneas celulares y en particular megacariocitos aumentados, pero sin las típicas alteraciones morfológicas que distinguen a la mielofibrosis idiopática crónica de los otros procesos mieloproliferativos crónicos. La existencia de más de 25% de blastos es consistente con el diagnóstico de mielofibrosis. En las biopsias medulares se observan cuatro lesiones fundamentales: hiperplasia hematopoyética, fibrosis reticulínica, fibrosis colágena y osteoesclerosis.¹⁰⁻¹² Los análisis citogenéticos se utilizan para confirmar la mielofibrosis primaria y descartar otros trastornos mieloproliferativos. Entre 50 y 60% de las personas con mielofibrosis primaria tienen una mutación en el gen Janus quinasa 2 (JAK2), causante de la esplenomegalia, anemia y trombocitopenia.¹³ En nuestro hospital no fue posible realizar este análisis.

La mayoría de los casos (70-80%) se diagnostican en etapa mielofibrótica por la existencia de esplenomegalia acompañada de manifestaciones sistémicas; el restante 20 a 30% se establece en una etapa prefibrótica conocida también como fase celular, como el caso de nuestro paciente. En los casos de mielofibrosis aguda, los pacientes tienen pancitopenia, pero no esplenomegalia. La monocitosis en sangre periférica o médula ósea indican mielodisplasia.¹⁴

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y reducir el riesgo de complicaciones. La anemia requiere transfusiones, prednisona, eritropoyetina, inmunomoduladores como la talidomida y lenalidomida e incluso terapia con andrógenos (oximetolona y danazol), que puede promover la producción de glóbulos rojos y se prescribe para aliviar los síntomas de la anemia severa. Debe valorarse el requerimiento de esplenectomía en pacientes con hipertensión portal, esplenomegalia dolorosa, infartos esplénicos recurrentes, anemia dependiente de transfusiones o trombocitopenia. Aunque ocasionalmente se observa alivio de la anemia, este procedimiento se asocia con morbilidad de 15 a 30% y con mortalidad de 10% debido sobre todo a infecciones, hemorragias y trombosis. Además, en 20% de los pacientes sobreviene hepatomegalia y trombocitosis después de la esplenectomía.

También se prescribe hidroxiurea o incluso cladribina para tratar la trombocitosis. Los bisfosfonatos pueden aliviar el dolor óseo y mejorar los conteos sanguíneos. El alotrasplante de células madre es la única curación potencial de la mielofibrosis primaria. Sin embargo, por el riesgo notable de efectos secundarios potencialmente mortales no es una opción de tratamiento para la mayoría de las personas con mielofibrosis primaria debido a la edad, el avance de la enfermedad u otros problemas médicos concomitantes. En los últimos años se ha prestado especial interés al desarrollo de inhibidores de la proteína cinasa Jak2. Varios fármacos se encuentran en fase de desarrollo, entre ellos el lestaurtinib.^{15,16}

Los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de la mielofibrosis exigen los tres criterios principales y dos criterios menores (**Cuadro 2**).¹⁷

El pronóstico varía ampliamente entre los pacientes con mielofibrosis primaria. Los factores de riesgo vinculados con el pronóstico de cada

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de mielofibrosis (OMS)**Criterios principales**

1. Existencia de proliferación megacariocítica y atipia, acompañadas de reticulina o fibrosis colágena, o en ausencia de fibrosis de reticulina significativa, los cambios de megacariocitos deben acompañarse por aumento de celularidad de la médula ósea caracterizada por proliferación granulocítica y disminución de la eritropoyesis (llamada también enfermedad prefibrótica en fase celular)
2. No satisfacer el criterio de policitemia vera, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloide
3. Demostración de JAK2 617V mayor que F u otro marcador clonal, o en ausencia de otro marcador clonal, sin pruebas de fibrosis en la médula ósea por una enfermedad inflamatoria subyacente u otra enfermedad neoplásica

Criterios menores

1. Leucoeritroblastosis
2. Aumento de concentración sérica de lactato-deshidrogenasa (LDH)
3. Anemia
4. Esplenomegalia palpable

paciente se evalúan en forma individual. Mientras que la mediana de la supervivencia para las personas con mielofibrosis primaria es de 3.5 a 5.5 años, las personas menores de 55 años de edad con buenos factores de pronóstico tienen mediana de supervivencia de incluso 11 años. El Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) utiliza los siguientes cinco factores de riesgo para estimar la supervivencia a partir del momento del diagnóstico:¹⁸

- Edad: 65 años o mayor.
- Anemia: hemoglobina menor de 10 g/dL.
- Síntomas como fiebre, sudoraciones nocturnas o pérdida de peso.
- Leucocitosis mayor a 30,000/ μ L.
- Células blásticas sanguíneas circulantes, al menos 1%.

Según el IPSS, los pacientes sin ninguna de estas características adversas, excluida la edad, tienen mediana de supervivencia de más de 10 años. La existencia de por lo menos dos de las características anteriores reduce la mediana de supervivencia a menos de tres años. Alrededor de 12% de los casos de mielofibrosis primaria se transforman en leucemia mieloide aguda, razón por la que este paciente continúa en vigilancia por los servicios de Hematología y de Medicina Interna.¹⁹

Con el reporte de este caso queremos destacar que la mielofibrosis primaria es una causa excepcional de fiebre de origen desconocido y se diagnostica con base en una serie de criterios bien establecidos y alteraciones principalmente del sistema hematopoyético. Para establecer el diagnóstico etiológico temprano y otorgar el tratamiento oportuno debe seguirse un protocolo de estudio ordenado y sistematizado según los recursos de cada hospital para descartar los diagnósticos diferenciales de este síndrome, destaca el papel de la laparotomía exploradora y la toma de biopsias.

REFERENCIAS

1. Romo J, Muñoz J. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *Anales de la Facultad de Medicina* 2004;65(2):127-132.
2. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals disease characteristics prognostic factor and identification of risk groups. *Br J Haematol* 1998;102:684-90.
3. Petersdorf RO, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
4. Casarrubias-Ramírez M, Alfaro-Mejía JA, De Santiago-Leaños J, et al. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(Supl 1):S6-17.
5. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. En: Remington JS, Swartz MN, editors. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, volume 11. Boston: Blackwell; 1991;35-51.
6. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.

7. Salzberger B, Müller-Schilling M, Fleck M. Fever of unknown origin. *Z Rheumatol* 2013 Apr;72(3):255-66.
8. Tefferi A: Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342(17):1255-65.
9. Agarwal A, Morrone K, Bartenstein M, Zhao ZJ, Verma A, Goel S. Bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis: pathogenic mechanisms and the role of TGF- β . *Stem Cell Investig* 2016 Feb 26;3:5.
10. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, et al. Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5587-93.
11. Kadia TM. Personalized treatment for patients with myelofibrosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016 Jun;14(6):400-403.
12. Chim CS, Kwong YL, Lie AK, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2651-8.
13. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009;115(17):3842-7.
14. Hennessy BT, Thomas DA, Giles FJ, et al. New approaches in the treatment of myelofibrosis. *Cancer* 2005;103(1):32-43.
15. Strasser-Weippl K, Steurer M, Kees M, et al. Age and hemoglobin level emerge as most important clinical prognostic parameters in patients with osteomyelofibrosis: introduction of a simplified prognostic score. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(3):441-50.
16. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87(1):25-33.
17. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;115(3):496-9.
18. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895-901.
19. Morel P, Duhamel A, Hivert B, et al. Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood* 2010;115(22):4350-5.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Manuel Ramiro H

Greco Hernández Ramírez
La noche interminable. Tlatelolco 2/10/68
Siglo XXI. México 2018

Muchos libros han estado apareciendo alrededor del quincuagésimo aniversario del movimiento estudiantil de 1968 y especialmente del 2 de octubre, fecha en la que sucedió la matanza de Tlatelolco, clímax de la represión con la que el gobierno de entonces respondió a las peticiones y protestas planteadas por los estudiantes en un movimiento del que al cabo de tantos años no acabamos de conocer todo, ni de tener suficientes explicaciones, a no ser, en lo que todos estamos de acuerdo, que la represión gubernamental fuera tan brutal como absurda.

Greco Hernández es un biólogo investigador que estudió en México y en otras universidades y ahora es investigador en el INCAN, es profesor de la UNAM y miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

Este libro es espléndidamente prologado por Jaime Labastida, quien al parecer fue además el promotor de su publicación. El autor ha escrito múltiples artículos y algunos libros, todos enfocados a su labor científica, éste es el primero de este tipo.

Es un libro muy interesante por varias razones. Es un libro coral, lo escribe y coordina él, pero con testimonio o escritos de varios de sus hermanos. Cuando menos siete de ellos tienen un capítulo. A través del libro nos enteramos del enorme nivel de participación en el movimiento estudiantil de una familia y del entorno que le rodeaba, que además eran vecinos de una colonia muy cercana a Tlatelolco, por lo que mencionan que sus padres estuvieron involucrados y ayudaron de diversas maneras no solamente a sus hijos,

sino también a otros grupos de estudiantes; la madre, sobre todo, estuvo muy involucrada hasta que su hijo mayor Cutberto es hecho prisionero el 2 de octubre, tanto el propio Cutberto como sus hermanos nos relatan el calvario de la búsqueda después de la matanza en Tlatelolco, su localización y los intentos para liberarlo de la cárcel. A través de todos los testimonios nos vamos enterando que, unos más jóvenes que otros, pero muchos tenían una clara visión del movimiento y eran fervientes seguidores. Es una obra testimonial que se centra especialmente en el desarrollo de lo que varios de ellos llaman la noche interminable, particularmente por el miedo que generó, sobre todo que todos vivían a tres cuadras del conjunto habitacional.

El libro tiene, además, otra gran virtud: nos muestra la vida de un barrio del entonces Distrito Federal, social y económicamente marginal, el barrio de Tepito, cada uno de los hermanos nos hace una pintura de la colonia, de su casa y sus impresiones acerca de la vida en su entorno. Yo destacaría cómo se retrata el esfuerzo de un matrimonio con escasa formación escolar, el padre era analfabeto y la madre sólo completó la educación primaria, que consigue sacar adelante a una familia numerosa, son nueve hijos en un rango de edad muy amplio y logran, con su trabajo de vendedores de artículos usados en los mercados de la zona, que todos sus hijos obtengan una educación que les permite vivir adecuadamente. No se detalla la actividad de cada uno, pero hay un investigador nacional (Greco) y un profesor universitario (Cutberto), pero la forma en que los demás escriben o se expresan revela su grado de desarrollo. Varias de las hermanas relatan cómo la vida en Tepito se complicó aun más cuando la mercancía importada, la fayuca, empezó a comercializarse en la zona.

Un pequeño libro que no tiene desperdicio.

Manuel Ramiro H

Sergio Aguayo

El 68. Los estudiantes, el presidente y la CIA

Ediciones Proceso. México 2018

Sergio Aguayo es un distinguido politólogo, muy conocido no sólo por sus publicaciones sino además por su participación en la vida pública a través de los medios de comunicación, su presencia en diversos programas de la televisión pública y privada lo han distinguido como un defensor de los Derechos Humanos, con posiciones en mi opinión a veces extremas, pero siempre seguramente meditadas y fundamentadas. Es profesor del Colegio de México desde 1977, donde había obtenido la licenciatura en Relaciones Internacionales, después realizó estudios de maestría y doctorado en Johns Hopkins. Su actividad académica es sumamente distinguida y dirige varios seminarios, el más reciente acerca de seguridad y paz. En 1968 era estudiante y participó en el Movimiento, estudiaba entonces en la Universidad de Guadalajara y durante los acontecimientos estaba casualmente en la Ciudad de México, algunos comentarios de corredor mencionan que su presencia no era casual, sino

que había sido enviado por la Universidad de Guadalajara.

El libro impecablemente realizado, con bibliografía amplia que sustenta casi todo lo dicho de manera sólida y amplia. Al final, se reduce a hablar de la represión gubernamental y no propiamente de los orígenes del movimiento. Aguayo atribuye al gobierno americano mucho de lo sucedido a través de la influencia que un personaje *sui generis*, Winston Scott, que en 1968 era empleado de la CIA en México y un personaje siniestro e influyente con Díaz Ordaz y Gutiérrez Barrios, fue cesado en 1969, pero permaneció en nuestro país hasta su muerte, dice Aguayo que haciendo negocios con expresidentes y presidentes. El caso es que el fondo del origen del Movimiento no aparece, aunque sí la represión brutal que ocasionó y con la que fue abatido, se atribuye a los estadounidenses y especialmente a la CIA, es parte de la época, todo se achacaba a estos dos, pero falta por analizar la no participación de otros actores que hubieran podido nivelar la balanza.

Manuel Ramiro H

Joel Ortega Juárez

Adiós al 68

Grijalbo. México 2018

Joel Ortega era en 1968 estudiante en la Facultad de Economía de UNAM, no fue miembro del Comité General de Huelga, porque durante su instalación él estaba fuera del país en una reunión del Partido Comunista en algún país

de Europa del Este; sin embargo, fue un destacado participante del Movimiento de principio a fin e, incluso, lo siguió siendo muchos años después, después de un exilio breve, también en Europa del Este, volvió a México y fue de los organizadores-participantes del *halconazo* de 1971, sobreviviente un poco casual de todas las batallas porque muchas veces estuvo al frente de ellas y en las listas de los



que necesariamente tendrían que haber sido eliminados, pero se mantuvo siempre fiel a sus banderas. Ahora es profesor de la Facultad de Economía y de la Escuela de Periodismo Carlos Septién, además de un participante y opinador en muchos frentes políticos. Con este libro parece cerrar un ciclo en el que

analiza además de las luchas, los logros, los fracasos y varias veces las casualidades que permitieron la supervivencia personal, de otros compañeros y muchas veces del espíritu de la lucha. El libro es un testimonio muy valioso de un participante que ha vivido largamente el movimiento sin vivir de él.

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.

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. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo.
Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Todos los cuadros y figuras deberán citarse en el texto.
5. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en 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 per-



mite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx “observaciones no publicadas”. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”.

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

NEOCHOLAL-S®
Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:
Extracto seco del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Silimarina)
en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina
(80-120:1).....151.5 mg
Equivalente a 45 mg de Silibinas.
Excipiente cbp.....1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda, esteatosis hepática no alcohólica y en cirrosis hepática por medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepresivos (Inhibidores de monoaminooxidasas o IMAO) y Metrodinazol.

PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se use durante el embarazo y lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha observado un posible efecto laxante y otras afecciones gastrointestinales como distensión abdominal, náusea.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La administración concomitante de silibina y metronidazol acelera significativamente la depuración de metronidazol al inducir la p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Ninguna reportada a la fecha.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs dependiendo de la severidad del caso.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay información con respecto a sobredosificación en seres humanos.

PRESENTACIÓN

Caja con 14, 28 o 42 cápsulas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento contiene colorante Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Hecho en México por:

Gelpharma, S.A. de C.V.

Av. Paseo del Pacífico No. 380,

Guadalajara Technology Park

C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México.

Acondicionado y Distribuido por:

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

REGISTRO

Reg. No. 026P2015 SSA IV

IPP No.

© Marca Registrada

1. Kidd P, Head K. A. Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex (Silyphos®). *Alternative Medicine Review* 2005; 10(3): 193-203.

2. Nahum Mendez-Sanchez, et al. SUPERIOR SILYBIN BIOAVAILABILITY OF THE SILYBIN PHOSPHATIDYLCHOLINE COMPLEX IN AN OILY MEDIUM SOFT GEL CAPSULES VERSUS CONVENTIONAL SILYMARIN PREPARATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS. *Gastroenterology*. 2017;152(5) Supplement 1: S1564.

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, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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 VÍA 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

Neuroflax[®]

Cobamamida / Tiocolchicosido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax[®] Cobamamida/Tiocolchicosido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con leflizado 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 traumático y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, hombroalgias, lumborradiales, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cefalalgias, migrajas, algias posttraumáticas, trastornos 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 operen 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 alérgicas, 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; • Digestiva: gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas: alergias; • Dermatitis alérgica; • Crisis epilépticas (raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la zona. **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 anisogélico, 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 anisogélica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampollita en el frasco ampolla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampolla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampolla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En otras 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 sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con leflizado y 1 ampollita con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con leflizado y 3 ampollitas con diluyente. **Legendas de protección:** Se evita requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Utilízala exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es trasparente, ni contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte los hechos 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. Acapulco del Aho Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México Para, Dinalarma S.A. de C.V. Circuito Hermes Días 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



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 c.b.p. 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente c.b.p. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM[®] está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRINDICACIONES:** 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 u úlcera, 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 crónica 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 interfiere 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 dolor. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, insomnio, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpaciones, flatulencia y gases. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (~0.01%): neutropenia, trombocitopenia, bursitis, broncoespasmo y reacciones de hipersensibilidad. **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 mifepristato (≥ 15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas 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 sulfonilúreas 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 glucocorticoides cardiacos puede incrementar las concentraciones de glucocorticoides 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 CARCINOGENÉISIS, 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 (ANTI-DOT): 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:** Se evita 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:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Díaz 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.



sanfer

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 ctp...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 alimentaria), 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, sobrestimulación, 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 taquiarritmia 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:** **Via 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 puede 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 ampollas 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.: 66975 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pias, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadaluajara, Jal. 44940. Para: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

Cerrillo Il Lerma, México 52000. Distribuido en México por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoyac, 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 ctp...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 alimentaria), 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, sobrestimulación, 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:** **Via 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 burbujas. **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: Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo Il Lerma, México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoyac, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takada N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, HI. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1985;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 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 13330020200772

sanfer®



Italdermol®

Triticum vulgare

ITALDERMOL®

Triticum vulgare

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Crema

Fórmula: Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de <i>Triticum vulgare</i>	15 g
Aditivo, agente antimicrobiano o conservador: 2-Fenoxietanol..	1 g
Excipiente cbp	100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento tópico, en general, de todas las alteraciones del tejido dérmico que necesitan reactivación de los procesos de neoformación epitelial o que impliquen una alteración químico-histológica.

- Quemaduras de cualquier grado y extensión.
- Alteraciones ulcero-distróficas (úlceras por decúbito, llagas)
- Retrasos en la cicatrización de heridas.
- Cirugía plástica y estética.
- Dermatitis, úlceras del pezón durante la lactancia y dermatitis del pañal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El Italdermol es bien tolerado y no se conoce a la fecha contraindicación alguna.

PRECAUCIONES GENERALES

El uso prolongado de todos los productos de uso tópico puede ocasionar la aparición de fenómenos como la dermatitis medicamentosa. En caso de suceder esto, se debe suspender el tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se conocen a la fecha. En caso de Embarazo o Lactancia, consulte a su médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Italdermol es bien tolerado y no se conocen efectos secundarios.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen a la fecha.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios llevados a cabo en ratas y conejos por administración sistémica y aplicación tópica, Italdermol resultó exento de efectos nocivos durante la gestación y de actividad teratógena, tanto por administración sistémica (dosis de 1 mL/Kg por vía I.M.) como por aplicación tópica (2 mg/Kg de crema igual a 300 mg/Kg de extracto acuoso de *Triticum vulgare*).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aplicar suavemente y en suficiente cantidad para cubrir la lesión, dos veces al día por vía tópica. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta de la lesión.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Si ocurre ingesta accidental, debe considerarse la administración de un vomitivo y el paciente debe recibir medidas generales de apoyo.

PRESENTACIONES

Caja con tubo con 10 g o 30 g.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 114M92 SSA IV

Clave IPP: 143300422A0142

® Marca Registrada.

Italmex
S A

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 endoneural incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formación. 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 (sulfhidriilo) 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 antitoxicos. 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
ANEXO XXXXIII



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 o 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 RELACION 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 (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16:1040-1043. **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Ácido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con Thioctacid® 600 HR (ej. > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

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
Neurath Ring 1
51063 Köln
Alemania

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

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

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA
Reg. No. 594M2004 SSA IV

▶ Consulte la revista



Accesa a la página de la revista
apuntando al código QR ó ingrese a:

<https://medicinainterna.org.mx>

