

ISSN 0186-4866

Volumen 35 septiembre-octubre 2019

FDITORIAL

649 El Colegio de Medicina Interna de México, AC. 1974-2019. XLV aniversario Roberto López-Espinosa, Alpha Escamilla-Ruiz, Manuel Ramiro-Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

659 Gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva como marcador de disfunción sistólica del

ventrículo izquierdo Fernando Iván Vergara-Orduña, David Dávila-Sosa, Daniel Benítez-Maldonado, José Ricardo Garrido-García, Germán Vargas-Ayala, Norma Laura Fonseca-Tinoco, Miriam Marcela Hernández-Sánchez, Elizabeth Palacios-Pérez

669 Deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera

Alicia Herrera-Vázquez, Edgar Avendaño-Vázquez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón Trastornos de la marcha y el equilibrio en adultos mayores y su asociación con diabetes mellitus tipo 2 Rodrigo Corcuera-Ciudad, Ana F Patiño-Villena, Rosmery Paima-Olivari, Diego Chambergo-Michilot, José F Parodi, 676 Fernando M Runzer-Colmenare

685 Sensibilidad y especificidad de los puntajes Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida vs Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria Akbal Echtay-Martínez, Nilsa Reyes, Cristóbal Espinoza-Díaz, Alicia Morocho-Zambrano, Juan Salazar-Vilchez

696 ¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente? Juan Manuel Pérez-Zúñiga, Felipe de Jesús Vicenteño-Luna, Rodrigo Reséndiz-Olea, Annel Martínez-Ríos, René García-Sánchez

Artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria
Ulises Mercado, Holly Mercado 703

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

708 Pénfigo vulgar

Vanessa González-Ruiz, Cecilia Fanny Cordero-Martínez, Judith Domínguez-Cherith, Silvia Méndez-Flores

713 Síndrome de Bernard-Soulier

Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, María Camila Thowinson-Hernández, Lina María Martínez-Sánchez

721 Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación

732

Lupitha Elizabeth Flores-Rojas, Leticia Arely González-Zúñiga Hernández Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE Pedro Alejandro Aguilar-Juárez, Raúl Antonio Castillo-Lara, Manuel Ceballos-Godina, Héctor Javier Colorado-Ochoa, Juan Pedro Espinosa-Zacarías, Francisco Gerardo Flores-Ramírez, Silvia García, Lilia Giselle García-Huerta, Margarita González-Cruz, María de la Inmaculada Granados-Aguilar, Carolina León-Jiménez, Leonardo Llamas-López, Marco Antonio Martínez-Gurrola, Lilia Núñez-Orozco, Sandra Quiñones-Aguilar, Sergio Sauri-Suárez, Elsa Solórzano-Gómez, Selene Berenice Vega-Gaxiola, Grupo de neurólogos del ISSSTE

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

772 El médico internista del siglo XXI y la tecnología

Rodolfo Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz

775 Los padres de la Medicina Interna Guillermo Murillo-Godínez

783 El reporte matutino. Una actividad educativa única

Carlos A Andrade-Castellanos

CASOS CLÍNICOS

789 Insuficiencia hepática fulminante por paracetamol

Rommel Jesús Rivas-Salazar, José Ángel Baltazar-Torres, Saily Guadalupe Centurión-Mora Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 795

Yessica Eleanet García-Ortega, Oscar Leonardo Bravo-Ruiz, Mario Alberto Mireles-Ramírez, José Juan Ramírez-Márquez, David Alejandro Cabrera-Gaytán

802 Hemoglóbinuria paroxística nocturna y absceso hepático: asociación poco frecuente

Ricardo Bedón-Galarza, Julián Carrero, Alexandra Condo-Guato, Andrea Abad-Sojos Síndrome de Stauffer como manifestación de carcinoma renal de células claras Luis Roberto Núñez-Barreiro, Jorge Alberto Echave-Ávalos, Fernando Gutiérrez-Cota 807

813 Choque séptico por Mycobacterium tuberculosis

Erick Magdiel Ramírez-Rayón, Diana Fabiola López-Velázquez, Elizabeth García-Torres, Francisco Javier García-Jiménez, José Francisco Guadarrama-Quintana, José Manuel Blancas-Cervantes, Aureo Ángel Castro-Campos, Mayra Lara-Cortez, Javier Miguel Ávalos-Ríos, Belén Centeno-Ramírez

Miocardiopatía periparto: afección subvalorada Blanca Estela Herrera-Morales, Juan Lara-Cruz, Alfredo Arellano-Ramírez 819

827 **CARTA AL EDITOR**

RINCÓN DEL INTERNISTA

832 Persona normal J Enrique Cruz-Aranda

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 201

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, Buhok H, Zemmrich C. Candesartan Cilexetil 32 mg/Hydrochlorothiazide 55 mg in Unselected Patients with High or Very High Cardiovascular Risk: Efficacy, Safety, and Metabolic Impact. Springer International Publishing Switzerland 2014: 1-9. 3. Mugellini A, Nieswandt V. Candesartan plus hydrochlorothiazide: an overview of its use and efficacy. Expert Opin. Pharmacother 2012;13(18):2699-2709. 4. Melian E. B., Jarvis B. Candesartan Cilexetil plus Hydrochlorothiazide Combination. A Review of its Use in Hypertension. Drugs 2002; 6(5): 787-816. 5. Ohman K-P, Milon H, Valnes K. Efficacy and Tolerability of a Combination Talor Cilexetil and Hydrochlorothiazide in Institute Controlled Primary Hypertension-Comparison with a Combination Talores and Hydrochlorothiazide in Institute Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Talolets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension Results of the CARLOS-Study1. Clin Drug Invest 2000; 19 (4): 239-246. 7. Scott L. J., McCormack P. L. Olmesartan Medoxomil A Review of its Use in the Management of Hypertension. Drugs 2008; 68 (9): 1239-1272. 8. Precio Máximo al Público Junio 2016.



Rovortalife Rosuvastatina



- Estatina de alta intensidad con mayor potencia y eficacia Vs atorvastatina¹⁻⁸
- 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
- RovartalNF le ofrece a su paciente una mejor relación costo beneficio¹²



EL NIVEL

Medicina Interna



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo 2019-2020

Presidente

Roberto López Espinosa Vicepresidente

Alfredo Cabrera Rayo

Primer Secretario

Virginia Sánchez Hernández Secretario de Actividades Científicas

Edith Flores Hernández

Tesorero

Ángel González Romero

Filiales

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Comunicación Social

Alfredo Torres Viloria

Primer Secretario Suplente

María del Pilar Cruz Domínguez

Protesorero

José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario Suplente (Actividades científicas)

Manuel Poblano Morales

Primer Vocal Suplente (Comunicación social) Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal Suplente (Admisión y filiales) Karina Díaz Jiménez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersenobich 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 Wacher R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)
Daniel Sereni (Francia)
Alberto Malliani (Italia)
Cristopher Davidson (Inglaterra)
Enrique Caballero (Estados Unidos)
Estefan Lindgren (Suecia)
Jan Willem Felte (Países Bajos)
Moisés Aurón (EUA)
Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen 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

5

Volumen 35 septiembre-octubre, 2019

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación 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.

KIRROSIS

AHORA SE ESCRIBE

CON K DE ... KIRRUZ®



REGISTRO SANITARIO NO. 026M2011 SSA IV IPPR NO. 153300415A0140 KIRRUZ® AVISO DE PUBLICIDAD NO. 193300202C4052



Medicina Interna

de México

Volumen 35, Núm. 5, septiembre-octubre, 2019



CONTENIDO CONTENTS

EDITORIAL

649 El Colegio de Medicina Interna de México, AC. 1974-2019. XLV aniversario

Roberto López-Espinosa, Alpha Escamilla-Ruiz, Manuel Ramiro-Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

659 Gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva como marcador de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Fernando Iván Vergara-Orduña, David Dávila-Sosa, Daniel Benítez-Maldonado, José Ricardo Garrido-García, Germán Vargas-Ayala, Norma Laura Fonseca-Tinoco, Miriam Marcela Hernández-Sánchez, Elizabeth Palacios-Pérez

669 Deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera

Alicia Herrera-Vázquez, Edgar Avendaño-Vázquez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón

676 Trastornos de la marcha y el equilibrio en adultos mayores y su asociación con diabetes mellitus tipo 2 Rodrigo Corcuera-Ciudad, Ana F Patiño-Villena, Rosmery Paima-Olivari, Diego Chambergo-Michilot, José F Parodi, Fernando M Runzer-Colmenares

685 Sensibilidad y especificidad de los puntajes Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida vs Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria Akbal Echtay-Martínez, Nilsa Reyes, Cristóbal Espinoza-Díaz, Alicia Morocho-Zambrano, Juan Salazar-Vilchez

696 ¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente?

Juan Manuel Pérez-Zúñiga, Felipe de Jesús Vicenteño-Luna, Rodrigo Reséndiz-Olea, Annel Martínez-Ríos,

703 Artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria

Ulises Mercado, Holly Mercado

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

René García-Sánchez

708 Pénfigo vulgar

Vanessa González-Ruiz, Cecilia Fanny Cordero-Martínez, Judith Domínguez-Cherith, Silvia Méndez-Flores

713 Síndrome de Bernard-Soulier

Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, María Camila Thowinson-Hernández, Lina María Martínez-Sánchez

EDITORIAL

649 Mexican Internal Medicine College, CA. 1974-2019. XLV anniversary

> Roberto López-Espinosa, Alpha Escamilla-Ruiz, Manuel Ramiro-Hernández

ORIGINAL ARTICLES

659 Post- and pre-Valsalva pulse pressure gradient as a marker of left ventricle systolic dysfunction

Fernando Iván Vergara-Orduña, David Dávila-Sosa, Daniel Benítez-Maldonado, José Ricardo Garrido-García, Germán Vargas-Ayala, Norma Laura Fonseca-Tinoco, Miriam Marcela Hernández-Sánchez, Elizabeth Palacios-Pérez

669 Deficiency of vitamin D in elderly adults with hip fracture

Alicia Herrera-Vázquez, Edgar Avendaño-Vázquez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón

676 Gait and balance disorder in elderly adults and its relation to diabetes mellitus type 2

Rodrigo Corcuera-Ciudad, Ana F Patiño-Villena, Rosmery Paima-Olivari, Diego Chambergo-Michilot, José F Parodi, Fernando M Runzer-Colmenares

685 Quick sequential organ failure assessment vs systemic inflammatory response syndrome scores sensitivity and specificity for predicting in-hospital mortality

> Akbal Échtay-Martínez, Nilsa Reyes, Cristóbal Espinoza-Díaz, Alicia Morocho-Zambrano, Juan Salazar-Vilchez

696 What results do patients who currently have chronic myeloid leukemia achieve?

Juan Manuel Pérez-Zúñiga, Felipe de Jesús Vicenteño-Luna, Rodrigo Reséndiz-Olea, Annel Martínez-Ríos, René García-Sánchez

703 Rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid disease

Ulises Mercado, Holly Mercado

REVIEW ARTICLES

708 Pemphigus vulgaris

Vanessa González-Ruiz, Cecilia Fanny Cordero-Martínez, Judith Domínguez-Cherith, Silvia Méndez-Flores

713 Bernard-Soulier syndrome

Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Laura Herrera-Almanza, María Camila Thowinson-Hernández, Lina María Martínez-Sánchez



721 Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación

Lupitha Elizabeth Flores-Rojas, Leticia Arely González-Zúñiga Hernández

732 Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE

Pedro Alejandro Aguilar-Juárez, Raúl Antonio Castillo-Lara, Manuel Ceballos-Godina, Héctor Javier Colorado-Ochoa, Juan Pedro Espinosa-Zacarías, Francisco Gerardo Flores-Ramírez, Silvia García, Lilia Giselle García-Huerta, Margarita González-Cruz, María de la Inmaculada Granados-Aguilar, Carolina León-Jiménez, Leonardo Llamas-López, Marco Antonio Martínez-Gurrola, Lilia Núñez-Orozco, Sandra Quiñones-Aguilar, Sergio Sauri-Suárez, Elsa Solórzano-Gómez, Selene Berenice Vega-Gaxiola, Grupo de neurólogos del ISSSTE

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 772 El médico internista del siglo XXI y la tecnología Rodolfo Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz
- 775 Los padres de la Medicina Interna Guillermo Murillo-Godínez
- 783 El reporte matutino. Una actividad educativa única Carlos A Andrade-Castellanos

CASOS CLÍNICOS

- 789 Insuficiencia hepática fulminante por paracetamol Rommel Jesús Rivas-Salazar, José Ángel Baltazar-Torres, Saily Guadalupe Centurión-Mora
- 795 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Yessica Eleanet García-Ortega, Oscar Leonardo Bravo-Ruiz, Mario Alberto Mireles-Ramírez, José Juan Ramírez-Márquez, David Alejandro Cabrera-Gaytán
- 802 Hemoglobinuria paroxística nocturna y absceso hepático: asociación poco frecuente Ricardo Bedón-Galarza, Julián Carrero, Alexandra Condo-Guato, Andrea Abad-Sojos
- 807 Síndrome de Stauffer como manifestación de carcinoma renal de células claras Luis Roberto Núñez-Barreiro, Jorge Alberto Echave-Ávalos, Fernando Gutiérrez-Cota
- 813 Choque séptico por Mycobacterium tuberculosis Erick Magdiel Ramírez-Rayón, Diana Fabiola López-Velázquez, Elizabeth García-Torres, Francisco Javier García-Jiménez, José Francisco Guadarrama-Quintana, José Manuel Blancas-Cervantes, Aureo Ángel Castro-Campos, Mayra Lara-Cortez, Javier Miguel Ávalos-Ríos, Belén Centeno-Ramírez
- 819 Miocardiopatía periparto: afección subvalorada Blanca Estela Herrera-Morales, Juan Lara-Cruz, Alfredo Arellano-Ramírez

827 CARTA AL EDITOR

RINCÓN DEL INTERNISTA

832 Persona normal J Enrique Cruz-Aranda

- 721 Metabolic side effects of second-generation antinsychotics
 - Lupitha Elizabeth Flores-Rojas, Leticia Arely González-Zúñiga Hernández
- 732 Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients

Pedro Alejandro Aguilar-Juárez, Raúl Antonio Castillo-Lara, Manuel Ceballos-Godina, Héctor Javier Colorado-Ochoa, Juan Pedro Espinosa-Zacarías, Francisco Gerardo Flores-Ramírez, Silvia García, Lilia Giselle García-Huerta, Margarita González-Cruz, María de la Inmaculada Granados-Aguilar, Carolina León-Jiménez, Leonardo Llamas-López, Marco Antonio Martínez-Gurrola, Lilia Núñez-Orozco, Sandra Quiñones-Aguilar, Sergio Sauri-Suárez, Elsa Solórzano-Gómez, Selene Berenice Vega-Gaxiola, Grupo de neurólogos del ISSSTE

OPINION ARTICLES

- 772 The 21st century internist and technology Rodolfo Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz
- 775 The parents of Internal Medicine Guillermo Murillo-Godínez
- **Morning report. A unique learning experience**Carlos A Andrade-Castellanos

CLINICAL CASES

- **789 Fulminant hepatic failure due to paracetamol**Rommel Jesús Rivas-Salazar, José Ángel BaltazarTorres, Saily Guadalupe Centurión-Mora
- 795 Creutzfeldt-Jakob disease Yessica Eleanet García-Ortega, Oscar Leonardo Bravo-Ruiz, Mario Alberto Mireles-Ramírez, José Juan Ramírez-Márquez, David Alejandro Cabrera-Gaytán
- 802 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hepatic abscess: A little frequent association
 Ricardo Bedón-Galarza, Julián Carrero, Alexandra Condo-Guato, Andrea Abad-Sojos
- 807 Stauffer's syndrome as manifestation of clear cell renal carcinoma Luis Roberto Núñez-Barreiro, Jorge Alberto Echave-Ávalos, Fernando Gutiérrez-Cota
- 813 Septic shock due to Mycobacterium tuberculosis
 Erick Magdiel Ramírez-Rayón, Diana Fabiola LópezVelázquez, Elizabeth García-Torres, Francisco Javier
 García-Jiménez, José Francisco Guadarrama-Quintana, José Manuel Blancas-Cervantes, Aureo Ángel
 Castro-Campos, Mayra Lara-Cortez, Javier Miguel
 Ávalos-Ríos, Belén Centeno-Ramírez
- 819 Peripartum cardiomyopathy: An undervalued disease

 Blanca Estela Herrera-Morales, Juan Lara-Cruz,

Alfredo Arellano-Ramírez 827 LETTER TO THE EDITOR

THE INTERNIST'S CORNER

832 Persona normal J Enrique Cruz-Aranda



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



El cicatrizante y regenerador tisular elegido por los expertos.



Aviso No. 183300202C5806 SSA



El Colegio de Medicina Interna de México, AC. 1974-2019. XLV aniversario

Mexican Internal Medicine College, CA. 1974-2019. XLV anniversary.

Roberto López-Espinosa, ¹ Alpha Escamilla-Ruiz, ² Manuel Ramiro-Hernández³

"Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y lo aprendo." Beniamín Franklin

"Dar ejemplo no es la principal manera de influir sobre los demás; es la única." EINSTEIN

Compañeras y compañeros internistas, es un privilegio tener la oportunidad de dirigirnos al gremio médico de casa con motivo del XLV aniversario de la sociedad médica de nuestra especialidad, ahora Colegio de Medicina Interna de México.

El propósito de este escrito es relatar los hechos sobresalientes a lo largo de la vida académica de esta gran Institución, mencionar pasajes que resaltan su historia y señalar plausibles acciones de las destacadas personalidades de dirigirlo y encumbrarlo hasta lo que ahora es, a casi medio siglo de su fundación.

La tarea no resulta sencilla, la vida del Colegio es larga y los hechos la superan, entonces las acciones realizadas para lograr su solidez son cuantiosas, esperamos en el recuento, evitar omitir algún hecho relevante realizado por todas y cada una de las personas que contribuyeron para lograr la actual consolidación de esta noble y querida institución académica.

Para tal fin es ineludible enlistar con precisión al total de presidentes que el Colegio ha tenido desde su fundación (1974) hasta el momento actual (2019):¹

Correspondencia

Roberto López Espinosa lopezespinosa@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

López-Espinosa R, Escamilla-Ruiz A, Ramiro-Hernández M. El Colegio de Medicina Interna de México, AC. 1974-2019. XLV aniversario. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):649-658.

www.medicinainterna.org.mx 649

¹ Presidente del CMIM 2018-2019.

Internista

³ Expresidente del CMIM, editor de *Medicina Interna de México*.

Dr. Rafael Sánchez Cabrera 1974-1975

Dr. Jesús González Posada† 1975-1976

Dr. Miguel A Garcés de León 1976-1977

Dr. José M Chávez de los Ríost 1977-1978

Dr. Bernardo Tanur Tatz 1978-1979

Dr. Manuel Ramírez Mata 1979-1980

Dr. Héctor Aguirre Gas 1980-1981

Dr. Héctor Hugo Rivera Reyes 1981-1982

Dr. Javier Ramírez Acosta 1982-1983

Dr. Juan A. Serafín Anaya† 1983-1984 X aniversario

Dr. Guillermo Fanghänel Salmón 1984-1985

Dr. Misael Uribe Esquivel 1985-1986

Dr. Manuel Ramiro Hernández 1986-1987

Dr. Alberto Frati Munari 1987-1988

Dr. Guillermo Ruiz Argüelles 1988-1989

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz 1989-1990

Dr. Francisco Higuera Ramírez 1990-1991

Dr. Oscar Saita Kamino† 1991-1992

Dr. Raúl Ariza Andraca 1992-1993

Dr. José Sifuentes Osornio 1993-1994 **XX aniversario**

Dr. Joaquín López Bárcena 1994-1995

Dr. Julián Espinosa Rey 1995-1996

Dr. José Luis Akaki Blancas 1996-1997

Dr. Dionicio Ángel Galarza Delgado 1997-1998

Dr. Alberto Palacios Boix 1998-1999

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg 1999-2000

Dr. Francisco Moreno Rodríguez 2000-2001

Dr. Ricardo Juárez Ocaña 2001-2002

Dra. Olga Lidia Vera Lastra 2002-2003

Dr. Antonio González Chávez 2003-2004 XXX aniversario

Dr. Asisclo Villagómez Ortíz 2004-2005

Dr. José Halabe Cherem 2005-2006

Dr. Alberto Rubio Guerra 2006-2007

Dr. Heriberto A Martínez Camacho 2007-2008

Dra. María Guadalupe Castro Martínez 2008-2009

Dr. Martín A Herrera Cornejo 2009-2010

Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma 2010-2011

Dr. Ernesto Alcántar Luna 2011-2012

Dr. Jesús Ruiz Macossay 2012-2013

Dr. Alejandro Cárdenas Cejudo 2013-2014 **XL** aniversario

Dr. Rodolfo Cano Jiménez 2014-2015

Dr. Jorge Aldrete Velasco 2015-2016

Dr. Eduardo Meneses Sierra 2016-2017

Dr. Jorge Rodríguez García 2017-2018

Dr. Roberto López Espinosa 2018-2019 XLV aniversario

ANTECEDENTES

Resulta complicado señalar con exactitud la fecha precisa en que se constituyó la primera sociedad de la especialidad en nuestro país,² pues hace más de un siglo, justo durante el porfiriato, se creó una, por lo que al respecto se puntualiza.

Se considera que en 1888² se fundó por primera vez la sociedad médica de la especialidad, aunque también se describe que sería en 1895,2-4 ambas fechas coinciden con la época del porfiriato, cuando el gremio médico es involucrado en la política y el poder, lo que propició que el cuerpo médico se fortaleciera; cuando la ciencia mexicana tuvo un gran impulso con la creación de los primeros institutos y en la investigación; hechos que evidenciaron la organización de la medicina mexicana en la época y se aclararon las características que definen hasta la fecha el estatus profesional del médico.5 Sin embargo, a fines del siglo XIX y principios del siglo XX, las sociedades médicas desaparecieron,2 el declive y la fatalidad fue evidente al iniciar la Revolución y con la caída de Porfirio Díaz.⁵ De lo que no existe duda es de los ilustres médicos que fundaron dicha sociedad de la especialidad, con un



enfoque de integralidad, los doctores José Terrés Jimeno y Ricardo E Cicero.^{1,2,6}

Posteriormente, en el decenio de 1920, cuando se reconstruyó la medicina en México después de la Revolución,7 se conformó la segunda Sociedad Mexicana de Medicina Interna, se documenta que en 1927^{1,3,8} (fecha muy probable, aunque también se ha escrito que fue en 1935^{1,3,4}), fundada por los doctores Ignacio Chávez Sánchez, Salvador Zubirán Achondo y Teófilo Ortiz Ramírez, entre otros, muy probablemente la misma sociedad, ya que se describe que el Dr. Ignacio Chávez fue miembro de esa sociedad electo en 1928, presidente de la misma en 1930 y reelecto en 1931.8 Esta sociedad tenía una visión fragmentada porque agrupaba diferentes especialidades, como cardiología, neumología, gastroenterología, dermatología, psiguiatría y otras, y estaba encaminada a formar sociedades por cada especialidad, lo que se realizó posteriormente. El mismo Dr. Chávez fundó la Sociedad de Cardiología en 1935.8

Más tarde, en el decenio de 1960, los cursos de la especialidad se habían iniciado formalmente y en 1968 egresaron los primeros internistas con título universitario.

En 1973, en la Facultad de Medicina de la UNAM, durante reuniones de trabajo en materia educativa, organizadas por el Dr. José Laguna García, en ese entonces director de dicha facultad, convocó a los profesores titulares de los cursos de especialidad en medicina interna; acudieron Carlos Álvarez Amaya del Hospital Colonia de los Ferrocarriles Nacionales, Hugo Castañeda Adriano del Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE, Luis F Cervantes del Centro Médico Nacional del IMSS, Juan F Cruz Krohn del Instituto Nacional de la Nutrición, Jesús González Posada del Hospital de la Raza del IMSS, Miguel Guevara Alcina del Hospital Español, Jorge Lozano del Hospital General de México,

Manuel Orozco Romo del Hospital Darío Fernández del ISSSTE, Alejandro Ovseiovich del Hospital de PEMEX, Rafael Sánchez Cabrera del Centro Hospitalario 20 de Noviembre del ISSSTE y Bernardo Tanur Tatz del Hospital de la Secretaría de Hacienda, asimismo, el Dr. Alberto Lifshitz, entonces recién egresado y el Dr. Manuel Ramiro, también acudieron como asistentes; el objetivo de las reuniones era establecer un programa común en los cursos de especialización, lo que se logró y fue aprobado por el Consejo Universitario.

Fue entonces cuando el Dr. Laguna, en su actitud siempre positivamente provocadora, comentó que era necesario presentar el programa en una sesión especial de la Sociedad de Medicina Interna (seguramente el Dr. Laguna sabía que no existía la sociedad), cuando se le informó que no había tal sociedad, comentó: pues hay que formarla de inmediato; los profesores se dieron a la tarea de realizar los documentos necesarios para su constitución y a fines de 1974 ya se habían hecho los trámites necesarios y se realizó la ceremonia para su establecimiento, en presencia de los socios fundadores (más de 70°), autoridades universitarias y del sector salud, quedando registrada como Asociación de Medicina Interna de México AC (AMIM).1 Comentaremos dos situaciones anecdóticas, la primera que la nueva agrupación no pudo llamarse Asociación Mexicana de Medicina Interna pues el nombre lo habían utilizado Zubirán, Chávez y Ortiz-Ramírez en la que se había fundado anteriormente, y la segunda es que un error notarial obligó a realizar algunos trámites que condujeron a una ceremonia de refundación en la primera sesión de la ya establecida AMIM.10

Desde su fundación, la AMIM ha trabajado ininterrumpidamente, las primeras tres décadas como Asociación de Medicina Interna de México y a partir de 2003 a la fecha como Colegio de Medicina Interna de México (CMIM), cuyo pro-

pósito primordial es la educación continua de los internistas y órgano de expresión de éstos.⁴

Es así que este año en curso, esta Sociedad Médica de Internistas celebra su XLV aniversario desde su creación.

Historia y expresidentes^{1,11}

El primer presidente y fundador de la AMIM fue el Dr. Rafael Sánchez Cabrera (1974-1975), integró su mesa directiva con los doctores Jesús González Posada† como vicepresidente; Miguel Guevara Alcina, secretario; Manuel Ramiro Hernández, tesorero; Enrique Wolpert Barraza, vocal de actividades científicas; Bernardo Tanur Tatz, vocal de actividades socio-culturales y Jorge Lozano Flores como vocal de admisión. El Dr. Sánchez Cabrera organizó la primera reunión académica del año, en Ixtapan de la Sal, Estado de México.

El Dr. Jesús González Posada† (1975-1976) fue el segundo presidente y también fundador de la AMIM, instauró el primer Curso Internacional de Medicina Interna, hecho que cristalizó durante su viaje a Finlandia para incorporar a la asociación en el ámbito mundial y fue reconocida oficialmente por la Sociedad Internacional de Medicina Interna (ISIM); estableció un convenio con la revista Prensa médica mexicana con la finalidad de contar con un medio de difusión para las investigaciones de la medicina interna y realizó la segunda reunión nacional en Juriquilla, Querétaro.

El primer Curso Internacional de Medicina Interna se organizó durante esta gestión, en 1976, de tal manera que se realizó el XLIV Curso Internacional en la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

En la gestión del Dr. Miguel Ángel Garcés de León (1976-1977), también fundador de la AMIM, se conformó el comité editorial con los doctores Manuel Ramiro Hernández y Héctor G Aguirre Gas. Se realizó la última denominada reunión anual de medicina interna en Taxco, Guerrero.

El Dr. José María Chávez de los Ríos (1977-1978), fundador y cuarto presidente de la AMIM, conformó el Consejo Consultivo de la Sociedad, integrado por los expresidentes de la AMIM y solicitó por primera vez, a la Sociedad Internacional de Medicina Interna, que México fuera sede del Congreso Internacional. Organizó el primer Congreso Nacional de Medicina Interna (antes denominada reunión nacional), en la ciudad de Guadalajara, Jalisco.

En esta gestión, en 1978, se realizó el primer Congreso Nacional de Medicina Interna, de tal manera que se realizará el XLII Congreso Nacional de Medicina Interna en Acapulco, Guerrero.

También fundador y quinto presidente de la AMIM, el Dr. Bernardo Tanur Tatz (1978-1979) fue integrante de la primera mesa directiva de la AMIM como vocal de actividades socio-culturales, organizó la primera reunión de fundadores de la AMIM y posteriormente comandó el comité de ética de la sociedad.

También fue miembro fundador el Dr. Manuel Ramírez Mata (1979-1980) y realizó el Congreso Nacional en Acapulco, Guerrero.

El Dr. Héctor Gerardo Aguirre Gas (1980-1981), también fundador e integrante del comité editorial, logró consolidar la revista de la AMIM, integrar documentos de la asociación y manifestó el interés por formar el Colegio. Organizó el Congreso Nacional en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero.

En la gestión del Dr. Héctor Hugo Rivera Reyes (1981-1982), fundador de la asociación, se iniciaron cursos de actualización para médicos



generales. El Congreso Nacional fue realizado en Cocoyoc, Morelos.

El Dr. Javier Ramírez Acosta (1982-1983) logró la conformación de varias filiales del país y realizó el Congreso Nacional en San Luis Potosí.

El décimo presidente de la AMIM y también fundador de la misma, fue el Dr. Juan Antonio Serafín Anaya† (1983-1984), quien se ocupó de ordenar los libros de la asociación y regularizar el nombre de la sociedad, además, apoyó la propuesta de transformar la asociación a Colegio.

El Dr. Guillermo Fangänel Salmón (1984-1985) vivió el sismo como presidente y le tocó rescatar documentos valiosos de la AMIM en el inmueble dañado, realizó el Congreso Nacional en la ciudad de Puebla.

En su gestión, el Dr. Misael Uribe Esquivel (1985-1986) logró crecimiento de las filiales en el país y reunió a profesores extranjeros del Colegio Americano de Médicos Internistas para participar en los eventos académicos de la AMIM, la sede del Congreso Nacional fue en Acapulco, Guerrero.

El Dr. Manuel Ramiro Hernández (1986-1987) fue fundador y primer tesorero de la AMIM durante dos años, editor de la revista *Medicina Interna de México* hasta la fecha y organizó el Congreso en la ciudad de Oaxaca.

El Dr. Alberto Frati Munari (1987-1988) introdujo la revista de la AMIM al index medicus y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Veracruz.

El Dr. Guillermo Ruiz Argüelles (1988-1989) fue el primer presidente de la AMIM de fuera de la Ciudad de México, apoyó la idea de transformar la sociedad a colegio y realizó el Congreso Nacional en la ciudad de Puebla.

El Dr. David Kershenobich Stalnikowitz (1989-1990) organizó el Congreso Nacional en Monterrey, Nuevo León.

El Dr. Francisco Higuera Ramírez (1990-1991) participó como integrante de la mesa directiva en las primeras gestiones de la AMIM como tesorero y organizó el Congreso Anual en Puerto Vallarta, Jalisco.

Fundador de la AMIM, el Dr. Oscar Saita Kamino† (1991-1992) participó en las primeras gestiones de la asociación, como vocal de admisión y posteriormente como vocal de actividades socio-culturales, impulsó la revista de la AMIM, inició la publicación de "Temas de Medicina Interna" y realizó el Congreso Nacional en Villahermosa, Tabasco.

El Dr. Raúl Ariza Andraca (1992-1993) consolidó la publicación de los "Temas de Medicina Interna" y el Congreso Nacional lo organizó en la ciudad de Zacatecas.

Vigésimo presidente, el Dr. José Sifuentes Osornio (1993-1994) solicitó la sede para realizar el Congreso Mundial de Medicina Interna en México y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Aguascalientes.

El Dr. Joaquín J. López Bárcena (1994-1995) participó como vocal de actividades científicas de la AMIM e inició el proyecto de reforma para actualización de los estatutos, organizó el Congreso Nacional en Cancún, Quintana Roo.

En su gestión, el Dr. Julián Espinosa Rey (1995-1996) adquirió el inmueble actual de la AMIM y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Guanajuato. Fue invitado para fundar la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna.

En la administración del Dr. José Luis Akaki Blancas (1996-1997) se fundó la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI) y el Congreso Nacional de la AMIM se realizó en Acapulco, Guerrero.

El Dr. Dionisio Ángel Galarza Delgado (1997-1998) apoyó fuertemente a las filiales con la impartición de los cursos regionales, integró diversos comités en la AMIM, inició la vinculación académica de residentes en el extranjero, se accedió a la página electrónica y se creó el boletín de la sociedad. También se elaboraron consensos nacionales de hipertensión y SIDA; el congreso lo realizó en su ciudad natal, Monterrey, Nuevo León.

El Dr. Alberto Palacios Boix (1998-1999) realizó el Congreso Nacional en la ciudad de Guadalajara, Jalisco.

También fundador de la AMIM, el Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg (1999-2000) se integró a las primeras gestiones de la asociación, como vocal de actividades científicas y durante su mandato organizó el Congreso Mundial de Medicina Interna en Cancún, Quintana Roo.

El Dr. Francisco Moreno Rodríguez (2000-2001) trabajó arduamente para que la AMIM continuara con los valores iniciales y objetivos académicos, logró fortalecer las finanzas de la asociación y organizó con éxito el Congreso Nacional en Mazatlán, Sinaloa.

Durante la administración del Dr. Ricardo Juárez Ocaña (2001-2002) se mantuvo un gran trabajo para mantener a flote a la AMIM y se realizó el Congreso en la ciudad de Villahermosa, Tabasco.

Resalta la gestión de la Dra. Olga Lidia Vera Lastra (2002-2003), primera mujer presidente de la AMIM, y quien logró concluir el proceso para el cambio de asociación a Colegio, como se denomina a la actualidad, Colegio de Medicina Interna de México (CMIM).^{12,13} Realizó el Congreso Nacional en Mérida, Yucatán.

Fue el Dr. Antonio González Chávez (2003-2004) el trigésimo presidente, ahora del Colegio, inició la certificación ISO 9000 del proceso de educación médica y organizó el Congreso en la ciudad de Boca del Río, Veracruz.

El Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz (2004-2005) coordinó la publicación del Annual Review, logró la participación del colegio en la publicación de revistas, guías y consensos médicos, organizó el Congreso Nacional en León, Guanajuato.

Durante su administración, el Dr. José Halabe Cherem (2005-2006) modificó estatutos, reestructuró comisiones especiales, propuso categorías para los miembros del colegio y estableció la nominación de puestos y vocalías del consejo directivo; realizó el Congreso Nacional en Cancún, Quintana Roo.

El Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra (2006-2007) coordinó la publicación de Temas Selectos de Medicina Interna, organizó las actividades académicas para residentes al inicio del congreso, inició el apoyo de becas para estancias cortas al extranjero, fomentó la colegiación a través de la rifa de un auto al final del congreso, que se realizó en la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

El Dr. Heriberto A Martínez Camacho (2007-2008) consiguió realizar las actividades académicas en sedes con mayor cupo y el Congreso Nacional lo organizó en la ciudad de Boca del Río, Veracruz.

La Dra. María Guadalupe Castro Martínez (2008-2009) inició con el programa de retos diagnósticos durante el curso internacional y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Mérida, Yucatán.



En su gestión, el Dr. Martín A Herrera Cornejo (2009-2010) incluyó la grabación de las sesiones mensuales en la página web del colegio, organizó y denominó Curso Internacional de Medicina Interna de América del Norte y Congreso Iberoamericano de Medicina Interna realizado en Cancún, Quintana Roo.

El Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma (2010-2011) planteó la modificación de estatutos y realizó el Congreso Nacional en Acapulco, Guerrero.

El Dr. Ernesto Alcántar Luna (2011-2012) inició con la presentación de los trabajos de investigación de manera electrónica y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Guadalajara, Jalisco.

Durante la administración del Dr. Jesús Ruiz Macossay (2012-2013) se organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Villahermosa, Tabasco.

El Dr. Alejandro Cárdenas Cejudo (2013-2014) logró obtener la sede para realizar el Congreso Mundial de Medicina Interna en 2020 en el país y organizó el Congreso Nacional en Acapulco, Guerrero.

En la gestión del Dr. Rodolfo Cano Jiménez (2014-2015) se participó como evaluador médico en el concurso internacional de conocimientos de la facultad de medicina y como revisor de guías de la Secretaría de Salud. El Congreso Nacional lo organizó en la ciudad de Cancún, Quintana Roo.

El Dr. Jorge Aldrete Velasco (2015-2016) reestructuró las comisiones, inició el proyecto del diplomado para profesores titulares de la especialidad y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Querétaro.

El Dr. Eduardo Meneses Sierra (2016-2017) realizó el Congreso Nacional en la ciudad de León, Guanajuato.

El Dr. Jorge Rodríguez García (2017-2018) lanzó la iniciativa para promocionar y fortalecer la clínica en la especialidad y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Mérida, Yucatán.

El Dr. Roberto López Espinosa (2018-2019), actual presidente en gestión, celebra el XLV aniversario de la Asociación, ahora Colegio, renovándolo, con una página web moderna e interactiva, contenido organizado y novedoso, con información actualizada y documentos recién elaborados propios del colegio, así como documentos de utilidad para los internistas. Este año se estrena una plataforma digital propia en donde se podrán albergar cursos a distancia; se fomenta la colegiación al ofrecer atractivos beneficios para el colegiado, como la biblioteca digital que incluye totalmente gratis la editorial completa de Springer, que contiene numerosos libros y revistas disponibles para los colegiados, se otorga la suscripción a las principales revistas médicas de la especialidad -New England Journal of Medicine y Annals of Internal Medicine-, seguro de responsabilidad civil, descuentos en asistencia dental y en lentes, reembolso de seguro de auto, etc.; propiciando y fortaleciendo la asistencia a los eventos académicos organizados por el Colegio, con el otorgamiento de beneficios de libros, tabletas, artículos médicos y autos durante las actividades de educación.

Se realizan convenios académicos de colaboración mutua con asociaciones y colegios de otras especialidades que reúnen características de interés común. Se adquiere el nuevo vehículo (el anterior modelo 2013) para realizar de forma eficiente las actividades de campo del Colegio.

Inicia y realiza las acciones necesarias para adquirir el nuevo inmueble para las oficinas del Colegio y su institución hermana que es el Consejo de la misma especialidad, ya que el inmueble actual tiene más de 20 años de haber sido adquirido.

Realiza acciones para fortalecer las relaciones del Colegio en el ámbito mundial con la Sociedad Internacional de Medicina Interna (ISIM), la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI), el Foro Internacional de Medicina Interna (FIMI) en donde somos delegados regionales para América del Norte. Se participa en los diversos congresos nacionales de las asociaciones de América Latina.

Se publica el presente artículo conmemorativo del XLV aniversario del Colegio en la Revista de *Medicina Interna de México*.

Organiza el Curso Internacional en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, logrando una asistencia de alrededor de 1500 colegiados y el Congreso Nacional en el puerto de Acapulco, Guerrero, esperando una asistencia estimada de 3700 internistas.

De ninguna manera se ha tenido como objetivo señalar el currículo (se pecaría en omitir) de cada uno de los destacados médicos que participaron activamente en la sociedad médica, lo importante es mostrar de la historia¹ los hechos significativos realizados por cada uno de ellos para lograr hacer la gran institución académica que ahora es el Colegio.

Sin embargo, destaca el notable trabajo de todos los dirigentes mencionados, la gran mayoría, son o fueron funcionarios, directivos, académicos, investigadores, editores, autores de trabajos de investigación, revistas, libros; catedráticos, conferencistas, miembros de varias sociedades médicas y varios cargos honoríficos que los han provisto de experiencia y gran trayectoria, lo que explica su prolijo trabajo realizado en el ahora Colegio de Medicina Interna de México y lo que ahora es como institución académica.

Actividades de educación médica

Tradicionalmente el Colegio de Medicina Interna de México organiza múltiples eventos académicos para los médicos internistas del país, desde sesiones mensuales en cada una de las filiales con temas de actualidad hasta cursos y congresos nacionales e internacionales; como parte de los programas se lleva a cabo una gran variedad de actividades, como talleres, conferencias, simposia, desayunos y comidas con expertos, exposición de casos clínicos, trabajos libres, retos diagnósticos y otros.

Resaltan entre los eventos, el Congreso Mundial de Medicina Interna organizado en el país, en el año 2000 en Cancún, Quintana Roo. El Curso Internacional de Medicina Interna de América del Norte y el Congreso Iberoamericano de Medicina Interna realizado en 2010, también en el país.

En 2020 México volverá a ser sede para el Congreso Mundial de Medicina Interna.

Filiales

En la actualidad el Colegio de Medicina Interna de México cuenta con 44 filiales en todo el país, se tiene presencia en ellas y colabora activamente en las actividades de educación continua organizadas por las mismas.

Las primeras filiales nacieron en el decenio de 1970; en 1977 en Veracruz, en 1978 en Yucatán y en 1979 en Morelia, Michoacán y Chihuahua; posteriormente en la década de 1980 se formaron las siguientes asociaciones de internistas en Irapuato, Guanajuato, Tijuana, Baja California, Celaya, Guanajuato, Mazatlán, Sinaloa, Sonora, Estado de México y Uruapan, Michoacán. En 1991 surgió la asociación en Nayarit y en 1995



en Chiapas; en 2001 se creó la Sociedad de Internistas en Reynosa, Tamaulipas, en 2005 en Poza Rica, Veracruz y en Ensenada, Baja California en 2006.¹¹

Todas las filiales organizan actividades de educación médica continua en reuniones académicas, sesiones mensuales, cursos estatales o cursos regionales.

Hasta el momento, se propicia la participación de los médicos de los estados de la República a formar parte del consejo directivo del Colegio y se fomenta su colaboración para participar en los eventos académicos anuales organizados por el Colegio.

Relaciones

El Colegio de Medicina Interna de México interactúa estrechamente con sociedades hermanas, como el Consejo Mexicano de Medicina Interna AC (CMMI), fundado en 1976, que nació auspiciado y continúa siendo apoyado por este Colegio, es una honorable institución académica que se encarga de certificar y recertificar a los médicos internistas, digna de mencionarse por lo que por sí misma representa y por el hecho de que varios expresidentes del Colegio también lo han sido del Consejo, estos médicos prestigiados son los doctores Sánchez Cabrera, Tanur Tatz, Rivera Reyes, Ramiro Hernández, Galarza Delgado, Lifshitz Guinzberg, Halabe Cherem, Castro Martínez, Cano Jiménez y López Espinosa; esto muestra el compromiso e interés que tienen con y por su especialidad.

Cabe destacar que el primer presidente del Consejo fue el Dr. Juan F Cruz Krohnt, en ese entonces profesor titular de la especialidad en el Instituto Nacional de Nutrición.

Asimismo, otros notables médicos, también expresidentes del Colegio han trabajado en el

Consejo, desde sus inicios y algunos hasta la fecha, durante largos periodos, ellos son los doctores González Posadat, Garcés de León, Chávez de los Ríost, Ramírez Mata, Saita Kaminot, Aguirre Gas, Serafín Anayat, Fangänel Salmón, Uribe Esquivel, Frati Munari, Ruiz Argüelles, Kershenobich Stalnikowitz, Higuera Ramírez, Ariza Andraca, López Bárcena, Espinosa Rey, Juárez Ocaña, Vera Lastra, Villagómez Ortiz, Rubio Guerra, Martínez Camacho, Herrera Cornejo, Córdova Pluma, Alcántar Luna y Ruiz Macossay; nótese la responsabilidad hacia las instituciones académicas propias de su especialidad.

La estrecha relación entre ambas instituciones es evidente, ambas muestran el apoyo que se otorgan mutuamente en sus estatutos, prácticamente nacieron en la misma época, el Consejo año y medio después que la AMIM, y cobijada por ella, hasta la fecha se guarda excelente relación y se trabaja a la par, aunque con diferentes funciones cada una.¹⁴

Asimismo, la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI), fundada en 1997 y representada por el Dr. Akaki Blancas como secretario general permanente, está dedicada también a la educación continua de los médicos internistas de Latinoamérica, en ella también participan múltiples médicos internistas del país en la organización de cursos, como profesores o simplemente como socios. La relación con el Colegio es estrecha participando en las actividades académicas y otorgando el aval correspondiente.¹⁵

También participa con varios consejos y sociedades médicas relacionadas con la especialidad, como son cardiología, gastroenterología, neurología, entre otras; los convenios de colaboración tienen como finalidad la actualización médica, fomentar el desarrollo de la medicina, la difusión de información y todas las actividades académicas de interés común. El Colegio de Medicina Interna de México tiene relación con sociedades internacionales, como el Colegio Americano de Médicos (ACP), la Sociedad Internacional de Medicina Interna (ISIM) y el Foro Interamericano de Medicina Interna (FIMI) y participa con ponencias de profesores mexicanos en sus eventos mundiales.

Por último, también se establecen relaciones con instituciones académicas y de salud y tiene por objeto participar en la revisión y elaboración de planes de estudio y supervisión de sedes educativas y clínicas de la especialidad.¹⁴

Publicaciones

El Colegio de Medicina Interna de México ha participado en la publicación de sistemas y programas de actualización médica, incluso a distancia, publicación de boletines, consensos, monografías, revistas y libros, todos de Medicina Interna;³ entre las publicaciones representativas del Colegio destacan: Temas de Medicina Interna, publicación realizada con cuatro números al año durante casi 10 años; la revista de Medicina Interna de México que se publica desde principios del decenio de 1980 hasta la fecha, y el libro El Internista, Medicina Interna para Internistas, escrito por internistas, su primera edición fue en 1997 y ya va en la quinta edición.

CONCLUSIÓN

El Colegio de Medicina Interna de México AC es una institución académica/científica de excelencia, constituida como asociación civil (AC) sin fines de lucro. Está integrado por médicos internistas colegiados con certificación vigente que le otorgan una estructura sólida y le conceden prestigio y reconocimiento. Realiza actividades encaminadas a fomentar en los mé-

dicos el estudio, la investigación y la educación médica continua sobre la Medicina Interna y ciencias conexas; cuyos avances se acopian, analizan y difunden con la finalidad de actualizar el conocimiento y normar criterios médicos de vanguardia en los profesionales de la salud para el correcto ejercicio de su práctica médica integral, contribuyendo así a un mejor desenlace clínico en sus pacientes.¹

REFERENCIAS

- Colegio de Medicina Interna de México en https://www. cmim.org.
- Murillo-Godínez G. Algunos comentarios sobre la Historia de la Medicina Interna en México y en el mundo. Med Int Mex 2013;29:622-624.
- Murillo-Godínez G. La Medicina Interna, su historia y sus textos. Med Int Mex 2009;25(6):527-529.
- Ramiro HM y col. Medicina Interna para Internistas. El Internista y la Medicina Interna. México: Nieto Editores, 2008;1:3-7.
- Rodríguez RAC. Los médicos como gremio del poder en el porfiriato. Bol Mex His Fil Med 2002;5(2).
- Fajardo-Dolci G y col. El doctor José Terrés y su tiempo. Rev Med Hosp Gen Mex 1999;62(3):219-225.
- Quijano-Pitman F. Origen y desarrollo de las residencias hospitalarias. Gac Méd Méx 1999;135(1):73-76.
- El Colegio Nacional. Ignacio Chávez en http://colnal.mx/ members/ignacio-chavez.
- Libro de Actas, diciembre 1983. Asociación de Medicina Interna de México, AC, México, DF.
- Ramiro H, Lifshitz A, Tanur B. Historia reciente de la Medicina Interna en México. En: Lifshitz A, Juárez N, Ariza CR. (ed).
 Asociación de Medicina Interna de México. 2000:135-1484.
- Castro MG y col. Internistas de México. México: Editorial Alfil. Colegio de Medicina Interna de México, 2010.
- Ley Reglamentaria del Artículo 5º Constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en la Ciudad de México. Última reforma DOF 19 01 2018.
- Reglamento de la Ley Reglamentaria del Artículo 5º Constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en la Ciudad de México. Última reforma DOF 05 04 2018.
- Estatutos del Colegio de Medicina Interna de México, AC, noviembre 2018.
- Reglamento Interno del Colegio de Medicina Interna de México, AC, junio 2016.

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





fenidantoin-S® fenitoína sódica





Gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva como marcador de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Post- and pre-Valsalva pulse pressure gradient as a marker of left ventricle systolic dysfunction.

Fernando Iván Vergara-Orduña,¹ David Dávila-Sosa,² Daniel Benítez-Maldonado,² José Ricardo Garrido-García,² Germán Vargas-Ayala,³ Norma Laura Fonseca-Tinoco,⁴ Miriam Marcela Hernández-Sánchez,¹ Elizabeth Palacios-Pérez¹

Resumen

ANTECEDENTES: La insuficiencia cardiaca afecta a 26 millones de personas en todo el mundo. Al evaluar la variación de las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca tras la realización de la maniobra de Valsalva se ha encontrado correlación entre la función ventricular izquierda y el péptido auricular natriurético.

OBJETIVO: Determinar si el gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva es útil como marcador de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de cohorte realizado del 1 de enero al 30 de junio de 2017, en el que se determinó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, propéptido natriurético cerebral, así como la sustracción de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva, esta variable se determinó como gradiente de presión de pulso pos y pre-Valsalva.

RESULTADOS: Se incluyeron 32 pacientes. Una cifra de gradiente menor de 4.22 tuvo correlación negativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50%, con coeficiente de correlación de -0.562 y valor p de 0.001, además de tener un área bajo la curva de 0.71.

CONCLUSIONES: El gradiente y la fracción de eyección tuvieron correlación negativa, ésta en el área indeterminada de la función sistólica. Una FEVI menor de 50% implica riesgo de descompensación y de FEVI deprimida.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardiaca; maniobra de Valsalva; función ventricular izquierda; péptido natriurético cerebral; presión de pulso.

Abstract

BACKGROUND: Heart failure affects to 26 million people worldwide. The variation of the blood pressure and heart rate values after performing the Valsalva maneuver has been evaluated, finding a correlation between left ventricular function and natriuretic atrial peptide.

OBJECTIVE: To determine if post- and pre-Valsalva pulse pressure gradient is useful as marker of left ventricle systolic dysfunction.

MATERIAL AND METHOD: A cohort study was done from January 1st to June 30, 2017, determining left ventricular ejection fraction, cerebral natriuretic peptide, as well as the subtraction of post-Valsalva and pre-Valsalva pulse pressure, this variable was determined as pulse pressure gradient.

RESULTS: There were included 32 patients. A gradient figure of less than 4.22 had a negative correlation with a left ventricular ejection fraction lesser than 50%, with a correlation coefficient of -0.562 and a p value of 0.001, in addition to having an area under the curve of 0.71.

CONCLUSIONS: The gradient and the ejection fraction had a negative correlation, this in the indeterminate area of the systolic function. An LVEF lesser than 50% implies risk of decompensation and a depressed LVEF.

KEYWORDS: Heart failure; Valsalva maneuver; Left ventricular function; Cerebral natriuretic peptide; Pulse pressure.

- ¹ Médico residente de Medicina Interna.
- ² Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.
- ³ Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Ciudad de Mávico
- Médico pasante de servicio social.

Recibido: 3 de mayo 2018 Aceptado: 25 de agosto 2018

Correspondencia

Fernando Iván Vergara Orduña motorbreath_86@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vergara-Orduña FI, Dávila-Sosa D, Benítez-Maldonado D, Garrido-García JR y col. Gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva como marcador de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):659-668.

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2206

www.medicinainterna.org.mx 659

ANTECEDENTES

Definición y epidemiología

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico caracterizado por disfunción miocárdica, esta enfermedad tiene importancia cardinal epidemiológica porque cerca de 26 millones de personas son afectadas por ella en todo el mundo.

Por su manifestación epidemiológica, en los últimos años se ha considerado una enfermedad pandémica con distribución cosmopolita, con clara predilección por grupos añosos; sin embargo, tiene grupos con más afectación; los padecimientos crónico-degenerativos, como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico, son claros contribuyentes, además de ser factores de pronóstico.

En el entorno internacional, de los ingresos hospitalarios secundarios a insuficiencia cardiaca descompensada, cerca de 17 a 45% de los pacientes que la padecen morirán al cabo de un año, a pesar de las nuevas terapias desarrolladas para el tratamiento del mismo y de las nuevas indicaciones de dispositivos intracardiacos. A pesar de esta mejoría en la terapéutica en los últimos 20 años, las tasas de supervivencia son peores que en casos de cáncer de colon, mama y próstata.

Si bien se conoce la prevalencia en todo el mundo, con datos epidemiológicos confiables en distintos países, México no cuenta con datos de la prevalencia o la incidencia de insuficiencia cardiaca. Esta enfermedad conlleva aumento en la mortalidad, así como disminución considerable en la calidad de vida.¹⁻³

Los mecanismos compensatorios conllevan disfunción endotelial, activación neurohomonal, congestión venosa y remodelamiento cardiaco, que son los principales desencadenantes en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. La activación neurohormonal como eslabón de la insuficiencia cardiaca se conoce desde el decenio de 1960, cuando adquirió un papel central en la fisiopatología y como blanco terapéutico el eje renina-angiotensina-aldosterona y sistema simpático.⁴⁻⁸

La exploración física es un componente fundamental del médico clínico hoy día, a pesar de los avances en nuevas modalidades de diagnóstico ya sea con métodos de imagen o marcadores séricos, los hallazgos semiológicos son y seguirán siendo el pilar fundamental de la batería diagnóstica del médico internista; sin embargo, han quedado relegados por estos nuevos métodos diagnósticos.⁹⁻¹³

La disfunción ventricular izquierda, componente de la insuficiencia cardiaca, es una variable que solo puede analizarse en centros especializados que cuenten con estudios de imagen, como ecocardiograma o cateterismo cardiaco; otra manera de analizar este síndrome clínico es con la medición sérica de péptido auricular natriurético. Ambas variables son diagnósticas y de pronóstico.

Uso de ecocardiografía y determinación de péptido natriurético cerebral

El uso de métodos diagnósticos de laboratorio y de gabinete son útiles en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, con correlación diagnóstica cercana a 90%. Entre los estudios de laboratorio y gabinete clásicos para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca está la telerradiografía de tórax para la valoración de cardiomegalia, de la congestión venocapilar pulmonar, dilatación del botón aórtico y la existencia de derrame pleural. Otros más, como el electrocardiograma, sirven para la orientación etiológica en sospecha de



causa isquémica, así como para la valoración de crecimiento de cavidades ventriculares.⁶

En los últimos 30 años se han descubierto nuevos medios diagnósticos bioquímicos y de imagen. El ecocardiograma se ha convertido cada vez más en un estudio al alcance en la mayor parte de los centros hospitalarios de segundo nivel, donde la valoración en tiempo real del espacio pericárdico, la contractilidad auricular y ventricular, la valoración de la funcionalidad valvular para el diagnóstico de insuficiencia o estenosis y la valoración de la contractilidad cardiaca es y será un método diagnóstico fundamental de la enfermedad cardiaca.

El ecocardiograma en la insuficiencia cardiaca, sin mencionar el uso en la orientación de la causa de la misma, sirve para valorar la función de eyección del ventrículo izquierdo, que se refiere a la reducción de volumen ventricular durante la sístole con respecto a la diástole, estimando la funcionalidad y reserva contráctil. En un hombre sano los valores normales están entre 55 y 70%.

Durante la insuficiencia cardiaca esta fracción de eyección se encuentra disminuida, lo que se conoce como fracción de eyección disminuida, con valor de corte de 40%. La disminución del mismo a partir de 45% conlleva aumento de la mortalidad, principalmente de origen cardiaco, por insuficiencia cardiaca descompensada y riesgo aumentado de arritmia cardiaca, teniendo riesgo acumulativo con disminución gradual de 10% respecto al valor corte. La reducción de 10% por debajo de 45% conlleva aumento de la mortalidad de 39% acumulado de todas las causas.

La definición de fracción de eyección de ventrículo izquierdo se clasifica en tres rubros, preservada cuando el porcentaje de eyección es mayor de 50%, disminuida cuando este porcentaje es menor de 40% y, por último, cuando el porcentaje es de 40 a 49% se clasifica como área gris o rango medio. Cada peldaño de clasificación confiere un valor pronóstico, así como evaluación y tratamiento distintos.

Un determinante como punto de corte de 45%, con reducción de 10% de la fracción de eyección es indicador independiente de mortalidad con aumento de la mortalidad de incluso 39%. Una cifra menor de 35% confiere mortalidad aumentada por muerte súbita de origen cardiaco, principalmente por arritmias ventriculares letales, con indicación de colocación de un dispositivo desfibrilador implantable.

Otro método diagnóstico de utilidad es la determinación de péptidos natriuréticos, con su descubrimiento hace más de 30 años, fue un avance importante con componente relevante en el estudio endocrino, nervioso e inmunitario en el sistema cardiovascular. Se conocen en el organismo tres biomoléculas con acción natriurética: el péptido auricular natriurético, el péptido natriurético tipo B con sus componentes peptídicos: pro-BNP, BNP y NT-pro BNP, y el péptido natriurético tipo C.

El mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos es la activación del guanilato ciclasa y la producción de GMP cíclico, que actúa como segundo mensajero, con efectos de señalización de la proteína cinasa G, serina y la teorinina cinasa. Los efectos biológicos de esta hormona tienen efectos en todo el organismo, afectando principalmente los implicados en el equilibrio hidroeléctrico. En los riñones existe aumento en la tasa de filtrado glomerular inducida por la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de las arteriolas eferentes; además de conllevar, como su nombre lo indica, natriuresis, inhibiendo el cotransportador de sodio (Na+)/ hidrogeniones (H+) en el túbulo proximal y de sodio (Na+)/cloro (Cl-) en el túbulo distal.

Los efectos cardiovasculares conllevan reducción de la precarga con reducción posterior del gasto cardiaco, así como inhibición del remodelamiento cardiaco. Las alteraciones hemodinámicas conllevan vasodilatación periférica, con elevación de la conductividad hidráulica, con descenso de la precarga y la poscarga. La inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona es fundamental en la función de esta hormona.¹⁴⁻¹⁶

En 1957 Gorlin estudiaba la función cardiaca tras la realización de maniobra de Valsalva, los cambios en la presión arterial son secundarios al control vasomotor secundario al aumento y disminución de la presión intratorácica. Un resultado anormal se debe a insuficiencia ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha o a la existencia de estenosis o insuficiencia mitral, con correlación cercana a 80%. Este estudio indicaba que la disfunción ventricular izquierda moderada conllevaba alteración en la respuesta tras la realización de la maniobra de Valsalva. 17-22

Los antecedentes de la maniobra de Valsalva se remontan al siglo XVIII, cuando Antonio María Valsalva, en su publicación en 1704 de De aure humana tractatus (Tratado sobre el oído humano), explicaba detalladamente la maniobra que lleva su nombre para reducir la presión de las trompas de Eustaquio. En 1851 Weber describió cambios en los ruidos cardiacos tras la realización de la maniobra de Valsalva. Frank y Riegel en 1870 demostraron los cambios de la cifras de presión arterial tras a la realización de la maniobra. Esta maniobra consiste en la espiración forzada contra la glotis cerrada, el paciente inspira y puja en un lapso de 10 a 15 segundos, posteriormente libera la presión de manera brusca.23-25

La maniobra de Valsalva se compone de cuatro fases distintas, en las que existe variabilidad entre la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La fase I, también conocida como fase de presión, es determinada por la inspiración y la posterior espiración con la glotis cerrada, disminuyendo la precarga y el gasto cardiaco derecho, con posterior aumento de la presión de pulso. La fase II, o de mantenimiento, promueve la disminución inicial de presión arterial con estimulación de barorreceptores, lo que eleva la frecuencia cardiaca y las resistencias periféricas. La fase III o de liberación se da al expulsar de manera brusca el aire tras liberar la glotis cerrada, la disminución de la presión intratorácica disminuye el llenado ventricular. En la fase IV, o de sobreestimulación, tras mejorar el gasto cardiaco, se mantienen las resistencias periféricas elevadas inhibiendo los barorreceptores.26

La variación de las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca tras la realización de maniobra de Valsalva se ha comparado con métodos invasivos, como la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, encontrando correlación en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Al conocer que estas variaciones de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica están determinadas por los cambios de presión intratorácica tras la maniobra de Valsalva, es una posibilidad tratar de correlacionarla con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como con un marcador neurohormonal, esta correlación no se ha estudiado en la población mexicana, además que la estimación con un gradiente de presión de pulso nunca se ha estudiado en ninguna población.27

La disfunción ventricular izquierda, componente de la insuficiencia cardiaca, es una variable que solo puede analizarse en centros especializados donde se cuente con estudios de imagen, como ecocardiograma o cateterismo cardiaco; otra manera de analizar este síndrome clínico es con la medición sérica de péptido auricular natriurético. Ambas variables son diagnósticas y de pronóstico.



A pesar de que varios centros hospitalarios ya cuentan con ecocardiografía y medición sérica de péptido auricular natriurético, no todos cuentan con ellos. La utilidad de un marcador, simple, rápido y no invasivo que pueda utilizarse en la cabecera del paciente y que estime la función ventricular, ya sea en pacientes hospitalizados y en consulta externa, es una herramienta útil del médico clínico.

Por ello, debido al entorno epidemiológico en nuestro país, se requieren nuevos marcadores que orienten al clínico a la disfunción ventricular izquierda. La variación de las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca tras la realización de la maniobra de Valsalva se ha evaluado en múltiples ocasiones, encontrando correlación entre la función ventricular izquierda, esta correlación no se ha estudiado en la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, analítico, observacional, prospectivo y prolectivo, efectuado del 1 de enero al 30 de junio de 2017, en el que no se realizó ninguna intervención clínica en la población estudiada, ya que se realizaría el muestreo de novo, con dos mediciones identificadas como previa a la maniobra de Valsalva y posterior a la maniobra de Valsalva, por lo que se realizó un estudio de cohorte. Al no ser un estudio experimental el riesgo en la población estudiada fue mínimo; sin embargo, con base en la declaración de Ginebra, se informaron los posibles riesgos de las mediciones con posterior firma de consentimiento informado. El muestreo se realizó por conveniencia.

La muestra poblacional se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{n = (Z_{a}^{2})^{2} (p(1-p))}{d^{2}}$$

Donde:

- n = tamaño de la muestra
- Za² = valor Z del error alfa con confianza de 95 con valor de 0.05
- Prevalencia esperada en la población para el evento
 - ° Prevalencia esperada en México de 20% (CENETEC 2011)
- d = diferencia entre el valor de la prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

$$^{\circ}$$
 0.20-0.05 = 0.15

$$\frac{n = (1.96)^{2} (0.20[1-0.20])}{(0.15)^{2}}$$

$$n = 0.6144$$

$$n = 27$$

0.0225

Con una pérdida de pacientes de 20% se concluye que se amerita una N de

$$n = 27 + 5.4 = 32.4 = 32$$

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que acudieran a la realización de ecocardiograma en el servicio de consulta externa de Cardiología del Hospital General Ticomán, mayores de 18 años. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con neuropatía diabética, con disfunción autonómica diagnosticada previamente, ingesta reciente de beta-bloqueadores, diagnóstico de estenosis aórtica moderada a severa, de estenosis mitral moderada a severa, de pericarditis constrictiva, de coartación aórtica, de comunicación interauricular y de comunicación interventricular y la imposibilidad de realización de ecocardiograma por inadecuada ventana ecocardiográfica.

La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se realizó por medio de ecocardiógrafo con modelo ALOKA alfa 6, en el servicio de ecocardiografía del Hospital General Ticomán, estas mediciones las realizó un solo ecocardiografista para evitar el sesgo interobservador, el método para la estimación de la fracción de eyección fue por el de Simpson. El patrón de referencia para la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el cateterismo cardiaco izquierdo; sin embargo, se decidió la realización de ecocardiografía debido a que es un método no invasivo con nulo riesgo para el paciente. También se determinó el propéptido auricular natriurético (pro-BNP) para valoración bioquímica y pronóstica de los pacientes evaluados, en cuanto a la evaluación bioquímica se puede realizar el análisis también con péptido natriurético cerebral (BNP), no existe diferencia en cuanto a sensibilidad y especificidad entre ambos, la razón de utilizar el primero sobre el segundo es la disponibilidad de este biomarcador en la unidad hospitalaria donde tuvo lugar el estudio. Se tomaron signos vitales que incluyeron presión arterial y frecuencia cardiaca al reposo; la toma de presión arterial se realizó con esfigmomanómetro manual con análisis de arteria braquial, de manera inicial de manera palpatoria, con insuflación de manguito 15 mmHg por arriba de la cuantificada por el método previamente comentado, en posición supina, se efectuó nueva toma de presión arterial y frecuencia cardiaca tras hacer la maniobra de Valsalva, en posición supina. La realización de esta maniobra consiste en ejercer presión con la glotis cerrada en un lapso de 10 a 15 segundos, posteriormente se le pide al paciente que respire de manera normal, con medición de las cifras de presión arterial cinco segundos después de terminada la maniobra, se realiza la determinación de presión de pulso, realizando ese procedimiento posterior a la maniobra de Valsalva. Se realiza una sustracción a las cifras

de presión de pulso posterior a la maniobra de Valsalva menos la cifra de presión de pulso previa a la maniobra, esta variable se identifica como gradiente pos y pre-Valsalva. La determinación de la presión arterial la realizó un solo observador. También se analizaron los síntomas y la calidad de vida, que se evaluaron con la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York y el Índice de la Ciudad de Kansas, respectivamente.

El análisis estadístico se realizó por medio de SPSS (IBM SPSS Statistics) edición 23, se hizo un análisis descriptivo para conocer las frecuencia, media y mediana de los datos analizados. La valoración de la fracción de evección del ventrículo izquierdo se tomó como punto de corte menor de 50% y menor de 40%, se efectuó la dicotomización de los datos. Se realizó correlación de variables por método de Spearman contrastando con el gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva; se tomó como punto de corte la mediana de esta variable que fue de 4.22. Se llevó a cabo un análisis del área bajo la curva de todas las variables analizadas por método de curva ROC.

Asimismo, se valoró la estadificación clínica con la clasificación de disnea de la Asociación del Corazón de Nueva York. La calidad de vida se valoró con el cuestionario de Miocardiopatía de la Ciudad de Kansas, con el cuestionario abreviado de siete preguntas; este cuestionario se ha valorado y extrapolado en población con insuficiencia cardiaca crónica, así como en población con español como lengua nativa, con adecuada correlación interobservador.

RESULTADOS

Se incluyeron 32 pacientes, 14 hombres y 18 mujeres, con edad media de 62 años y mediana de 63.5 años (límites: 26-89). En cuanto a comor-



bilidades, la más común fue la diabetes mellitus tipo 2, con 16 pacientes (50%), seguida por hipertensión arterial sistémica con 10 pacientes (31.3%), enfermedad vascular cerebral en un paciente (3.1%), dislipidemia en tres pacientes (9.4%) y obesidad con dos pacientes (6.3%). Se encontraron múltiples enfermedades en 72.1% de la población analizada.

En cuanto a las variables analizadas, la media de pro-BNP fue de 967.37 y mediana de 249.5, la determinación de FEVI tuvo media de 49.84 y mediana de 50, el puntaje en el cuestionario de Kansas City tuvo media de 72.2 y mediana de 80. El gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva tuvo mediana de 4.22, esa cifra se tomó como punto de corte para la valoración de gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva.

Se realizo análisis de correlación de Spearman con la variable propéptido natriurético cerebral, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40% y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50%.

En el análisis del gradiente de presión de pulso con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50% se encontró correlación negativa estadísticamente significativa con coeficiente de correlación de -0.562 y valor p de 0.001. La correlación negativa encontrada no es perfecta; sin embargo demuestra que las variables principales analizadas son dependientes (entre menor sea el gradiente de presión de pulso mayor será la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y viceversa), además de tener un valor p estadísticamente significativo (**Cuadro 1**).

De igual manera, se realizó una curva ROC con las variables analizadas, contrastada con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50%. Se encontró que tenía un área bajo la curva de 0.717, con significación y valor

Cuadro 1. Correlaciones

			FEVI	GRADSD
Rho de Spearman	FEVI	Coeficien- te de co- rrelación	1.000	-0.562
		Sig. (bila- teral)		0.001
		Ν	32	32
	GRADSD	Coeficien- te de co- rrelación	-0.562	1.000
		Sig. (bila- teral)	0.001	
		N	32	32

GRADSD: gradiente de presión de pulso.

de p de 0.043, en nuestra población analizada la determinación de propéptido auricular natriurético tuvo área bajo la curva de 0.683 con valor p no estadísticamente significativo de 0.087, un área bajo la curva de 0.71 indica que a pesar de no tener correlación perfecta, muestra adecuado rendimiento en cuanto a correlación. Por lo que en esta población estudiada aparentemente el método de gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva sea superior para identificar disfunción sistólica comparada con determinación del biomarcador propéptido natriurético cerebral (**Figura 1 y Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica es un problema mundial. Los desencadenantes isquémicos, metabólicos y degenerativos son componentes de la epidemiologia y población de nuestro país. La utilización de nuevos métodos diagnósticos no invasivos, además de rápidos y sencillos para el análisis de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, que es una medición diagnóstica y de pronóstica, es importante. El análisis estadístico demostró que no existe correlación con el gradiente de presión de pulso posterior y previo a la ma-

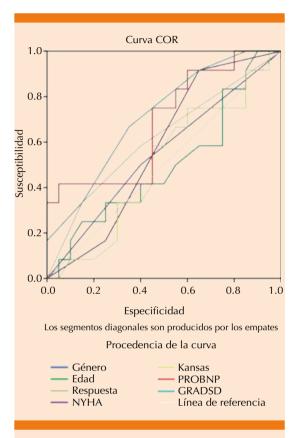


Figura 1. Comparativo de gradiente de presión de pulso y disfunción sistólica.

PROBNP: propéptido auricular natriurético; GRADSD: gradiente de presión de pulso.

niobra de Valsalva con la determinación de propéptido natriurético cerebral y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40%. La guía europea de insuficiencia cardiaca crónica clasifica a la insuficiencia cardiaca en fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada con valor mayor de 50%, deprimida con valor menor o igual a 40% y un área gris o indeterminada con valor de 41 a 49%. El gradiente de presión posterior y previo a la maniobra de Valsalva falló en la correlación en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida.

Sin embargo, se encontró correlación con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50%, que fue estadísticamente significativa; esta correlación en el área indeterminada en cuanto a la función sistólica ventricular izquierda puede facilitar al clínico la toma de decisiones en pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardiaca crónica. La FEVI menor de 50% implica riesgo de descompensación y desarrollo de FEVI deprimida. La evaluación del gradiente posterior y previo a la maniobra de Valsalva indicaría al médico cuándo debe solicitar un control ecocardiográfico.

Cuadro 2. Comparativo de gradiente de presión de pulso y disfunción sistólica

Área bajo la curva					
v · II	6	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico a 95%	
Variables resultado de contraste	Área			Límite inferior	Límite superior
Género	0.550	0.107	0.640	0.341	0.759
Edad	0.498	0.108	0.984	0.285	0.710
Respuesta	0.615	0.106	0.284	0.407	0.822
NYHA	0.573	0.101	0.496	0.374	0.772
Kansas	0.498	0.106	0.984	0.291	0.705
PROBNP	0.683	0.100	0.087	0.487	0.879
GRADSD	0.717	0.092	0.043	0.537	0.897

PROBNP: propéptido auricular natriurético; GRADSD: gradiente de presión de pulso.



Como perspectivas enfocadas en la medición del gradiente posterior y previo a la maniobra de Valsalva puede valorarse la realización de nuevos estudios para conocer si existe correlación interobservador, además de valorar en estudios de cohorte respecto de su valor pronóstico de mortalidad. Se tomó como un punto de corte de 4.22; sin embargo, este punto de corte puede modificarse con los siguientes estudios analizados; además, al no estudiar la disfunción diastólica en este ensayo, puede valorarse como perspectivas de nuevos estudios la correlación con disfunción diastólica y el gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva.

Las ventajas de este estudio son que es un método diagnóstico nuevo, no existen estudios previos que valoren el gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el tiempo de adiestramiento es corto, además, no es necesario que el médico lo realice, puede hacerlo el personal de enfermería o el personal médico en formación.

Las desventajas de este estudio son varias, se trató de homogenizar lo más posible la población estudiada, pero la variación entre la edad y las enfermedades previas puede conllevar sesgo; en el análisis estadístico es necesario repetir un nuevo análisis con mayor homogenización, además, que la población analizada solo tenga una comorbilidad o ninguna. El análisis de las cifras de presión arterial se hizo de manera manual, sin usar el patrón de referencia que es la colocación de un catéter intraarterial. El investigador principal realizó la determinación de los signos vitales y del gradiente, por lo que se necesitan la determinación y el análisis entre más observadores para valorar la correlación interobservador. Al ser un análisis no cegado, conlleva sesgo en la obtención de las variables

analizadas y en el análisis estadístico, por lo que queda como perspectiva en caso de continuar con el análisis del gradiente de presión de pulso posterior y previo a la maniobra de Valsalva la realización de un estudio con muestreo cegado, además de realizar análisis de correlación interobservador.

CONCLUSIONES

El gradiente posterior y previo a la maniobra de Valsalva es un método sencillo y novedoso para la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50% y es un marcador de disfunción sistólica incipiente. Es posible usar este gradiente con punto de corte de 4.22, como indicador de FEVI menor de 50%. A pesar de no tener grado de correlación fuerte, la importancia de contar con un método diagnóstico netamente clínico que puede realizarse en un consultorio es considerable; sin embargo, faltan estudios para poder utilizarlo en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS

- Ponilokowski P, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure 2014;1:4-25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
- Bocchi EA, et al. The reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol 2013;62(11):949-58. doi: 10.1016/j. jacc.2013.06.013.
- Pocock SJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J 2013;34:1404-1413. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
- Mentz RJ, et al. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. Nature 2016;13(1):28-35. doi: 10.1038/ nrcardio.2015.134.
- Metra M, et al. Heart failure. Lancet 2017 Oct 28;390 (10106):1981-1995. doi: 10.1016/S0140-6736 (17)31071-1.
- Steimle AE. Heart failure: clinical evidence review: best practice. Perm J 2007;11(2):55-64.
- Cikes, et al. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. Eur Heart J 2016;37:1642-1650.
- De Boer RA, et al. State of the art: Newer biomarkers in heart failure. Eur J Heart Fail 2015;17:559-569. doi: 10.1002/ejhf.273.

- Echuffo JB, et al. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure. JACC: Heart Failure 2016;4(4):237-48. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
- From AM, et al. Bedside assessment of cardiac hemodynamics: The impact of noninvasive testing and examiner experience. Am J Med 2011;124:1051-1057. doi: 10.1016/j. amjmed.2011.05.034.
- Ballion C, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. Heart Fail Rev 2014;19:553-564. doi: 10.1007/s10741-014-9451-x.
- Joseph SM, et al. Comparable performance of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail 2013 November;6(6):1139-1146. doi: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.113.000359.
- Zema MJ, et al. Detection of left ventricular dysfunction in ambulatory subjects with the bedside Valsalva maneuver. Am J Med 1983;75. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91200-7
- Troghton RW, et al. Effect of B-type natriuretic peptideguided treatment of chronic heart failure on total mortality and Hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J 2014;35:1559-1567. doi: 10.1093/eurheartj/ehu090.
- Van Riet EE, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016;18:242-252. doi: 10.1002/ejhf.483.
- Solomon SD, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. Circulation 2005;112:3738-3744. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.561423
- 17. Trejo CA, et al. La maniobra de Valsalva. Una herramienta para la clínica. Rev Mex Cardiol 2013;24(1):35-40.
- Satish, et al. Abnormal Valsalva maneuver is not always a sign of congestive heart failure. Am J Med 2007;120:e15e16. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.03.022

- Ledwige M, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure. The STOP-HF randomized trial. JAMA 2013;310(1):66-74. doi: 10.1001/ jama.2013.7588.
- Volpe M, et al. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci (Lond) 2016;130:57-77. doi: 10.1042/ CS20150469
- Felker GM, et al. The Valsalva maneuver: A bedside "biomarker" for heart failure. Am J Med 2006 Feb;119(2):117-22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.059
- Gorlin R, et al. The Valsalva maneuver as a test of cardiac function. Am J Med February 1957;22(2):197-212. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9343(57)90004-9
- Comín-Colet J, et al. Validacion de la version espanola del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Rev Esp Cardiol 2011;64(1):51-58. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.10.003.
- Drazner MH, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: The ESCAPE trial. Circ Heart Fail 2008;1:170-177. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAI-LURE.108.769778.
- Opotowsky AR, et al. Blood pressure response to the Valsalva maneuver. A simple bedside test to determine the hemodynamic basis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2010;56(16):1352-3. doi: 10.1016/j. jacc.2010.03.095.
- 26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C, 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2017.
- Dart AM, et al. Pulse pressure-A review of mechanism and clinical relevance. J Am Coll Cardiol 2001;37(4):975-84.
 DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01108-1.









Deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera

Deficiency of vitamin D in elderly adults with hip fracture.

Alicia Herrera-Vázquez,¹ Edgar Avendaño-Vázquez,² Carmen Gabriela Torres-Alarcón³

Resumen

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en adultos mayores con y sin fractura de cadera en un hospital de tercer nivel de atención.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal efectuado en pacientes adultos mayores del 1 de agosto de 2016 al 1 de agosto de 2017. Para su análisis los pacientes se dividieron en dos grupos, uno con fractura de cadera y otro sin el antecedente de fractura. Se recolectaron los datos demográficos, concentraciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y de hormona paratiroidea. La deficiencia de vitamina D se definió según la clasificación de Holick.

RESULTADOS: Se incluyeron 58 pacientes; cada grupo (con y sin fractura de cadera) incluyó 29 pacientes. Las concentraciones de 25(OH)D fueron, en promedio, de 18.24 ± 7.8 ng/mL en todos los pacientes con diferencias entre los grupos de fracturados vs no fracturados: 14.83 ± 5.28 vs 21.66 ± 7.45 ng/mL, respectivamente (p < 0.001). La prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 63.7% y fue mayor en el grupo de fracturados en comparación con los que no tenían este antecedente: 86.2 vs 41.4%.

CONCLUSIONES: La deficiencia de vitamina D es alta en la población de adultos mayores y su frecuencia se incrementa con la edad.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia de vitamina D; fractura de cadera; adultos mayores.

Abstract

OBJECTIVE: To know the prevalence of vitamin D deficiency in older adults with and without hip fracture in a third level hospital.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, retrospective and crosssectional study was conducted in elderly patients from August 1st 2016 to August 1st 2017. For their analysis, they were divided into two groups, one group with a hip fracture and the other without a fracture history. Demographic data, levels of 25-hydroxyvitamin-D [25(OH)D] and PTH were collected. Vitamin D deficiency was defined according to Holick's classification.

RESULTS: There were included 58 patients, each group with 29. The levels of 25(OH) D were, on average, 18.24 ± 7.8 ng/mL in all patients, with differences between the groups of fractured vs non-fractured: 14.83 ± 5.28 ng/mL vs 21.66 \pm 7.45 ng/mL, respectively; p < 0.001. The prevalence of vitamin D deficiency was 63.7%, being higher in the fractured group compared to those without this background: 86.2% vs 41.4%.

CONCLUSIONS: Deficiency of vitamin D is high in the population of elderly adults and its frequency is increased with age.

KEYWORDS: Vitamin D deficiency; Hip fracture; Elderly.

- ¹ Internista. Jefe de residentes.
- ² Internista y endocrinólogo.
- ³ Patóloga clínica. Maestra en Ciencias Médicas. Investigadora del Centro de Investigación y Desarrollo del Ejército y Fuerza Área Mexicanos (CIDEFAM). Adscrita al Departamento de Banco de Sangre.

Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Recibido: 10 de septiembre 2018 Aceptado: 3 de diciembre 2018

Correspondencia

Carmen Gabriela Torres Alarcón dragabytorresalarcon@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-Vázquez A, Avendaño-Vázquez E, Torres-Alarcón CG. Deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):669-675. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2523

www.medicinainterna.org.mx 669

ANTECEDENTES

Existen dos formas principales de la vitamina D, colecalciferol (vitamina D₃), que deriva del colesterol y es sintetizado por mamíferos, y el ergocalciferol (vitamina D₂) que deriva del ergosterol presente en vegetales como hongos.¹

La vitamina D₃ o colecalciferol (1,25 dihidroxivitamina D₃) es una vitamina liposoluble considerada una hormona² con funciones pleiotrópicas en el organismo, una de las más importantes es la regulación del metabolismo del calcio y fósforo. El aporte endógeno, que representa 90%, proviene de la síntesis en la piel en presencia de rayos UVB. Independientemente del origen de la vitamina (endógena o exógena) necesita dos hidroxilaciones para ejercer sus efectos biológicos, la primera de éstas se lleva a cabo en el hígado en la posición 25 de la molécula por la 25-hidroxilasa que produce 25 (OH) vitamina D (25OHD) y la segunda hidroxilación en el túbulo renal proximal la posición 1 por acción de la 1-α-hidroxilasa formando la 1,25 dihidroxivitamina D₃.

Los métodos analíticos para la evaluación de la vitamina D consisten en medir la concentración plasmática de 25(OH)D porque esta molécula no está regulada hormonalmente, además de que su vida media es de dos semanas, a diferencia de la 1,25 dihidroxivitamina D₃, cuya regulación está influida por acción de la hormona paratiroidea y su vida media es de 4 horas. Los métodos actuales se agrupan en dos: inmunoquímicos y cromatográficos. Entre los inmunoquímicos están: las pruebas de inmunoensayo, de quimioluminiscencia y radioactivas. Entre los métodos de cromatografía están: la cromatografía líquida de alta eficacia y la cromatografía líquida-espectrometría de masas.

En 2011 el Instituto de Medicina de Estados Unidos y la Sociedad de Endocrinología Clínica de Estados Unidos publicaron recomendaciones de la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D₂; asimismo, el Instituto de Medicina de Estados Unidos considera adecuadas concentraciones de 25OHD de 20 ng/ mL y sugiere que aproximadamente 97.5% de la población sana alcanza sus requerimientos de vitamina D con valores mayores a 20 ng/ mL. La Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos, basada en estudios que reportan que las concentraciones de PTH se relacionan inversamente con 25OHD y su meseta en adultos inicia con concentraciones entre 30 y 40 ng/ mL,2 consideran óptimos estos valores.3-5 Esta definición también fue aceptada por la Fundación Nacional de Osteoporosis, la Fundación Internacional de Osteoporosis, la Asociación Americana de Endocrinólogos (AACE) Clínicos y la Sociedad Americana de Geriatría de Estados Unidos,⁴ por lo que para este estudio se tomaron como definición operacional las descritas en el Cuadro 1, en la que se establecen distintos niveles de deficiencia:

La osteoporosis y las fracturas que se producen como consecuencia son fuente de morbilidad y mortalidad en la población de adultos mayores. La vitamina D tiene relación directa con la aparición de osteoporosis y con el riesgo de fracturas. La prevalencia del déficit de la vitamina D tiene gran variabilidad que depende de las características de la población de estudio (edad, sexo, estación del año).

Cuadro 1. Clasificación de acuerdo con las concentraciones de 25-(OH)D según Holick y la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos

Categoría	Concentraciones de 25-(OH)D
Concentración óptima	≥ 30 ng/mL (75 nmol/L)
Insuficiencia	21-29 ng/mL (50-70nmol/L)
Deficiencia	< 20 ng/mL (50 nmol/L)
Toxicidad	> 150 ng/mL (375 nmol/L)



Los adultos mayores son un grupo en riesgo de deficiencia de vitamina D por múltiples factores relacionados con el envejecimiento, entre los que destacan la reducción de la capacidad para sintetizar vitamina D, la disminución de la actividad de la $1-\alpha$ -hidroxilasa renal de forma paralela al descenso de la función renal,6 las comorbilidades y la fragilidad que ocasionan mayor tiempo en interiores aunado a que la capacidad de la piel para sintetizar la vitamina D se reduce en 30% después de los 70 años de edad.⁷ El papel de la vitamina D en el metabolismo óseo ha llevado a estudiar la relación entre el déficit de vitamina D y la disminución de la densidad mineral ósea con aumento en el riesgo de fracturas de baja energía en diferentes poblaciones; la fractura de mayor importancia clínica es la de cadera, que representa la causa más común de hospitalización en el adulto mayor8 con prevalencia de deficiencia de 70-90%,9 lo que repercute en la calidad de vida y aumento de la mortalidad, además de representar económicamente un problema de salud por los costos vinculados con su atención.¹⁰ Por ello, realizar un estudio que evalúe las características de nuestra población podría servir como punto de partida para futuros estudios encaminados a mejorar la evaluación integral del paciente, así como establecer medidas de prevención, tratamiento y disminución de costos por atención médica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo efectuado en pacientes adultos mayores con fractura de cadera de baja energía, atendidos en el Hospital Central Militar en un periodo de un año (del 1 de agosto de 2016 al 1 de agosto de 2017). El protocolo fue autorizado por los Comités de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad y el Hospital Central Militar (C.INV.-040). Ingresaron pacientes adultos mayores que contaran con medición de prueba de 25-hidroxivitamina-D durante su hospitalización. Se excluyeron los

pacientes con fractura de cadera de mediana y alta energía (hueso patológico y accidentes de tránsito, politraumatizado, etc.) v los pacientes con tasa de filtrado glomerular estimada < 30 mL/min/1.73 m² de acuerdo con el cálculo con la fórmula CKD-EPI. Se eliminaron los pacientes que recibían complementos de vitamina D. Para comparar la prevalencia se seleccionó un paciente adulto mayor sin el antecedente de fractura de cadera que durante el mismo año tuviera programada alguna cirugía ortopédica y que no estuviera en tratamiento con complementos de vitamina D. Se revisaron los expedientes de los pacientes y se elaboró un instrumento de recolección de datos conformado por tres secciones que incluían: 1) datos demográficos (nombre, edad, sexo, lugar de residencia), 2) antecedentes (comorbilidades, hábito tabáquico, administración de complementos de vitamina D); 3) estudios paraclínicos (25-hidroxivitamina-D, calcio sérico, fósforo sérico, creatinina, paratohormona y densitometría ósea cuando se contó con ésta). En el departamento de Patología Clínica del Hospital Central Militar las muestras para determinación de vitamina D se encuentran dentro del catálogo de estudios extrahospitalarios de nuestro hospital realizadas por el laboratorio Quest Diagnostics (laboratorio acreditado) por el método de inmunoensayo enzimático (ELISA).

Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina-D se dividieron utilizando la clasificación de la Sociedad de Endocrinología Clínica⁴ (**Cuadro 1**) y para la clasificación de los adultos mayores se tomó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que señala que las personas de 60 a 74 años se consideran adultos mayores; de 75 a 90 años ancianos y a las que sobrepasan los 90 se les denomina longevos.

Para el análisis estadístico se usó el paquete SPSS 24 (IBM, Estados Unidos); se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión, frecuencias y porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0.05 y se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. Para confirmar la distribución normal se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y para las variables categóricas se utilizó la prueba χ^2 . Además, se realizó una prueba de correlación lineal de Pearson univariada entre las concentraciones de vitamina D y la variable de peso neonatal.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron 154 pacientes por fractura de cadera de los que se excluyeron 8 por padecer fractura por traumatismo mayor, 27 pacientes por tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min/1.73 m², 13 pacientes por recibir tratamiento con vitamina D o calcio y 96 pacientes por no contar con determinaciones de 25-hidroxivitamina-D, por lo que el grupo de pacientes con fractura de cadera fue de 29.

La edad de los pacientes fue, en promedio, de 73.93 ± 6.71 años sin diferencias en el grupo de fracturados vs no fracturados. En el **Cuadro 2** se muestran las características de cada grupo; se encontró que el grupo de edad y las concentraciones de vitamina D se asociaron con fractura (p = 0.047 y p = 0.001, respectivamente).

El perfil bioquímico que consistió en determinaciones de PTH, calcio, que se corrigió con albúmina, albúmina y vitamina D no mostró diferencias, a excepción de la vitamina D, que tenía concentraciones promedio de 14.83 ± 5.28 $vs~21.66 \pm 7.45$ ng/mL (p < 0.001). **Cuadro 3**

Las características de los pacientes de acuerdo con las concentraciones de vitamina D se muestran en el **Cuadro 4**, en el que se observa que las concentraciones de vitamina D no se asociaron

Cuadro 2. Características de los pacientes que ingresaron al estudio

Variable	Fracturados % (núm.)	No fracturados % (núm.)	р
Todos	100 (29)	100 (29)	
Sexo			
Femenino	65.5 (19)	69 (20)	0.780
Masculino	34.5 (10)	31 (9)	
Grupo de edad			
Adulto mayor	41.4 (12)	72.4 (21)	
Anciano	55.2 (16)	27.6 (8)	0.047
Longevo	3.4 (1)	0	
Concentraciones de vitamina D ₃			
Óptimas (32-100 ng/mL)	0	17.2 (5)	
Insuficiencia (20-31 ng/mL)	13.8 (4)	41.4 (12)	0.001
Deficiencia (< 20 ng/mL)	86.2 (25)	41.4 (12)	
Insuficiencia (20-31 ng/mL) Deficiencia		. ,	0.00

con el grupo de edad (p = 207) ni con el sexo (p = 0.722), pero sí con el antecedente de fractura (p = 0.001).

La prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 63.7% (IC95%, 51.6 a 75.9%) y fue mayor en el grupo de fracturados en comparación con los que no tenían este antecedente: 86.2% (IC95%, 98.7 a 73.7%) vs 41.4% (IC95%, 23.4 a 59.3%); p = 0.001 (**Figura 1**).

Las concentraciones de vitamina D se correlacionaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson con las concentraciones de paratohormona intacta (R = -0.698, p = 0.001), con correlación negativa leve.

DISCUSIÓN

La prevalencia de insuficiencia y de deficiencia de vitamina D es muy alta entre la población de adultos mayores, una minoría, que repre-



Cuadro 3. Perfil bioquímico de los pacientes que ingresaron al estudio (ambos grupos); n = 58

Estudio:	Unidad de medida	Todos Núm. = 58	No fracturados Núm. = 29	Fracturados Núm. = 29	р
PTH	pg/mL	50.37 ± 26.22	45.61 ± 27	55.13 ± 24.9	0.169
Calcio	mg/dL	8.3 ± 596	$8.44 \pm .56$	8.31 ± .631	0.39
Calcio corregido*	mg/dL	88.75 ± 5.1	89.2 ± 4.6	88.3 ± 5.5	0.651
Creatinina	mg/dL	1.002 ± 41	$0.96 \pm .38$	$1.04 \pm .43$	0.46
Albúmina	g/dL	$3.45 \pm .062$	3.48 ± 62	$3.41 \pm .63$	0.69
Vitamina D	ng/mL	18.24 ± 7.8	14.83 ± 5.28	21.66 ± 7.45	< 0.001

^{*} Corregido con albúmina.

Cuadro 4. Características de los pacientes de acuerdo con las concentraciones de vitamina D

Variable	Concentraciones óptimas (32-100 ng/mL) % (núm.)	Insuficiencia (20-31 ng/mL) % (núm.)	Deficiencia (< 20 ng/mL) % (núm.)	р
	8.6 (5)	27.6 (16)	63.8 (37)	
Sexo				
Femenino	7.7 (3)	30.8 (12)	61.5 (24)	0.722
Masculino	10.5 (2)	21.1 (4)	68.4 (13)	
Grupo de edad				
Adulto mayor	9.1 (3)	39.4 (13)	51.5 (17)	
Anciano	8.3 (2)	12.5 (3)	79.2 (19)	0.207
Longevo	0	0	100 (1)	
Antecedente de fractura				
No fracturados	17.2 (5)	41.4 (12)	41.4 (12)	
Fracturados	0	13.8 (4)	86.2 (25)	0.001

senta a 8.6% de adultos mayores tiene valores óptimos de esta vitamina. Y todos los pacientes con antecedente de fractura muestran deficiencia o insuficiencia, como lo demuestra la mayor parte de los estudios realizados a este respecto.

A diferencia del estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*),¹¹ las concentraciones de vitamina D_3 en nuestra investigación no se relacionaron con el sexo (p = 0.592).

La prevalencia de deficiencia de vitamina D entre los pacientes adultos mayores hospitalizados con fractura de cadera se estudió en una población de Singapur. Ramason y colaboradores¹² documentaron prevalencia de 57.5% con deficiencia y la insuficiencia de vitamina D se encontró en 34.5% de los pacientes, con solo 8% con concentraciones óptimas de vitamina D. En su investigación se utilizaron los mismos criterios para definir las concentraciones de vitamina D. Sus prevalencias son menores que las nuestras: 86.2 y 13.8% con deficiencia e insufi-

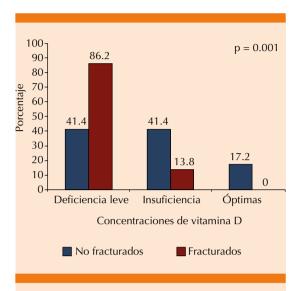


Figura 1. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con y sin fractura de cadera; n = 58.

ciencia, respectivamente y ningún paciente con concentraciones óptimas de vitamina D, muy probablemente debido al clima mayormente tropical de ese país.

De igual manera, en Chile, Schweitzer, ¹³ en una muestra de 228 adultos mayores con fractura de cadera, reportó prevalencia de deficiencia de 80% y de deficiencia de 18%.

Una de las situaciones que no se tomó en cuenta debido al tamaño de la muestra fueron las variaciones estacionales; sin embargo, consideramos que debe ser una variable a contemplar en futuras investigaciones.

Esta investigación pone de manifiesto la importancia de tamizar a los pacientes adultos mayores porque este estudio no se solicitó en 62.3% de los pacientes con fractura de cadera. Al considerar que la fractura de baja energía es consecuencia del deterioro en la densidad mineral ósea, la población de adultos mayores se considera una población en riesgo de deficiencia de vitamina D.

La administración complementaria de vitamina D exógena solo la recibió 8.5% de los pacientes; en relación con la administración complementaria: 100 UI de vitamina D producen el aumento plasmático de 25(OH)D de 1 ng/mL.¹⁴

CONCLUSIÓN

La deficiencia de vitamina D es alta en la población de adultos mayores y su frecuencia se incrementa con la edad. El antecedente de fractura de cadera de baja energía debe alarmarnos porque ningún paciente con este antecedente tendrá concentraciones óptimas de vitamina D.

Es necesario adoptar medidas sanitarias de administración de complementos de vitamina D en las poblaciones en riesgo, como los adultos mayores.

REFERENCIAS

- Bikle D. Vitamin D: Production, metabolism, and mechanisms of action. In: Endotext MDText. com, Inc.; 2017.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr 2008;88(2):491S-499S. http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- American Geriatrics Society. Recommendations abstracted from the american geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. J Am Geriatr Soc 2013;62(1):147-152. doi: 10.1111/ jgs.12631.
- Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(3):E436-E446. doi: 10.1210/jc.2010-1886.
- Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. In: Springer, ed. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York, NY; 2018.
- Holick MF, Matsuoka L, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 1989;334(8671):1104-1105. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91124-0



- Gutiérrez RRA, García RL, Romero CEA, et al. Mortality of patients with hip fracture in five years of evolution at Regional Hospital General Ignacio Zaragoza. Rev Espec Médico-Quirúrgicas 2013;18(1):31-36.
- Mears SC, Kates SL. A guide to improving the care of patients with fragility fractures, Edition 2. Geriatr Orthop Surg Rehabil 2015;6(2):58-120. doi: 10.1177/2151458515572697
- Negrete-Corona J, Alvarado-Soriano JC, Reyes-Santiago LA. Fractura de cadera como factor de riesgo en la mortalidad en pacientes mayores de 65 años. Estudio de casos y controles. Acta Ortopédica Mex 2014;28(6):352-362.
- Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among us adults: Data from the NHANES III. Ethn Dis 2005;15:S5-97.
- Ramason R, Selvaganapathi N, Ismail NHB, Wong WC, Rajamoney GN, Chong MS. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with hip fracture seen in an orthogeriatric service in Sunny, Singapore. Geriatr Orthop Surg Rehabil 2014;5(2):82-86. doi: 10.1177/2151458514528952.
- Schweitzer D, Amenábar PP, Botello E, López M, Saavedra Y, Klaber I. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. Rev Med Chil 2016;144(2):175-180. http://dx.doi. org/10.4067/S0034-98872016000200005
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D.J Clin Endocrinol Metab 2008;93(3):677-681. http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2308.

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.

Fosfocil_®G.U.

El antibiótico de las vías urinarias

Teniendo una cómoda posología:

Adultos: dosis única de 3 g

Niños: dosis única de 2 g



Fosfocil G.U. es la opción para el manejo de IVU baja no complicada, porque ofrece:



Actividad bactericida rápida frente a uropatógenos más comunes.



Excreción de forma inalterada.



W Buena tolerancia.



Mínima tasa de resistencia bacteriana.



Margen de seguridad de uso.



Reg. No. 216M2001 SSA IV No. de entrada: 193300202C0576



Senosiain.

Controla eficazmente



Las **enfermedades cardiovasculares** son la primera causa de muerte en el mundo y el factor común de estas entidades es la **elevación del colesterol LDL**











Hecho en México por: Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey 221, Ex-Hacienda Sta. Rita, Celava. Gto, 38137 México

o No. 193M2014 SSA IV





Trastornos de la marcha y el equilibrio en adultos mayores y su asociación con diabetes mellitus tipo 2

Gait and balance disorder in elderly adults and its relation to diabetes mellitus type 2.

Rodrigo Corcuera-Ciudad, ^{1,2} Ana F Patiño-Villena, ^{1,2} Rosmery Paima-Olivari, ^{1,2} Diego Chambergo-Michilot, ^{1,2} José F Parodi, ³ Fernando M Runzer-Colmenares ^{1,3}

Resumen

OBJETIVO: Identificar la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y trastornos de la marcha y el equilibrio en una población geriátrica militar.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio analítico de cohorte retrospectiva y análisis secundario de una base de datos. Se evaluó el trastorno de la marcha y el equilibrio en una población de militares retirados y sus familiares de enero de 2010 a diciembre de 2015. Se analizó la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y el trastorno de la marcha y el equilibrio con un modelo de regresión de Cox, ajustado por edad, sexo y grado militar y por los antecedentes de enfermedad renal crónica, hipertensión, índice de masa corporal, polifarmacia, actividad física, rendimiento físico y artrosis de cadera y de rodilla.

RESULTADOS: Se incluyeron 1422 militares retirados y sus familiares. La media de edad fue de 77.97 ± 8.46 años. Los adultos mayores con y sin diabetes mellitus 2 fueron 240 (16.8%) y 1182 (83.1%), respectivamente. En total, 794 (55.8%) adultos mayores tenían trastorno de la marcha y el equilibrio, a diferencia de 628 (44.1%) que no lo padecían. El 50% de los adultos mayores diabéticos y 57% de los no diabéticos tenían trastorno de la marcha y el equilibrio.

CONCLUSIÓN: La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el trastorno de la marcha y el equilibrio 1.25 veces.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; adulto mayor; marcha; equilibrio postural; caídas.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the association between diabetes mellitus type 2 and gait/balance disorder in a retired military geriatric population.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective cohort study, database secondary analysis was done. Gait and balance disorder was evaluated in a population of retired military personnel from January 2010 to December 2015. An analysis was performed to assess the association of type 2 diabetes mellitus and gait and balance disorder with a Cox regression model, adjusted for age, sex, military rank, chronic kidney disease, hypertension, body mass index, polypharmacy, physical activity, physical performance and osteoarthritis

RESULTS: There were included 1422 retired military patients. The mean age was 77.9 \pm 8.5 years. Older adults who had and had not diabetes mellitus 2 were 240 (16.8%) and 1182 (83.1%), respectively. A total of 794 (55.8%) patients had gait and balance disorder. Also, 50% of diabetic patients and 57% of non-diabetics had gait and balance disorder.

CONCLUSION: Diabetes mellitus 2 increases gait and balance disorder risk by 1.25 times.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus; Aged; Gait; Postural balance; Falls.

- ¹ Escuela de Medicina.
- ² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina.

Universidad Científica del Sur (SCIEM UCSUR), Lima, Perú.

³ Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN), Lima, Perú.

Recibido: 17 de septiembre 2018 Aceptado: 19 de octubre 2018

Correspondencia

Rodrigo Corcuera Ciudad rodrigoc2096@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Corcuera-Ciudad R, Patiño-Villena AF, Paima-Olivari R, Chambergo-Michilot D y col. Trastornos de la marcha y el equilibrio en adultos mayores y su asociación con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):676-684.

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5 2554



ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos de la marcha y el equilibrio son frecuentes en población geriátrica, con gran efecto en el pronóstico de vida de la persona. Se estima que el número total de personas con diabetes mellitus tipo 2 para el año 2030 será de 366 millones, afectando en especial a las personas mayores de 65 años.¹ La diabetes mellitus tipo 2 se relaciona con incremento de la prevalencia e incidencia de diversos síndromes geriátricos, como incontinencia urinaria, depresión, discapacidades funcionales y caídas.2 Cada año, aproximadamente 20% de los adultos mayores tiene problemas del equilibrio y mareos.3 Además, uno de cada tres adultos mayores que viven en la comunidad sufren una caída al año y 10 a 15% de estas caídas se relacionan con lesiones graves.4 Debido a esta gran problemática, se han creado escalas para determinar el riesgo de trastorno de la marcha y el equilibrio que tienen los adultos mayores, una de ellas es la Escala de Tinetti.⁵ Debido a que el trastorno del equilibrio es causa frecuente de caídas y discapacidad, es probable que los adultos mayores con diabetes mellitus 2 tengan mayor trastorno del equilibrio, debido al daño vascular, neurológico y muscular.6

Numerosos estudios relacionan a la diabetes mellitus 2 como factor de riesgo de trastorno de la marcha y el equilibrio,^{7,8} así como al tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes^{9,10} como factor de riesgo no solo de trastorno de la marcha y el equilibrio, sino también de fracturas graves.¹¹ Sin embargo, algunos estudios demuestran que los diabéticos tienen diferencias mínimas en fuerza muscular, equilibrio y tiempo de actividad física respecto a los no diabéticos, así como falta de asociación entre polineuropatía y trastorno de la marcha y el equilibrio.^{12,13}

Las complicaciones tardías de la diabetes mellitus 2, como la neuropatía periférica e infartos,

así como las enfermedades asociadas, como hipertensión, también se han relacionado como factor de riesgo de trastorno de la marcha y el equilibrio. 14-16 Se ha reportado que el riesgo de disfunción del sistema vestibular se duplica en diabéticos y las personas con esta disfunción tienen 2.6 veces más trastorno de la marcha y el equilibrio.¹⁷ Asimismo, los adultos mayores con diabetes mellitus 2 y sensibilidad al contraste reducida, probablemente relacionada con retinopatía diabética, tienen 1.41 veces más probabilidad de padecer trastorno de la marcha y el equilibrio en comparación con otros adultos mayores sin diabetes mellitus 2.6,18 Por lo mencionado, el objetivo de este estudio es identificar la asociación entre diabetes mellitus 2 y trastorno de la marcha y el equilibrio en una población geriátrica militar retirada.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva, análisis secundario de bases de datos, realizado con datos del estudio *Prevalence and factors associated with frailty among Peruvian older adults*, realizado en Perú entre 2010 y 2015, con el objetivo de medir los factores relacionados con fragilidad. ¹⁹ Los datos provienen de un estudio longitudinal de adultos mayores de la Marina de Guerra del Perú, mayores de 60 años, residentes en Lima o Callao. La base de datos la cedió el Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN) de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Se obtuvieron datos de 1987 participantes mayores de 59 años, de uno y otro sexo, militares retirados o familiares de militares, con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 59 años y con datos completos de variables. Se excluyeron los pacientes que ingresaron a hospitalización durante el reclutamiento, los que tenían dificultades físicas para la aplicación del cuestionario y las pruebas clínicas y los que se

siguió menos de 12 meses, el tamaño de muestra final fue de 1422 participantes.

El trastorno de la marcha y el equilibrio se evaluó con la Escala de Tinetti, que consta de dos secciones, la primera evalúa el equilibrio en posición sentada, al pararse de una silla, al estar erguido en forma prolongada, al ser empujado levemente en el tórax, al estar erguido con los ojos cerrados, al darse una vuelta completa y al sentarse; la segunda evalúa el inicio de la marcha, longitud y altura de los pasos, existencia de pasos continuos y simétricos, postura al caminar, balanceo del tronco y desviación del camino. La distancia recorrida fue de cuatro metros.5 Se atribuyó puntaje según cada característica del participante, el puntaje máximo fue de 30. Si el puntaje total era menor o igual a 24 se consideró positivo para trastorno de la marcha y el equilibrio.

La diabetes mellitus tipo 2 se consideró cuando había el antecedente reportado por el participante o acompañante, y se confirmó con la revisión de la historia clínica. La edad se definió como años cumplidos de vida del participante y el sexo como género del sujeto. El grado militar se obtuvo a partir del grado indicado en la Tarjeta de Identificación Naval. La enfermedad renal crónica se definió como filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m² durante más de tres meses. Se consideró polifarmacia la ingesta de más de cinco fármacos con indicación médica. La hipertensión arterial y la artrosis de cadera y rodilla se consideraron cuando había el antecedente reportado por el participante o acompañante. Todas estas variables se corroboraron con la historia clínica. El índice de masa corporal (IMC) se definió como la división del peso entre la talla al cuadrado y se expresó en kg/cm².

El rendimiento físico se midió según la escala Short Physical Performance Battery (SPPB), que cuenta con tres dominios que evalúan el desempeño físico. Los participantes realizaron todas las pruebas con los ojos abiertos y sin apoyo, excepto los que utilizan prótesis para caminar. El primer dominio evalúa el equilibrio y se divide en tándem, semi-tándem y pies en paralelo. Se evaluó cada uno durante diez segundos. En la prueba de la marcha se evaluó la marcha habitual del participante en un espacio de cuatro metros. Se realizó dos veces y se consideró el mejor tiempo. La última prueba fue la de la silla, que consiste en levantarse y sentarse cinco veces de la silla de la forma más rápida posible, se registró el tiempo total. Cada parte de la prueba se puntúa de 0 a 4, 0 es el peor rendimiento y 4 el mejor. Se obtiene la puntuación total que varía entre 0 y 12 puntos.²⁰ Para este estudio, un puntaje de 6 o menor se consideró deficiente y 7 o más se consideró adecuado.

La actividad física se estimó según la escala Physical activity scale for the elderly (PASE), que consta de una serie de preguntas respecto a la resistencia o fuerza muscular, deportes agotadores, moderados y ligeros, trabajo que implica estar parado o caminando, caminar, cuidado del jardín, cuidado de otra persona, reparaciones en casa, trabajo pesado y ligero en casa y jardinería exterior. Para las preguntas 1 y 9, se interrogó en relación con la actividad física realizada en los últimos días, expresado en horas por día; en las demás preguntas, las respuestas eran sí o no. La puntuación final es el resultado de la multiplicación de los puntajes de cada pregunta por la constante PASE de cada una, se suman los puntajes y se obtiene el resultado final.²¹ Los puntajes van de 0 a 793 puntos, se consideró actividad física alterada cuando los puntajes eran menores de 64 en hombres y de 52 en mujeres.²² Seis médicos programaron alrededor de 7 a 10 participantes enrolados por día para realizar las evaluaciones iniciales y repetirlas anualmente.

Se realizó un análisis univariado y bivariado con base en la mortalidad. Luego se construyó un modelo de regresión de Cox, previa verificación



de cumplimiento de supuestos estadísticos. Con base en los resultados, se ajustó el modelo por todas las covariables del estudio, calculando así la relación de riesgo (HR) e intervalos de confianza a 95%. Se usó el paquete estadístico Stata v.14.0.

Al momento de la evaluación, se dio lectura del consentimiento informado a cada participante en compañía de un cuidador o familiar antes de realizar las pruebas. Por tratarse de adultos mayores, con algunas enfermedades como deterioro cognitivo, déficit visual o auditivo, se solicitó que acudieran con algún acompañante.

RESULTADOS

Se evaluaron 1422 participantes adultos mayores que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

En el **Cuadro 1** se describen las características de los 999 participantes del estudio, así como las comorbilidades asociadas con el trastorno de la marcha y el equilibrio en pacientes adultos mayores. La media de la edad fue de 77.97 ± 8.46 años. El sexo más predominante fue el masculino (57.3%). De acuerdo con el grado militar de los participantes, 668 (46.4%) tenía el grado de subalterno, 262 (18.4%) eran oficiales y 492 (34.6%) eran civiles. Los adultos mayores que padecían diabetes mellitus 2 fueron 240 (16.8%) y los que no la padecían eran 1182 (83.1%).

En relación con las comorbilidades de los participantes del estudio, 232 (16.3%) tenían enfermedad renal crónica, 840 (59%) hipertensión arterial, 308 (21.6%) polifarmacia, 147 (10.3%) artrosis de cadera, 266 (18.7%) artrosis de rodilla, 393 (27.6) actividad física alterada y 213 (14.9%) tenían rendimiento físico bajo. Respecto al índice de masa corporal (IMC) y su clasificación, se encontraron 156 (10.9%) adultos mayores con IMC bajo, 647 (45.5%) con

IMC normal, 362 (25.4%) con sobrepeso y 257 (18%) con obesidad.

Para determinar el trastorno de la marcha y el equilibrio en los pacientes se usó la Escala de Tinetti y se observó que 794/1422 (55.8%) adultos mayores tenían trastorno de la marcha y el equilibrio.

En el Cuadro 1 se describe el trastorno de la marcha y el equilibrio de los adultos mayores durante el seguimiento; 794 (55.8%) tenían trastorno de la marcha y el equilibrio. Durante este tiempo, el promedio de edad de los que tenían trastorno de la marcha y el equilibrio fue de 78.39 ± 8.83 años y fue relativamente mayor que el promedio de edad de los que no tenían trastorno de la marcha y el equilibrio, que fue de 77.44 ± 7.95 años. En cuanto al sexo, se encontró que, del total de hombres, 424 (51.9%) tenían trastorno de la marcha y el equilibrio durante el seguimiento en comparación con las mujeres (61%). El grado militar que tuvo más trastorno de la marcha y el equilibrio fue el de subalterno (52.8%; n = 353). En cuanto al análisis bivariado entre trastorno de la marcha y el equilibrio y comorbilidades, encontramos que 453 pacientes con hipertensión arterial tenían trastorno de la marcha y el equilibrio, al igual que 117 pacientes con enfermedad renal crónica, 148 con polifarmacia, 214 con actividad física alterada, 148 con rendimiento físico bajo, 94 con artrosis de cadera y 158 con artrosis de rodilla. También se observó que 50% de los adultos mayores diabéticos y 57% de los no diabéticos tenían trastorno de la marcha y el equilibrio, con resultados estadísticamente significativos.

Para predecir el riesgo de trastorno de la marcha y el equilibrio y su asociación con diabetes mellitus 2 se realizó el análisis de regresión de Cox (**Cuadro 2**), donde se proponen dos modelos, en el modelo 1 evaluamos la asociación entre diabetes mellitus 2 y trastorno de la marcha y el

Cuadro 1. Características de los participantes del estudio (n = 1422)

Variables	Núm.	%	Sin riesgo n = 628 (44.1%)	Con riesgo n = 794 (55.8%)	Valor de p
Edad (media ± DE)	77.97	8.46	77.44 ± 7.95	78.39 ± 8.83	0.04 (t de Student)
Sexo					
Femenino	606	42.62	236 (38.9)	370 (61)	0.001
Masculino	816	57.38	392 (48)	424 (51.9)	
Grado militar					
Subalterno	668	46.48	315 (47.1)	353 (52.84)	0.009
Oficial	262	18.42	123 (46.9)	139 (53)	
Civil	492	34.60	190 (38.6)	302 (61.3)	
Enfermedad renal crónica					
No	1190	83.68	513 (43.1)	677 (56.8)	0.070
Sí	232	16.32	115 (49.5)	117 (50.4)	
Hipertensión arterial					
No	582	40.93	241 (41.4)	341 (58.5)	0.082
Sí	840	59.07	387 (46)	453 (53.9)	
Índice de masa corporal					
Вајо	156	10.97	49 (31.4)	107 (68.5)	0.0001
Normal	647	45.5	260 (40.1)	387 (59.8)	
Sobrepeso	362	25.46	198 (54.7)	164 (45.3)	
Obesidad	257	18.07	121 (44.1)	136 (55.8)	
Polifarmacia					
No	1114	78.34	468 (42)	646 (57.9)	0.002
Sí	308	21.66	160 (51.9)	148 (48)	
Actividad física					
Normal	1029	72.36	449 (43.6)	580 (56.3)	0.516
Alterada	393	27.64	179 (45.5)	214 (54.4)	
Rendimiento físico					
Adecuado	1209	85.02	563 (46.5)	646 (53.4)	0.0001
Вајо	213	14.98	65 (30.5)	148 (69.4)	
Artrosis de cadera					
No	1275	89.66	575 (45.1)	700 (54.9)	0.037
Sí	147	10.34	53 (36)	94 (63.9)	
Artrosis de rodilla					
No	1136	81.29	520 (44.9)	636 (55)	0.194
Sí	266	18.71	108 (40.6)	158 (59.4)	
Diabetes mellitus 2					
No	1182	83.12	508 (42.9)	674 (57)	0.046
Sí	240	16.88	120 (50)	120 (50)	
Escala de Tinetti					
Sin riesgo	628	44.16			
Con riesgo	794	55.84			



Cuadro 2. Regresión de Cox para predicción de trastorno de la marcha y el equilibrio (n = 1422)

Diabetes mellitus tipo 2	Modelo 1 HR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Modelo 2 HR (IC95%)	Valor de p
No	Referencia		Referencia	
Sí	1.88 (1.72-2.06)	0.0001	1.25 (1.05-1.50)	0.02

Modelo 1: análisis crudo, asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y trastorno de la marcha y el equilibrio.

Modelo 2: análisis de predicción de trastorno de la marcha y el equilibrio (ajustado por diabetes mellitus tipo 2 y todas las covariables).

HR: razón de riesgo (hazard ratio).

equilibrio y se concluye que la diabetes mellitus 2 aumenta 1.88 veces el riesgo de trastorno de la marcha y el equilibrio (IC95%: 1.72-2.06) en adultos mayores. En el modelo 2 se evaluó la asociación entre ambas variables, ajustada por todas las covariables que se tuvieron en consideración en el estudio. Con este análisis se observa que tener diabetes mellitus 2, ajustado a las variables mencionadas, aumenta el trastorno de la marcha y el equilibrio 1.25 veces (IC95%: 1.05-1.50; p=0.02).

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue explorar la relación entre la diabetes mellitus 2 y el trastorno de la marcha y el equilibrio en adultos mayores. Se encontró que existe mayor riesgo de trastorno de la marcha y el equilibrio en pacientes con diabetes mellitus 2.

Múltiples estudios han descrito la asociación entre diabetes mellitus 2 y el trastorno de la marcha y el equilibrio, así como sus posibles causas, la neuropatía periférica es una de las más frecuentes, debido a que aumenta el riesgo de caídas 23 veces y cuatro veces más de volverse a caer. 6,23 La Escala de Tinetti se ha usado ampliamente para evaluar el trastorno de la marcha y el equilibrio en adultos mayores y es de las más confiables para determinar este riesgo. 24 La fisiopatología de la neuropatía diabética implica diversos mecanismos de acción que incluyen la formación de especies reactivas de oxígeno, productos finales

de glicación y la expresión de citocinas proinflamatorias.²⁵ El sistema vestibular disfuncional es más común en diabéticos, y las personas que padecen esta enfermedad tienen 2.6 veces más probabilidad de caerse.¹⁷ Asimismo, los adultos mayores con diabetes mellitus y sensibilidad al contraste reducida, probablemente secundaria a la retinopatía diabética, tienen 1.41 veces más probabilidad de caerse.^{6,18}

La diabetes mellitus 2 afecta el metabolismo del músculo por la dependencia de la fosforilación oxidativa para la producción de energía que, junto con el incremento del metabolismo de ácidos grasos, puede resultar en la acumulación excesiva de éstos y de triglicéridos en las células musculares, lo que podría traducirse en función y fuerza muscular disminuidas en adultos mayores con diabetes mellitus 2.6 Los resultados concordaron con los de otros estudios en los que se concluyó que los adultos mayores diabéticos tienen menor rendimiento físico que los no diabéticos, debido a la combinación de daño muscular y neuronal.^{26,27}

La enfermedad renal crónica podría relacionarse con mayor trastorno de la marcha y el equilibrio debido a múltiples factores, como déficit cognitivo, anemia, deficiencia de vitamina D y a la existencia de diabetes mellitus 2 o hipertensión, que son dos causas importantes de la enfermedad renal crónica.²⁸ Sin embargo, de la asociación entre trastorno de la marcha y el equilibrio y enfermedad renal crónica no hay

suficientes estudios con metodología adecuada para determinar con certeza la relación entre ambos. El trastorno de la marcha y el equilibrio es común en pacientes en hemodiálisis y prácticamente no se sabe si también afecta a pacientes en diálisis peritoneal o con estadios avanzados de la enfermedad renal crónica.29 Además, el trastorno de la marcha y el equilibrio puede coexistir por síncopes secundarios a hipotensión postural por administración de fármacos antihipertensivos; sin embargo, los estudios no son concluyentes.30-32 Al padecer comorbilidad, el adulto mayor puede necesitar varios fármacos para poder controlar sus dolencias. La polifarmacia en el adulto mayor trae consigo mayor riesgo de caídas, lo que puede resultar en discapacidad y hospitalización. 33-35 Las benzodiacepinas y los antidepresivos fueron los más asociados con el trastorno de la marcha y el equilibrio en estudios previos, esto debido a la interacción de estos fármacos en el sistema nervioso central que resulta en afectación del equilibrio.33

Asimismo, la artrosis es una enfermedad común que puede causar fuertes dolores en las articulaciones afectadas. Los dolores articulares están estrechamente relacionados con incremento en el trastorno de la marcha y el equilibrio, con mayor riesgo en hombres.36,37 Esto, en adición a la existencia de diabetes mellitus 2, resultaría en aumento de los trastorno de la marcha y el equilibrio, como nuestros resultados sugieren. Los pacientes con diabetes mellitus 2 suelen tener mayor frecuencia de índice de masa corporal (IMC) alto o normal.38 Se ha demostrado que el IMC alto puede influir en el equilibrio y provocar caídas, así como provocar mayor discapacidad en actividades de la vida diaria.³⁹ Asimismo, el IMC menor a 20 también se relaciona con mayor frecuencia de trastorno de la marcha y el equilibrio, probablemente debido a fuerza muscular y rendimiento físico bajos. 40

Este estudio tuvo limitaciones: 1) la medición del trastorno de la marcha y el equilibrio realizada mediante la Escala de Tinetti fue anual, lo que podría no dar una visión exacta del momento en el que el paciente tuvo riesgo. 2) La población del estudio procedía de la Marina de Guerra del Perú, por lo que no representa a la población nacional de adultos mayores. 3) Al ser una población hospitalaria, habría sesgo de selección. 4) Algunas de las variables se midieron mediante autorreporte, a pesar de que en todos los casos se verificó el dato en la historia clínica, pudo haberse incurrido en sesgo de información o de memoria.

CONCLUSIÓN

Después del ajuste de todas las comorbilidades que se consideraron, la diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de trastornos de la marcha y el equilibrio 1.25 veces en comparación con los no diabéticos, y nuestros resultados podrían ser de gran utilidad para la reestructuración de protocolos de atención de pacientes con riesgo de caídas, trastorno de la marcha y el equilibrio y enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus 2, para mejorar la calidad de la atención y prevención adecuada de este tipo de enfermedades y síndromes geriátricos, con comprobada capacidad para incrementar el riesgo de discapacidad.

REFERENCIAS

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047-1053. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. Geriatr Gerontol Int 2009;9:105-14. doi: 10.1111/j.1447-0594.2008.00495.x.
- Lin HW, Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: epidemiology and functional impact. Laryngoscope 2012;122(8):1858-1861. doi: 10.1002/lary.23376.
- Sturnieks DL, St George R, Lord SR. Balance disorders in the elderly. Neurophysiol Clin 2008;38(6):467-478. doi: 10.1016/i.neucli.2008.09.001.



- Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Am J Med 1986;80(3):429-434. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90717-5.
- Hewston P, Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: Thinking beyond diabetic peripheral neuropathy. Can J Diabetes 2016;40(1):6-9. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.08.005.
- Bruce D, Hunter M, Peters K, Davis T, Davis W. Fear of falling is common in patients with type 2 diabetes and is associated with increased risk of falls. Age Ageing 2015;44(4):687-690. doi: 10.1093/ageing/afv024.
- Pijpers E, Ferreira I, de Jongh RT, Deeg DJ, Lips P, Stehouwer CD, et al. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. Age Ageing 2012;41(3):358-365. doi: 10.1093/ ageing/afr145.
- Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and metaanalysis. Age Ageing 2016;45(6):761-767. DOI: 10.1093/ ageing/afw140.
- Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, Engel SS, Lapane K. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. Drugs Aging 2015;32(4):321-327. doi: 10.1007/s40266-015-0254-0.
- Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. Ann Pharmacother 2010;44(4):712-717. doi: 10.1345/aph.1M551.
- Miller DK, Lui LY, Perry HM 3rd, Kaiser FE, Morley JE. Reported and measured physical functioning in older inner-city diabetic African Americans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999;54(5):M230-M236. DOI: 10.1093/ gerona/54.5.m230.
- Chiba Y, Kimbara Y, Kodera R, Tsuboi Y, Sato K, Tamura Y, et al. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2015;29(7):898-902. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.016.
- Lim JY, Jung SH, Kim WS, Paik NJ. Incidence and risk factors of poststroke falls after discharge from inpatient rehabilitation. PM R 2012;4(12):945-953. doi: 10.1016/j. pmrj.2012.07.005.
- Richardson JK, Ashton-Miller JA. Peripheral neuropathy: an often-overlooked cause of falls in the elderly. Postgrad Med 1996;99(6):161-172.
- Al-Momani M, Al-Momani F, Alghadir AH, Alharethy S, Gabr SA. Factors related to gait and balance deficits in older adults. Clin Interv Aging 2016;11:1043-1049. DOI https:// doi.org/10.2147/CIA.S112282.
- Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey. Otol Neurotol 2010;31(9):1445-1450. doi: 10.1097/ MAO.0b013e3181f2f035.

- Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, De Rekeneire N, Strotmeyer ES, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. Diabetes Care 2008;31(3):391-396. doi: 10.2337/dc07-1152.
- Runzer-Colmenares FM, Samper-Ternent R, Snih S Al, Ottenbacher KJ, Parodi JF, Wong R, et al. Prevalence and factors Associated with frailty among Peruvian older adults. Arch Gerontol Geriatr 2014;58(1):1–11. doi: 10.1016/j. archger.2013.07.005.
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with selfreported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol 1994; 49(2):M85-M94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85.
- Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. J Clin Epidemiol 1993;46(2):153-162.
- Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. J American Geriatr Soc 2008;56(12):2211-2216. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02008.x.
- Richardson JK, Ching C, Hurvitz EA. The relationship between electromyographically documented peripheral neuropathy and falls. J American Geriatr Soc 1992;40(10):1008-1012. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb04477.x
- Canbek J, Fulk G, Nof L, Echternach J. Test-retest reliability and construct validity of the Tinetti performance-oriented mobility assessment in people with stroke.
 J Neurol Phys Ther 2013;37(1):14-19. doi: 10.1097/NPT.0b013e318283ffcc.
- Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. Pharmacol Res 2014;80:21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
- Chiles NS, Phillips CL, Volpato S, Bandinelli S, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and lower-extremity function. J Diabetes Complications 2014;28(1):91-95. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.08.007.
- Strotmeyer ES, De Rekeneire N, Schwartz AV, Faulkner KA, Resnick HE, Goodpaster BH, et al. The Relationship of Reduced Peripheral Nerve Function and Diabetes to Physical Performance in Older White and Black Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. Diabetes Care 2008;31(9):1767-1772. doi: 10.2337/dc08-0433.
- Hall RK, Landerman LR, O'Hare AM, Anderson RA, Colón-Emeric CS. Chronic kidney disease and recurrent falls in nursing home residents: A retrospective cohort study. Geriatr Nurs 2015;36(2):136-141. doi: 10.1016/j.gerinurse.2014.12.012.
- López-Soto PJ, De Giorgi A, Senno E, Tiseo R, Ferraresi A, Canella C, et al. Renal disease and accidental falls: a review of published evidence. BMC Nephrol 2015;16(1):176.
- Kwok T, Liddle J, Hastie IR. Postural hypotension and falls. Postgrad Med J 1995;71(835):278-280. doi: 10.1136/ pgmj.71.835.278.

- Campbell AJ. Drug treatment as a cause of falls in old age. Drugs Aging 1991;1(4):289-302.
- Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. Epidemiology 2010;21(5):658-668. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181e89905.
- Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. Age Ageing 2014;44(1):90-96. doi: 10.1093/ageing/afu141.
- Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, lijima K, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. Geriatr Gerontol Int 2012;12(3):425-430. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00783.x.
- Pfortmueller CA, Lindner G, Exadaktylos AK. Reducing fall risk in the elderly: risk factors and fall prevention, a systematic review. Minerva Med 2014;105(4):275-81.
- Munch T, Harrison SL, Barrett-Connor E, Lane NE, Nevitt MC, Schousboe JT, et al. Pain and falls and fractures in com-

- munity-dwelling older men. Age Ageing 2015;44(6):973-979. doi: 10.1093/ageing/afv125.
- Welmer AK, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A, Johnell K. Sex differences in the association between pain and injurious falls in older adults: a population-based longitudinal study. Am J Epidemiol 2017;186(9):1049-1056. doi: 10.1093/ aje/kwx170.
- Li W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Zhang Y, Wang Y, Johnson J, et al. Body mass index and heart failure among patients with type 2 diabetes. Circ Heart Fail 2015;8(3):455-463. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001837.
- 39. Herrera-Rangel AB, Aranda-Moreno C, Mantilla-Ochoa T, Zainos-Saucedo L, Jáuregui-Renaud K. Influence of the body mass index on the occurrence of falls in patients with type 2 diabetes mellitus. Obes Res Clin Pract 2015;9(5):522-526. doi: 10.1016/j.orcp.2015.02.006.
- Coutinho ES, Fletcher A, Bloch KV, Rodrigues LC. Risk factors for falls with severe fracture in elderly people living in a middle-income country: a case control study. BMC Geriatr 2008;8(1):21. doi: 10.1186/1471-2318-8-21.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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





alflorex®

Bifidobacterium infantis 35624®







Sensibilidad y especificidad de los puntajes Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida vs Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria

Quick sequential organ failure assessment *vs* systemic inflammatory response syndrome scores sensitivity and specificity for predicting in-hospital mortality.

Akbal Echtay-Martínez, 1 Nilsa Reyes, 1 Cristóbal Espinoza-Díaz, 2 Alicia Morocho-Zambrano, 2 Juan Salazar-Vilchez 1,3

Resumen

OBJETIVO: Comparar la capacidad predictiva de mortalidad intrahospitalaria de los puntajes Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida (qSOFA) y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) en pacientes adultos ingresados con diagnóstico de infección.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, transversal, con diseño no experimental, efectuado de enero a julio de 2017 en pacientes adultos ingresados con infección de origen diferente al Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe de la ciudad de Maracaibo, Venezuela, seleccionados mediante un muestreo no probabilístico intencional. A los pacientes se les cuantificaron los puntajes qSOFA y SIRS, se compararon las características al ingreso, días de hospitalización y mortalidad intrahospitalaria en los dos grupos.

RESULTADOS: Se incluyeron 60 sujetos, 51.6% eran hombres; el foco infeccioso más frecuente fue el urinario con 43.3%, la administración de agentes vasoactivos fue necesaria en 40% de los pacientes, mientras que la mortalidad intrahospitalaria ocurrió en 45% de los casos. El puntaje qSOFA se asoció con mayor porcentaje de mortalidad intrahospitalaria en comparación con el puntaje SIRS, también mostró mayor capacidad predictiva con sensibilidad de 96%, especificidad de 33%, valor predictivo positivo de 54%, valor predictivo negativo de 92%, razón de verosimilitud positiva de 1.4, razón de verosimilitud negativa de 0.1 y área bajo la curva de 0.77 (0.65-0.89).

CONCLUSIÓN: El puntaje qSOFA tiene mayor sensibilidad y especificidad de mortalidad intrahospitalaria en comparación con el SIRS.

PALABRAS CLAVE: Infección; sepsis; pronóstico; mortalidad hospitalaria; Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; puntaje SOFA.

Abstract

OBJECTIVE: To compare in-hospital mortality predictive capacity of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in adult patients admitted with suspected infection.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, cross-sectional study was carried out from January to July 2017 with a non-experimental design in adult patients admitted with infection of different source to the Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe from Maracaibo city, Venezuela, selected by an intentional sampling. We quantified the qSOFA and SIRS scores, comparing the characteristics of admission, days of stay and in-hospital mortality in the two groups.

RESULTS: There were included 60 subjects, 51.6% were men; the most frequent infectious source was the urinary tract with 43.3%, the use of vasoactive agents was

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ² Hospital General Provincial Latacunga, Ministerio de Salud Pública, Provincia de Cotopaxi, República del Ecuador. ³ Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 24 de septiembre 2018 Aceptado: 28 de diciembre 2018

Correspondencia

Juan Salazar Juanjsv18@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Echtay-Martínez A, Reyes N, Espinoza-Díaz C, Morocho-Zambrano A, Salazar-Vilchez J. Sensibilidad y especificidad de los puntajes Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida vs Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):685-695. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2575

www.medicinainterna.org.mx 685

necessary in 40% of the patients, while in-hospital mortality occurred in 45% of cases. The quick SOFA score was associated with a greater percentage of in-hospital mortality compared to the SIRS score, also exhibiting a greater predictive capacity with sensitivity of 96%, specificity of 33%, positive predictive value of 54%, negative predictive value of 92%, positive likelihood ratio: 1.4, negative likelihood ratio: 0.1 and area under the curve of 0.77 (0.65-0.89).

CONCLUSION: The quick SOFA score showed greater sensitivity and specificity for in-hospital mortality compared to the SIRS.

KEYWORDS: Infection; Sepsis; Prognosis; Hospital mortality; Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA score.

ANTECEDENTES

Los antiguos griegos consideraban la sepsis un estado de putrefacción y deterioro, Galeno y Celsus describieron los signos de inflamación y vasodilatación periférica, como: rubor, fiebre, dolor, aumento de la permeabilidad capilar y disfunción orgánica. Sin embargo, el concepto moderno de sepsis se ha enfocado en la respuesta del hospedador a la invasión de microorganismos.

En 1991, un consenso estadounidense introdujo la idea de que la sepsis es una respuesta inflamatoria del hospedador a la infección.² De esta manera, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) fue definido por cuatro variables: frecuencia cardiaca, temperatura, frecuencia respiratoria y conteo de células blancas. La anormalidad en estos parámetros se consideraba para identificar pacientes sépticos, no obstante, este enfoque tiene ciertas limitaciones; en más de 90% de los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos están presentes los criterios SIRS, múltiples procesos clínicos no infecciosos pueden ocasionarlo e incluso compartir vías fisiopatológicas comunes en la activación de la respuesta inmunitaria.¹

Ante esta escasa especificidad, en 2016 el tercer consenso sobre sepsis y choque séptico definió sepsis como "disfunción orgánica cau-

sada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia".³ Esta definición da un enfoque diferente a la definición de sepsis usada desde hacía 25 años. Asimismo, el término sepsis grave no se contempla al resultar redundante y muchos cuadros antes definidos como sepsis, al cumplir los criterios SIRS pero sin insuficiencia orgánica, se catalogan ahora como cuadros infecciosos no complicados.

De esta manera, se plantea el uso de índices de disfunción orgánica, como SOFA (Sequential Sepsis Related Organ Failure Assessment), LODS (Logistic Organ Dysfuction System), entre otros; no solo para predecir complicaciones y el pronóstico del paciente crítico, sino también en la identificación de pacientes sépticos. Para ello, el grupo de trabajo formado por expertos de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, recomiendan usar una variación de dos o más puntos en la escala SOFA, considerando una puntuación basal de 0, a menos que se conozca que el paciente tuviera disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. Además, se desarrolló una nueva escala, denominada guick SOFA (qSOFA) que incluye criterios clínicos exclusivamente, fácil y rápidamente medibles a pie de cama.3



Ante este nuevo panorama en la definición de la sepsis, la gran importancia epidemiológica que ésta reviste en todo el mundo y la necesidad de plantear estrategias de prevención secundaria que permitan identificar de manera temprana este cuadro clínico para un manejo oportuno durante la fase aguda,⁴ el propósito de este estudio fue comparar la capacidad predictiva de mortalidad intrahospitalaria de los puntajes qSOFA y SIRS en pacientes adultos ingresados con diagnóstico de infección al Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe de la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, con diseño no experimental realizado de enero a julio de 2017.

La muestra estuvo conformada por 60 pacientes adultos de uno y otro sexo con diagnóstico clínico de infección ingresados al área de emergencia del Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo no probabilístico intencional consecutivo de los pacientes.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos, de uno y otro sexo, con diagnóstico clínico de infección, o estudio paraclínico que orientara el origen infeccioso (uroanálisis, coproanálisis o radiografía de tórax); mientras que los criterios de exclusión fueron: descompensación aguda de enfermedades de base, como cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hirperglucémico, exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, crisis de asma, ictus, síndrome coronario agudo.

Variables del estudio

Las variables estudiadas estuvieron constituidas por los datos clínicos y epidemiológicos de cada paciente, que se registraron en una ficha diseñada para los efectos de este estudio, en la que se obtuvo: edad, género (masculino o femenino), diagnóstico de ingreso, comorbilidades (cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunitarias e insuficiencia cardiaca).

Como parte de la evaluación física inicial se determinó: presión arterial con un equipo semiautomático Omrom HEM-712 validado (Vernon Hills, Illinois, Estados Unidos), en cada registro se utilizó el brazalete regular, frecuencia cardiaca (cuantificada mediante auscultación con estetoscopio marca Littman con el paciente acostado y en reposo), frecuencia respiratoria, temperatura (cuantificada mediante termómetro digital MC-245 de OMRON) y escala coma de Glasgow.⁵

En cuanto al análisis de laboratorio, tras la anamnesis a cada paciente se le extrajeron de la región antecubital 5 mL de sangre con una jeringa desechable, que fue recolectada en un tubo seco y en un tubo con anticoagulante EDTA, a partir de la muestra se determinó conteo de glóbulos blancos y plaquetas, creatinina, urea, bilirrubina y tiempo de protrombina. Asimismo, se tomó muestra de sangre arterial para la determinación de pH y gases arteriales (especialmente los valores de PaO, para el cálculo del índice PaO₂/FiO₂). La determinación de recuento leucocitario y conteo plaquetario se realizó de manera automatizada, utilizando un analizador hematológico marca Coulter, mientras que las muestras de química sanguínea se analizaron por medio de espectrofotometría mediante autoanalizador BT 300 plus de Wiener, todas las muestras se procesaron en el laboratorio del centro hospitalario.

Variables de desenlace

Todos los pacientes se evaluaron en el área de emergencia y se trataron de acuerdo con los lineamientos de la campaña de supervivencia de la sepsis de 2016;⁶ se inició tratamiento con agentes vasoactivos (norepinefrina o dopamina) en caso de hipotensión sostenida pese a resucitación con fluidoterapia adecuada. Durante la evolución de los pacientes se valoró el tiempo de estancia y la mortalidad intrahospitalaria.

Definiciones

Los signos vitales iniciales durante la valoración en emergencia se usaron para calcular los criterios SIRS (patrón de referencia para la valoración del pacientes séptico según la guía de supervivencia de sepsis, se considera positivo cuando se cumplían dos o más criterios) y qSOFA (índice a comparar, diseñado para valorar de forma rápida al paciente séptico, se considera positivo cuando se cumplían dos o más criterios). Ambos índices los calculó el equipo de medicina interna durante la valoración en emergencias.

Análisis estadístico

Una vez recolectada la información se diseñó una hoja de tabulación de datos con la finalidad de facilitar el vaciado de los mismos. Los resultados se expresaron como media \pm DE para variables cuantitativas y en cifras absolutas y porcentajes para variables categóricas. La asociación entre las variables se determinó mediante la prueba χ^2 de Pearson y la comparación entre medias se realizó mediante la prueba ANOVA de un factor. El área bajo la curva se calculó para comparar la capacidad de pronóstico de mortalidad intrahospitalaria de ambos puntajes. El nivel alfa se fijó en 0.05. Todos los análisis se realizarán mediante el programa estadístico SPSS versión 19 para Windows (Chicago, IL, Estados Unidos).

Para el análisis de sensibilidad de ambos índices se aplicaron las siguientes fórmulas:

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN}$$

Donde:

VP: verdadero positivo. FN: falso negativo.

$$Especificidad = \frac{VN}{VN + FP}$$

Donde:

VN: verdadero negativo. FP: falso positivo.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Donde:

VPP: verdadero predictivo positivo.

VP: verdadero positivo. FP: falso positivo.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Donde:

VPN: verdadero predictivo negativo.

VN: verdadero negativo. FN: falso negativo.

Razón de verosimilitud positiva y negativa:

$$RV + = \frac{Sensibilidad}{1 - Especificidad}$$



Donde:

RV+: razón de verosimilitud positiva. RV-: razón de verosimilitud negativa.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado (HGS-CBE-201715). En todos los casos, y previo a la toma de muestras, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

RESULTADOS

De los 60 sujetos evaluados, 31 eran del género masculino (51.6%); el promedio de edad de la muestra fue de 44.7 ± 8.7 años. En el **Cuadro 1** se muestran los principales parámetros clínicos y de

laboratorio evaluados en la población general y según el género, el promedio de hospitalización fue de 7 ± 5 días.

El grupo etario más frecuente en la muestra general fue el de 40-59 años con 41.7% (n = 25). La infección de origen urinario fue el foco más frecuente con 43.3% (n = 26), seguida del origen gastrointestinal (30%; n = 18), mientras que las comorbilidades más frecuentes fueron la concomitancia de hipertensión arterial y diabetes (**Cuadro 2**). Durante la estancia intrahospitalaria la administración de agentes vasoactivos fue necesaria en 40% de los pacientes, mientras que la mortalidad ocurrió en 45% de los casos (n = 27). **Cuadro 3**

Cuadro 1. Parámetros clínicos y de laboratorio de la muestra estudiada según el género

	Femenino Media ± desviación estándar	Masculino Media ± desviación estándar	Total Media ± desviación estándar
Frecuencia cardiaca (lpm)	109.1 ± 12.3	108.9 ± 17.0	109.0 ± 14.8
Frecuencia respiratoria (rpm)	26.1 ± 5.8	25.1 ± 5.6	25.6 ± 5.6
Temperatura (°C)	37.7 ± 1.0	37.4 ± 1.1	37.5 ± 1.1
Glóbulos blancos (109/L)	17,638 ± 8216	13,606 ± 7168	15,555 ± 7892
Plaquetas (109/L)	229,931.0 ± 139,836.4	232,709.7 ± 138,556.4	231,366.7 ± 137,998.4
Presión arterial sistólica (mmHg)	79.6 ± 15.2	80.9 ± 13.4	80.3 ± 14.2
Presión arterial diastólica (mmHg)	51.2 ± 14.0	50.0 ± 12.7	50.6 ± 13.2
Escala de coma de Glasgow	14 ± 2	13 ± 2	14 ± 2
PaO ₂ /FiO ₂	338.1 ± 156.2	400.5 ± 135.7	370.3 ± 148.1
Creatinina (mg/dL)	2.2 ± 1.7	2.1 ± 2.5	2.1 ± 2.1
Urea (mg/dL)	93.2 ± 69.4	83.0 ± 65.5	87.9 ± 67.0
Diuresis (L/día)	1.7 ± 1.2	1.7 ± 1.0	1.7 ± 1.1
Bilirrubina (mg/dL)	1.0 ± 1.3	0.9 ± 1.2	1.0 ± 1.2
Tiempo de protrombina control	12.9 ± 0.7	12.8 ± 1.1	12.8 ± 1.0
Tiempo de protrombina paciente	16.1 ± 4.7	15.7 ± 4.5	15.9 ± 4.6
Evolución intrahospitalaria (días)	7 ± 5	7 ± 6	7 ± 5

Cuadro 2. Características clínicas al ingreso hospitalario de la muestra estudiada según el género

	Femenino		Masc	ulino	То	tal
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
Grupos etarios (años)						
< 40	9	31	8	25.8	17	28.3
40-59	13	44.8	12	38.7	25	41.7
≥ 60	7	24.1	11	35.5	18	30
Diagnóstico						
Infección urinaria	14	48.3	12	38.7	26	43.3
Infección enteral	7	24.1	11	35.5	18	30
Infección de piel y partes blandas	7	24.1	8	25.8	15	25
Infección respiratoria	1	3.4	0	0	1	1.7
Comorbilidades						
Ninguna	10	34.5	17	54.8	27	45
Hipertensión	4	13.8	2	6.5	6	10
Diabetes	6	20.7	3	9.7	9	15
Hipertensión-diabetes	5	17.2	5	16.1	10	16.7
Hipertensión-enfermedad renal crónica	1	3.4	1	3.2	2	3.3
VIH	2	6.9	2	6.5	4	6.7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	0	1	3.2	1	1.7
Neoplasia	1	3.4	0	0	1	1.7

Cuadro 3. Características clínicas durante la estancia hospitalaria de la muestra estudiada según el género

	Femenino		Masc	ulino	Total	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
Administración de vasoactivos						
No	16	55.2	20	64.5	36	60
Dopamina	6	20.7	10	32.3	16	26.7
Norepinefrina	7	24.1	1	3.2	8	13.3
Evolución intrahospitalaria						
< 5 días	11	37.9	8	25.8	19	31.7
5-10 días	10	34.5	18	58.1	28	46.7
> 10 días	8	27.6	5	16.1	13	21.7
Mortalidad						
No	14	48.3	19	61.3	33	55
Sí	15	51.7	12	38.7	27	45



Asimismo, el tiempo de estancia intrahospitalaria no mostró diferencias según el número de criterios para cada puntaje (**Figura 1**), mientras que el porcentaje de mortalidad tuvo ascenso progresivo de acuerdo con la cantidad de criterios de qSOFA (un criterio: 11.1% *vs* tres criterios: 83.3%; p < 0.01). **Figura 2B**

En el **Cuadro 4** se muestra el análisis de sensibilidad y área bajo la curva al aplicar los criterios SIRS y su relación con mortalidad intrahospitalaria, se obtuvo sensibilidad de 96%, especificidad de 0%, valor predictivo positivo de 44, razón de verosimilitud positiva de 0.96 y área bajo la curva de 0.40 (0.25-0.54). En el **Cuadro 5** se muestra la misma relación al aplicar los criterios qSOFA, se obtuvo sensibilidad de 96%, especificidad de 33%, valor predictivo positivo de 54, valor predictivo negativo de 92, razón de verosimilitud positiva de 1.4, razón de verosimilitud negativa de 0.1 y área bajo la curva de 0.77 (0.65-0.89).

DISCUSIÓN

Durante varios años se ha discutido acerca del papel predictor que tiene el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) de mortalidad y eventos desfavorables en los pacientes con sepsis y la mayor parte de los estudios coinciden en la escasa especificidad que ofrece en pacientes en unidades de cuidados intensivos y en salas de hospitalización.⁸ Este estudio demuestra la superioridad del puntaje Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida (qSOFA) sobre el SIRS en la predicción de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados con diagnóstico de infección en un centro hospitalario terciario de la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

La utilización de esta forma simplificada del SOFA se ha generalizado a partir de los hallazgos planteados por el consenso actualizado en sepsis Task Force-3, que introduce los criterios

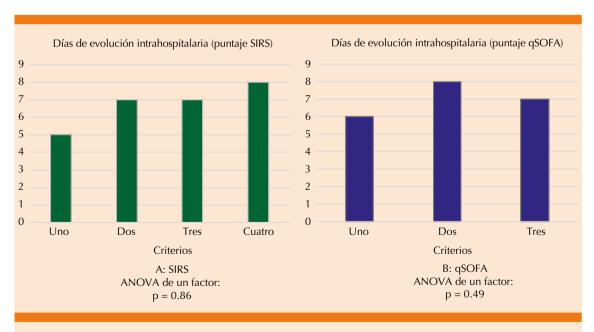


Figura 1. Tiempo de hospitalización según puntajes de sepsis. SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; qSOFA: Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida.

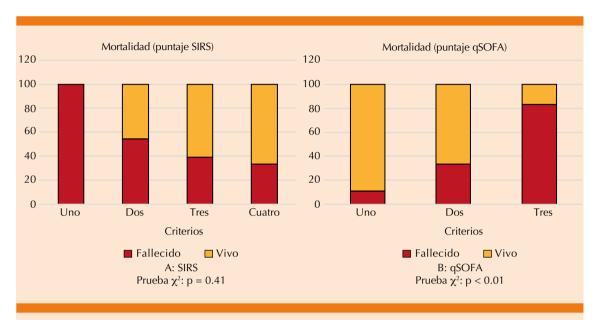


Figura 2. Porcentaje de mortalidad según puntajes de sepsis. SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; qSOFA: Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida.

del qSOFA y propone la sustitución del SIRS como método de evaluación diagnóstica en estos pacientes.³ Sin embargo, su validación en diversas cohortes y su potencial utilidad en diversos grupos étnicos aún no se ha precisado.

Es interesante observar que el principal sitio de origen de infección en la población analizada fue el urinario, en hombres y en mujeres, a diferencia de lo mostrado por Sprung y su grupo⁹ en un estudio de cohorte observacional multicéntrico en 198 unidades de cuidados intensivos de varios países europeos, donde se observó que el origen respiratorio fue el más frecuente. De igual manera, la existencia de comorbilidades es otro aspecto a tomar en cuenta, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son las afecciones con mayor porcentaje similar a lo planteado por Park y su grupo⁸ en un análisis retrospectivo efectuado en un hospital universitario de Seúl, Corea del Sur.

Asimismo, la alta frecuencia de necesidad de agentes vasoactivos y de mortalidad observada

en comparación con reportes previos¹⁰ puede atribuirse a un amplio número de factores, entre los que destaca la escasa accesibilidad a tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma oportuna en nuestra región, asociada con la grave situación que vive nuestro país en materia de salud en la actualidad.¹¹

Al comparar los diferentes puntajes usados rutinariamente en el paciente con sospecha de sepsis, es importante resaltar la ausencia de relación con los días de estancia intrahospitalaria, probablemente vinculado con que el puntaje obtenido durante la admisión está influido por factores institucionales que repercuten en el manejo terapéutico y por factores propios del sujeto y de su respuesta inflamatoria adecuada o no ante el proceso infeccioso, mismos que, en conjunto, determinarían variaciones en el tiempo de evolución del cuadro clínico.

Asimismo, la asociación con mortalidad intrahospitalaria fue significativa para qSOFA, en



Cuadro 4. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el puntaje Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

	Mortalidad												
	No Sí		í	Tot	al								
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN	RV+	RV-	ABC (IC95%)
SIRS													
< 2	0	0	1	3.7	1	1.7	96	0	44	0	0.96	-	0.40 (0.25-0.54)
≥ 2	33	100	26	96.3	59	98.3							
Total	33	100	27	100	60	100							

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud +; RV-: razón de verosimilitud -; ABC: área bajo la curva.

Cuadro 5. Sensibilidad especificidad y valores predictivos para el puntaje Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida (qSOFA)

	Mortalidad												
	No Sí		То	tal									
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN	RV+	RV-	ABC (IC95%)
qSOFA													
< 2	11	33.3	1	3.7	12	20	96	33	54	92	1.4	0.1	0.77 (0.65-0.89)
≥ 2	22	66.7	26	96.3	48	80							
Total	33	100	27	100	60	100							

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud +; RV-: razón de verosimilitud -; ABC: área bajo la curva.

concordancia con los reportes en la población surcoreana⁸ y difiere de los resultados evidenciados en más de 30,000 estadounidenses con sospecha de infección valorados fuera de la unidad de cuidados intensivos, en los que el *National Early Warning Score* (NEWS) fue el índice más importante en la predicción de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y de mortalidad.¹²

En poblaciones latinoamericanas se han realizado pocos reportes. Herrera demostró en un análisis retrospectivo efectuado en 444 pacientes ingresados en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en Perú que el puntaje qSOFA y el

puntaje SOFA tienen buena capacidad predictiva par sepsis. ¹³ Mientras que Pedraza y su grupo ¹⁴ demostraron que el uso del puntaje qSOFA resultó en reducción del riesgo absoluto de mortalidad en una población mexicana evaluada durante 200 días. Pese a que el SOFA y el qSOFA se han convertido en los índices más utilizados y con mayor cantidad de estudios en los últimos años, estos puntajes deben ser validados para cada población considerando las características particulares de cada región y sitios de origen del proceso infeccioso, tal como ocurre con el índice de severidad sepsis, ¹⁵ el índice de severidad de sepsis de Nueva York ¹⁶ y el índice de severidad de sepsis WSES, ¹⁷ entre otros.

Asimismo, en relación con la mortalidad intrahospitalaria es importante destacar la falta de especificidad del SIRS, solo equiparable a la mostrada por April y colaboradores¹⁸ en un estudio retrospectivo efectuado en 214 pacientes de Estados Unidos admitidos a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico presuntivo de sepsis, en los que se reportó sensibilidad de 97.4% y especificidad solo de 2.3%. Ninguno de los índices se relacionó con el tiempo de estancia intrahospitalaria probablemente debido a la influencia de otros factores durante la evolución propios de nuestro entorno (disponibilidad de fármacos, apoyo familiar, servicio tratante, entre otros).

En este sentido, pese a las ventajas evidentes de la utilización del gSOFA en la predicción de mortalidad intrahospitalaria en nuestra población, coincidimos con el planteamiento de Serafim y su grupo, 19 quienes en una revisión sistemática y metanálisis evidenciaron la superioridad del SIRS en el diagnóstico de sepsis y de gSOFA en la predicción de mortalidad intrahospitalaria. En los sistemas de salud de países en vías de desarrollo deben usarse criterios con alta sensibilidad que permitan el diagnóstico temprano para dar un manejo más oportuno de esta afección potencialmente fatal; por lo que la evaluación y cuantificación combinada deben ser la estrategia de abordaje en todo paciente con sospecha o diagnóstico de infección.

Entre las limitaciones del estudio están el tamaño de la muestra y el muestreo únicamente en un centro hospitalario, lo que impide la generalización de los resultados, asimismo, la imposibilidad de usar el ingreso a la unidad de cuidados intensivos como variable desenlace debido a las dificultades institucionales en nuestros centros hospitalarios porque no siempre es posible el ingreso a las unidades de cuidados intensivos.

CONCLUSIÓN

El puntaje Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial Rápida (qSOFA), usado en la sala de emergencia, se asocia y tiene mejor capacidad de pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados con diagnóstico de infección en comparación con el puntaje Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). No obstante, la baja especificidad y valor predictivo positivo hacen necesaria la realización de nuevos estudios que permitan confirmar los resultados en mayor número de pacientes y la evaluación de otros puntajes de identificación temprana en esta población que tiene mortalidad alta.

REFERENCIAS

- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. Lancet 2013;381(9868):774-5. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
- Bone RC, Balk R, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(6):1644-55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-10. doi:10.1001/ jama.2016.0287
- Kempker JA, Wang HE, Martin GS. Sepsis is a preventable public health problem. Crit Care 2018;22:116. doi: 10.1186/ s13054-018-2048-3.
- Muñana-Rodríguez JE, Ramírez-Elías A. Escala de coma de Glasgow: origen, análisis y uso apropiado. Enfermería Universitaria 2014;11(1):24-35. DOI: 10.1016/S1665-7063(14)72661-2
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
- Park HK, Kim WY, Kim MC, et al. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. J Crit Care 2017;42:12-17. doi: 10.1016/j. jcrc.2017.06.020.



- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. Intensive Care Med 2006;32:421-427. DOI: 10.1007/s00134-005-0039-8
- Churpek MM, Zadravecz FJ, Winslow C, et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. Am J Respir Crit Care Med 2015;192(8):958-64. doi: 10.1164/ rccm.201502-02750C.
- Roa AC. The health system in Venezuela: a patient without medication? Cad Saúde Pública 2018;34(3):e00058517. http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00058517.
- Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2017;195(7):906-911. doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC.
- Herrea G. Evaluación del Score SOFA y el Quick SOFA para el diagnóstico de la sepsis en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 2016. (Tesis para optar al título de Médico Cirujano). Consultado: 30-08-2018.
- Pedraza F, Monares E, Galindo C, et al. 200 días de qSOFA, detección temprana de sepsis y disminución del riesgo. Med Crit 2017;31(5):265-267.

- Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database*. Crit Care Med 2014;42(9):1969-76. doi: 10.1097/ CCM.0000000000000000416.
- Phillips GS, Osborn TM, Terry KM, et al. The New York Sepsis Severity Score: Development of a Risk-Adjusted Severity Model for Sepsis. Crit Care Med. 2018;46(5):674-683. doi: 10.1097/CCM.000000000002824
- Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). World J Emerg Surg 2015;10:61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0. eCollection 2015.
- April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, et al. Sepsis clinical criteria in emergency department patients admitted to an intensive care unit: an external validation study of quick sequential organ failure assessment. J Emerg Med 2017; 52(5): 622-631. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.10.012.
- Serafim R, Andrade J, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systematic review and metaanalysis. Chest 2018;153(3):646-655. doi: 10.1016/j. chest.2017.12.015

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.



Protege & Mejora

Para pacientes con condiciones hepatológicas crónicas.

La *Silimarina* clínicamente ha demostrado que protege y previene el estrés oxidativo del higado.¹





1.- Alessandro Fedrico, Marcello Dalio and Carmelina Loguercio, Review Siymarin /Silybin and Chrnic Liver Disease: A Marriage of Many years, molecules Review (2016)1- 16



¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente?

What results do patients who currently have chronic myeloid leukemia achieve?

Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Felipe de Jesús Vicenteño-Luna,² Rodrigo Reséndiz-Olea,¹ Annel Martínez-Ríos,¹ René García-Sánchez³

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa; los inhibidores de tirosin cinasa son fármacos eficaces en el tratamiento de esta enfermedad, en el ISSSTE se cuenta con imatinib, nilotinib y dasatinib.

OBJETIVOS: Conocer el número de casos de leucemia mieloide crónica de 2005 a 2016, identificar las características clínicas, medir el grado de respuesta y la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, transversal, observacional y explicativo, efectuado de 2005 a 2016, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, con cualquier fase de la enfermedad y en tratamiento con cualquiera de los inhibidores de tirosin cinasa.

RESULTADOS: Se incluyeron 31 casos (55.2% mujeres); la mediana de edad fue 62 años. El 72.4% estaba en fase crónica, 27.6% en fase acelerada y ninguno en fase blástica. La respuesta hematológica fue de 94.1, 90 y 96%; la respuesta citogenética completa a 12 meses fue de 69.2, 60 y 57%; la respuesta molecular mayor se documentó en 62.9, 68.6 y 69.1% para imatinib, nilotinib y dasatinib, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad en este grupo a cinco años fue de 83%. La supervivencia global a cinco años fue de 94%.

CONCLUSIONES: Independientemente del inhibidor prescrito se logran respuestas hematológicas superiores a 90%, citogenéticas completas en alrededor de 60% a 12 meses y moleculares mayores de 60% en un hospital del ISSSTE.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica; imatinib; nilotinib; dasatinib.

Abstract

BACKGROUND: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disease; the most effective drugs in the treatment of this disease are imatinib, nilotinib and dasatinib. Those drugs are available at the ISSSTE.

OBJECTIVES: To know the number of chronic myeloid leukemia cases, to identify the clinical characteristics and to measure the degree of response to tyrosine kinase inhibitors and the survival.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, cross-sectional, observational and explanatory study was done from 2005 to 2016, including patients over 18 years of age, with a diagnosis of chronic myeloid leukemia; with any of the three phases of the disease and treatment with any of the tyrosine kinase inhibitors.

RESULTS: There were included 31 cases (55.2% women); the median age was 62 years; 72.4% were in chronic phase, 27.6% in accelerated phase and none in the blast phase. The haematological response was of 94.1%, 90% and 96%; the complete cytogenetic response at 12 months was of 69.2%, 60% and 57% and the mayor molecular response was of 62.9%, 68.6%, 69.1% of the patients treated with imatinib, nilotinib or dasatinib, respectively. Disease-free survival at 5 years was of 83% and global survival at 5 years was of 94%.

CONCLUSION: Independently of the inhibitor prescribed, the hematologic response is achieved in more than 90%, the complete cytogenetics around 60% at 12 months and major molecular almost 60% in a ISSSTE hospital.

KEYWORDS: Chronic myeloid leukemia; Imatinib; Nilotinib; Dasatinib.

- ¹ Hematólogo
- ² Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.
- ³ Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 1 de octubre 2018 Aceptado: 26 de marzo 2019

Correspondencia

Juan Manuel Pérez Zúñiga kbzaz@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Zúñiga JM, Vicenteño-Luna FJ, Reséndiz-Olea R, Martínez-Ríos A, García-Sánchez R. ¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente? Med Int Méx. 2019 septiembreoctubre;35(5):696-702.

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2610



ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa clonal, con origen en células hematopoyéticas troncales, debido a la existencia del cromosoma Filadelfia, la marca característica de esta enfermedad es la traslocación recíproca entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22.1 El gen de fusión en esta enfermedad es el BCR/ABL1, esta oncoproteína favorece el crecimiento y replicación a través de las vías RAS, RAF, JUN y STAT.² La incidencia es de 0.5 a 2 casos por cada 100,000 habitantes, pero puede variar en cada región geográfica,3 tiene predominio por hombres y prevalencia estimada de 10 a 12 casos por 100,000 habitantes.4 Representa aproximadamente 15% de todas las leucemias y es rara en menores de 40 años; la mediana de edad es de alrededor de 60 años.5 En México no existe información epidemiológica nacional sólida.

El tratamiento ha cambiado a través de los años desde su primera descripción, comienza con el uso de soluciones con arsénico en el siglo XIX, la radioterapia, seguido de la incorporación de agentes de quimioterapia, como busulfán e hidroxicarbamida, y la llegada de inmunomoduladores, como el interferón alfa en el siglo XX.6 El trasplante de médula ósea representaba la mejor opción de tratamiento en el decenio de 1980, con tasa alta de mortalidad.7 Pero con el conocimiento de la biología de la enfermedad asociada con el cromosoma Filadelfia con gen de fusión BCR/ABL1 aparecieron los nuevos agentes, los inhibidores de tirosin cinasa (ITKs), desplazando a cada uno de los tratamientos a condiciones específicas en los distintos espectros de la enfermedad.⁸ La enfermedad suele tener una fase crónica con curso entre tres y cinco años, seguida de una fase acelerada y una fase blástica que generalmente son fatales o difíciles de tratar.9

Los inhibidores de tirosin cinasa aparecieron en el decenio de 1990, el imatinib fue el primero de esta familia, se une al bolsillo de unión del ATP de la conformación inactiva de ABL evitando de esta forma su conversión a la forma activa en la oncoproteína p210 de BCR/ABL1, bloqueando señalizaciones por c-kit, PDGFR y EGFR.¹⁰ En el primer ensavo clínico con imatinib, realizado por Druker y colaboradores, se obtuvo respuesta en 53 de 54 pacientes en las primeras cuatro semanas, lo que generó grandes expectativas en esta enfermedad;11 sin embargo, el estudio IRIS demostró la utilidad clínica más importante para el imatinib.12 En 2007 fue aprobada la administración de nilotinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, porque incluso 20% de los pacientes no alcanzaban respuesta citogenética debido a resistencia. El nitolotinib en un inhibidor de tirosin cinasa de segunda generación que se une selectivamente al bolsillo ABL y es incluso 20 veces más potente que la inhibición de imatinib.13 El estudio ENESTnd demostró a 12 meses mayor tasa de respuesta citogenética completa y molecular mayor en los brazos de nilotinib, 43 y 80% respectivamente en comparación con 22 y 65% para el brazo de imatinib.14 Dasatinib es otro inhibidor de segunda línea con potencia incluso 325 veces mayor que imatinib, el estudio DASISION demostró a 12 meses una respuesta citogenética mayor confirmada de 77% y molecular mayor de 46% a favor de dasatinib versus imatinib de 66 y 28%, respectivamente.15

En nuestro país existe disponibilidad de imatinib, nilotinib y dasatinib. El ISSSTE cuenta con la aprobación de los tres fármacos para su prescripción en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, por lo que decidimos comunicar los resultados de la administración de inhibidores de tirosin cinasa para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y explicativo, basado en los registros de pacientes atendidos en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE de enero de 2005 a enero de 2016 con diagnóstico de leucemia mieloide crónica. Se realizó registro en el comité local de investigación, tras su aprobación y previo consentimiento informado, se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica confirmada por la existencia de al menos una prueba confirmatoria: cariotipo con cromosoma Filadelfia, FISH para traslocación 9:22 y BCR/ ABL1 cuantitativo para p190, p210(b2a2 y b3a2) y p230, p210 con reporte de escala internacional estandarizado; con cualquiera de las tres fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica y que hubiesen recibido tratamiento con cualquiera de los inhibidores de tirosin cinasa: imatinib, nilotinib v dasatinib. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos o sin carta de consentimiento informado. La fuente primaria de información fue el expediente clínico.

Se construyó una hoja de recolección de datos para tal propósito y se analizó la información con el programa estadístico SPSS de IBM versión 23 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, Estados Unidos). El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva para las variables cualitativas, la diferencia entre grupos para variables cualitativas se estimó por prueba χ^2 de Pearson. La diferencia entre medias se realizó con ANO-VA para valores paramétricos y Kruskall-Wallis para datos no paramétricos. Las diferencias se consideraron significativas si éstas eran menores de 0.05. La supervivencia se analizó con método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 casos de leucemia mieloide crónica; se eliminaron dos casos por no contar

con información completa para los propósitos de este estudio. De los 29 casos analizados, 16 fueron mujeres y 13 hombres. La mediana de edad fue de 62 años. Aproximadamente 50% de los pacientes estaban asintomáticos al momento del diagnóstico de la enfermedad. La esplenomegalia se documentó en 55.2% de los pacientes. En la biometría hemática se encontró que 93% de los pacientes tenían leucocitosis, anemia en 69%, poliglobulia en 7% y trombocitosis en 51.7% de los casos. Se encontró deshidrogenasa láctica mayor del valor normal en 55.2% de los casos (**Figura 1**). El 72.4% se diagnosticó en fase crónica, 27.6% en fase acelerada y ninguno en fase blástica.

El riesgo por la escala SOKAL se distribuyó como sigue: 79.3% en riesgo bajo, 17.2% en riesgo intermedio y 3.4% en riesgo alto. Por escala de Hasford encontramos 93.2% en riesgo bajo, 3.4% en riesgo intermedio y 3.4% en riesgo alto. En los pacientes que recibieron tratamiento con imatinib el riesgo por EUTOS fue bajo en 93.1% y alto en 6.9%.

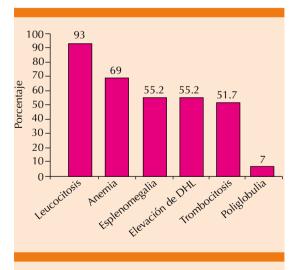


Figura 1. Porcentaje de síntomas y signos más frecuentes en los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica.

DHL: deshidrogenasa láctica.



En cuanto al cromosoma Filadelfia identificado en el cariotipo convencional, se documentó en 58.6% de los pacientes, PCR positivo a BCR/ABL se identificó en 79.3%, la detección del cromosoma Filadelfia por método de FISH se contó en 10.3%. Ningún paciente se diagnosticó con las tres técnicas, en tanto que solo 6.8 % de los pacientes contaron con dos métodos. Las alteraciones citogenéticas asociadas se encontraron en 13.8% de los pacientes, las documentadas fueron 45-X, 47XY +19, 45 X-Y y 47XY +8. En cuanto al punto de ruptura del transcrito en pacientes con BCR/ABL positivo, P210 se encontró en 87.7%, P190 en 8.7%, doble positivo a P190 y P210 en 3.6% y ninguno positivo para P230. Los logaritmos en escala internacional se determinaron con media de 26.1% (IC95%, 6.9-45.4) al diagnóstico en los pacientes con positividad al BCR/ABL.

Tras el diagnóstico de leucemia mieloide crónica todos los pacientes recibieron citorreducción con hidroxiurea. El imatinib en primera línea lo recibieron 58.7% de los pacientes, inhibidores de segunda generación recibieron nilotinib 17.2% de los pacientes y 24.1% dasatinib.

De los pacientes tratados con imatinib en primera línea, la dosis fue de 400 mg cada 24 horas con máximo de 600 mg cada 24 horas. Asimismo, el nilotinib se prescribió a dosis de 600 mg cada 24 horas. Por último, la dosis de dasatinib prescrita fue de 100 mg con intervalo de 70 a 150 mg.

La respuesta hematológica se logró en 94.1% de los pacientes tratados con imatinib, 90% de los tratados con nilotinib y 96% de los pacientes tratados con dasatinib; no se encontró diferencia estadística entre la respuesta hematológica y los inhibidores prescritos. La respuesta se logró en el 100% de los pacientes a las 4 semanas de iniciado el imatinib, a la semana 2 en los pacientes con nilotinib y dasatinib (**Cuadros 1 y 2**).

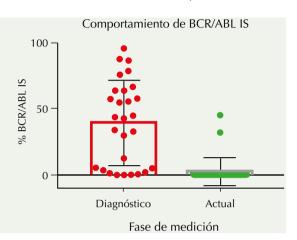
La respuesta citogenética completa a 12 meses se alcanzó en 69.2% de los pacientes tratados con imatinib, 60% en el caso de los tratados con nilotinib y 57% en los pacientes tratados con dasatinib. No se encontró diferencia significativa entre la administración de inhibidores de tirosin cinasa y la respuesta citogenética. De los pacientes que lograron respuesta citogenética completa el tiempo para alcanzarla fue: con imatinib 18 meses, nilotinib 10 meses y dasatinib 8 meses. No se identificaron diferencias entre los inhibidores de tirosin cinasa de segunda generación (nilotinib vs dasatinib), pero sí en los de primera y segunda generación (p < 0.05).

La respuesta molecular nula se documentó en 13.6% de los casos, la respuesta molecular menor en 18.2% de los casos, en tanto que se obtuvo respuesta molecular mayor o más profunda en 68.2% de los casos. La respuesta molecular mayor se documentó en 62.9% de los pacientes tratados con imatinib, en 68.6% de los tratados con nilotinib y en 69.1% de los pacientes tratados con dasatinib. No se encontró diferencia entre los inhibidores de tirosin cinasa y la respuesta molecular mayor. El tiempo para lograr la respuesta molecular mayor fue de 12 meses con imatinib, 9 meses con nilotinib y dasatinib. No hubo diferencia estadística entre los grupos. La respuesta molecular temprana no se determinó en ningún caso porque el primer estudio molecular se realizó en todos los casos después de tres meses de iniciado el inhibidor de tirosin cinasa.

El cambio de inhibidor de tirosin cinasa se realizó en 37.9% de los pacientes, las razones fueron: falla en 31% e intolerancia en 6.9% de los casos. No hubo pacientes que experimentaran cambios por resistencia. El 31.8% de los casos sin respuesta molecular no tenían mutaciones identificadas en el ABL. El tiempo de cambio de inhibidor de tirosin cinasa fue de 33 meses como mediana con percentil 25 de 24 meses y percentil 75 de 38 meses.

Cuadro 1. Hallazgos en la biometría hemática y BCR/ABL al diagnóstico de leucemia mieloide crónica y cifras actuales tras la administración de inhibidores de tirosin cinasa, que muestran la normalización de los mismos, excepto en eosinófilos

Biometría hemática	Pre-ITK	Pos-ITK	р
Leucocitos (x 10³/μL)	157.04	11.28	< 0.05
Neutrófilos (x $10^3/\mu L$)	102.03	7.8	< 0.05
Hemoglobina (g/dL)	10.7	12.7	< 0.05
Plaquetas (x 10³/μL)	473	257	< 0.05
Eosinófilos (%)	1.91	1.70	No signi- ficativo
Basófilos (%)	4.34	0.90	< 0.05
Mielocitos (%)	9.32	0.20	< 0.05
Blastos (%)	1.54	0	< 0.05



Cuadro 2. Grados de respuesta alcanzados por tipo de inhibidor de tirosin cinasa

Respuesta	Imatinib (%)	Nilotinib (%)	Dasatinib (%)	р
Hematológica	94.1	90	96	0.10
Citogenética	69.2	60	57	0.17
Molecular mayor	62.9	68.6	69.1	0.90
Molecular de 4.5 o más profunda	13.3	26	28	0.06

El 17.2% de los pacientes cambiaron de imatinib a nilotinib, 17.2% de imatinib a dasatinib, 3.4% de nilotinib a dasatinib y 3.4% de dasatinib a nilotinib. En la actualidad se encuentra 31% con imatinib, 34.5% con nilotinib y 34.5% con dasatinib.

La supervivencia libre de enfermedad en este grupo a cinco años fue de 83%. La supervivencia global a cinco años fue de 94% (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La administración de inhibidores de tirosin cinasa se ha convertido en el tratamiento estándar para los pacientes con leucemia mieloide crónica en todo el mundo.¹⁶ La supervivencia

en la era imatinib se ha incrementado de forma importante, lo que ha transformado la historia natural de la enfermedad.¹⁷ La normalización de la biometría hemática con remisión de la esplenomegalia es el primer escalón de las respuestas, en nuestro caso fue superior a 90% de los pacientes independientemente del inhibidor administrado, Von Bubnoff reportó que de no lograrlo repercute de forma adversa en las otras respuestas y en la supervivencia.^{18,19}

Las respuestas citogenéticas se encontraron en alrededor de 60% a los 12 meses con los tres inhibidores, lo que es inferior a lo reportado en diversos estudios prospectivos fase III, como el de Cross y su grupo, en el que se alcanzó incluso 80% en los primeros 12 meses en estudio.²⁰



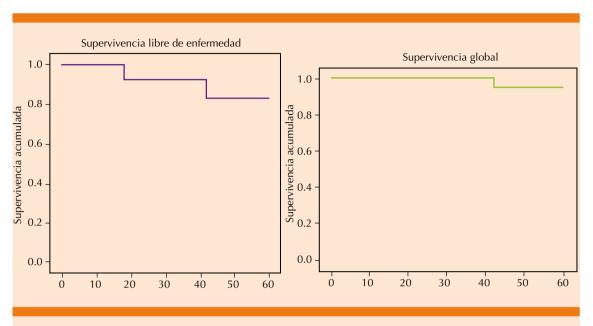


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad (83%) y supervivencia global (95%) ajustada a cinco años en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosin cinasa.

La respuesta molecular mayor o más profunda se logró en 68%, similar a los resultados reportados por Ayala y colaboradores en México, asimismo, Mahon²¹ destaca la importancia de lograr respuesta de al menos tres logaritmos para la supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

El número de pacientes en nuestro estudio es limitado, es solo una descripción y análisis que permite explicar algunas características. No medimos la respuesta molecular temprana. Se realizó análisis de supervivencia pero fue limitado en nuestra muestra. Es, sin duda, una necesidad en nuestro país realizar estudios colaborativos para tener mejores perspectivas epidemiológicas en México.

REFERENCIAS

 Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. Ulster Med Journal 2007.

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol 2016;91(2):252-265. https://doi.org/10.1002/ajh.24275
- Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best Practice and Research: Clinical Haematology 2009;22(3):295-302. https://doi.org/10.1016/j. beha.2009.07.007
- Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Ann Hematol 2015. https:// doi.org/10.1007/s00277-015-2314-2
- Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. Revista de Investigación Clinica 2009;61(3):221– 232. Retrieved from http://www.medigraphic.com/pdfs/ revinvcli/nn-2009/nn093f.pdf
- Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: A historical perspective. Sem Hematol 2010;47(4):302-311. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.07.001
- Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: Striking the right balance. Nature Reviews Clinical Oncology 2016. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.193
- Grigg A, Hughes T. Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Biology of Blood and Marrow Transplantation. J Am Soc Blood Marrow Transplant 2006;12(8):795-807. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.03.012

- Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. Am J Medicine 1996;100(5):555-570. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00061-7
- Baran Y, Saydam G. Cumulative clinical experience from a decade of use: imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia. J Blood Med 2012;3:139-50. https:// doi.org/10.2147/JBM.S29132
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344(14):1031–7. https://doi.org/10.1056/ NEJM200104053441401
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Druker BJ. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):994-1004. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457
- Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): A novel and selective inhibitor of BCR-ABL. Br J Cancer 2006. https://doi.org/10.1038/ sj.bjc.6603170
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Kantarjian HM. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2251-2259. https://doi.org/10.1056/ NEJMoa0912614
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Baccarani M. Dasatinib versus Imatinib in newly

- diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Medicine 2010;362(24):2260-2270. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315
- Pophali PA, Patnaik MM. The role of new tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Cancer J (Sudbury, Mass) 2016;22(1):40-50. https://doi.org/10.1097/ PPO.0000000000000165
- Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Blood 2007;110(8): 2828–2837. https://doi. org/10.1182/blood-2007-04-038943
- Von Bubnoff N. Prognostic significance of treatment response in CML in view of current recommendations for treatment and monitoring. Ther Adv Hematol 2011. https://doi.org/10.1177/2040620711402415
- Ayala M, Ávila E, Domínguez J, Aquino X, Vela J. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib mesylate era: report of the experience at "La Raza" Medical Center in Mexico. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2016. https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.10.006
- Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2012;26(10):2172–2175. https://doi.org/10.1038/leu.2012.104
- Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: The new goal of therapy? Clinical Cancer Research 2014. https://doi.org/10.1158/1078-0432. CCR-13-1988

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 dolor agudo de moderado a intenso



¡ Analgesia multimodal a dosis fijas en UNA tableta!¹





RÁPIDO inicio de acción ² analgésica y antiinflamatoria





- Buen perfil de tolerabilidad
- TT %

 Evaluación Global de Tolerabilidad

 DE BUENA / EXCELENTE



Referencias. 1.R. A. Moore, H. J. McQuay, J. Tomaszewski, G. Raba, D. Tutunaru, N. Lietuviete, J. Galad, L. Hagymasy, D. Melka, J. Kotarski, T. Rechberger, B. Fülesdi, A. Nizzardo, C. Guerren-Bayón, S. Cuadripani, B. Pizà-Vallespir and M. Bertolotti, Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial immoderate-to-severe acute pain restreated in hysterectomy. BMC Anesthesiology 2016. 16; 9: 1-14. 2.Cosme Gay-Feord, Magdi Hanna, Antonio Montro, Thomas Dietrich, Stefano Milleri, Eva Giergiel, Toth Bazi Jotan, Giustino Varassi, Iramadol/desketoprofen (TRAM.DKP) compared with tramadol/paracteamol immoderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial the impacted thind molar extraction pain model (DAVID study). BMJ Open 2019; 9: 1-15.3.R. Andrew Moore, C. Gay-Esoda, R. Figueiredo, Z. Joth-Bagi, T. Dietrich, S. Milleris, D. Torres-Lagares, C. M. Hill, A. Garcia-Garcia, P. Couthardó, P. Moytowic, D. Matenko, M. Peiaroncha-Diago, S. Cuadripani, R. Piza-Yallespir, C. Guerren-Bayón, M. Bertolotti, M. P. Contini, S. Cartoni, A. Nizzardo, A. Capriati and C. A. Maggi. Desketoprofen/tramadol randomised double-blind trial and confirmation of rempirical theory of combination analgesics in acute pain. The Journal of Headache and Poin, 2015. 16, 60: 1-13. 4.H. J. McQuay, R. A. Moore, A. Berta, O. Gainutdinov, S. Fulesdi, N. Povraneckidi, N. Povr

- **T** Eficaz acción analgésica³
- Alivio del dolor de forma rápida y sostenida²
- T Sin incremento en las reacciones adversas⁴





Aviso de Publicidad No.: 193300202C1832

Aviso de Publicidad No.: 19300202C1832



Artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria

Rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid disease.

Ulises Mercado, 1 Holly Mercado2

Resumen

ANTECEDENTES: Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como la artritis reumatoide, pueden coexistir con enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas.

OBJETIVO: Describir una serie de casos de artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves).

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo en el que de enero a diciembre de 2017 se incluyeron pacientes con artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. La artritis reumatoide se evaluó de acuerdo con los criterios diagnósticos de 2010 (ACR/EULAR).

RESULTADOS: Se identificaron 26 pacientes con artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. En 14 casos la manifestación inicial fue artritis reumatoide y en 12 la manifestación inicial fue enfermedad de Graves. Todos los pacientes (mujeres, mediana de edad: 46 años) acudieron con un cuadro clínico de poliartritis simétrica de las manos, los carpos y las rodillas. En total, la serología fue positiva para factor reumatoide (21), anticuerpo contra péptidos cíclicos citrulinados (11), anti-peroxidasa (21) y TSH elevada (15). En 5 casos, la enfermedad de Graves precedió a la artritis reumatoide. En cuatro casos se encontró anormalidad palpable de la glándula tiroidea. El tratamiento consistió en hormonas tiroideas sintéticas, yodo radioactivo, cirugía de tiroides y fármacos modificadores de artritis reumatoide.

CONCLUSIÓN: En esta serie de casos, la causa más común de hipotiroidismo fue tiroiditis de Hashimoto que precedió o siguió el diagnóstico de artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide; tiroiditis autoinmunitaria; tiroiditis de Hashimoto; enfermedad de Graves.

Abstract

BACKGROUND: Systemic autoimmune diseases including rheumatoid arthritis can coexist with organ-specific autoimmune diseases.

OBJECTIVE: To report a case series of rheumatoid arthritis patients who developed autoimmune thyroid disease (Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease).

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done from January to December 2017 including patients with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid disease. Rheumatoid arthritis was assessed according to the diagnostic criteria of 2010 (ACR/FLILAR)

RESULTS: There were identified 26 cases with rheumatoid arthritis and an autoimmune thyroid disease. In 14 cases rheumatoid arthritis was the initial manifestation and in 12 the initial manifestation was hypothyroidism or Graves' disease (GD). All the patients (females, median age: 46) had symmetrical polyarthritis of hands, wrists and knees. In total, serology was positive for rheumatoid factor (21), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (11), anti-thyroid peroxidase antibody (21) and elevated levels of TSH in 15 cases. In 5 cases, hyperthyroidism was the initial feature. Palpable abnormality of the thyroid gland was present in 5 cases. The treatment consisted on synthetic thyroid hormones, radioactive iodine therapy, thyroid surgery and disease modifying drugs.

CONCLUSION: In this case series, the most common cause of hypothyroidism was Hashimoto's thyroiditis preceding or following rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis; Autoimmune thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease.

- ¹ Hospital General Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.
- ² Escuela de Medicina, Universidad Xochicalco, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 8 de octubre 2018 Aceptado: 1 de febrero 2019

Correspondencia

Ulises Mercado abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U, Mercado H. Artritis reumatoide y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):703-707. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2635

www.medicinainterna.org.mx 703

ANTECEDENTES

La autoinmunidad juega un papel importante en la patogénesis de la artritis reumatoide y en las dos principales manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmunitaria tiroidea: tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. Mientras que la artritis reumatoide es un trastorno autoinmunitario inflamatorio sistémico, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves son padecimientos autoinmunitarios órganoespecíficos. Al menos cinco auto-anticuerpos están implicados en la patogénesis de la artritis reumatoide: el factor reumatoide, anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (PCC), anti-proteínas carbamiladas (anti-Pcar), antifibrinógeno, anti-peptidilarginina desaminasa, pero solamente el factor reumatoide y anti-PCC forman parte de los criterios de artritis reumatoide de 2010 (ACR/EULAR).1

La tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves se distinguen patológicamente por infiltración de células mononucleares reactivas a antígenos tiroideos, en términos bioquímicamente por la producción de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO), anti-tiroglobulina (Tg), anti-receptor de TSH y desde el punto de vista clínico por hipotiroidismo o hipertiroidismo.² La existencia de auto-anticuerpos circulantes³ en la tiroiditis de Hashimoto se describió desde 1956 y uno de ellos se identificó en 1959, el "antígeno microsomal", hoy anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO).⁴

La tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves son concomitantes con otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca, esclerosis múltiple, vitíligo, artritis reumatoide, lupus y síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2.⁵ En este artículo describimos una serie de casos de artritis reumatoide concomitante con enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, efectuado de enero a diciembre de 2017, de pacientes con artritis reumatoide en quienes durante el seguimiento se detectaron anormalidades de las pruebas de función tiroidea o tenían antecedente médico de hipo o hipertiroidismo. El lapso de tiempo entre una enfermedad autoinmunitaria y la ocurrencia de la otra fue muy variable y difícil de determinar. El diagnóstico de artritis reumatoide se estableció de acuerdo con los nuevos criterios de 2010 de ACR/EULAR que incluyen duración de la enfermedad ≥ 6 semanas, reactantes de fase aguda, factor reumatoide o anti-PCC y número de articulaciones inflamadas, particularmente de pequeñas articulaciones. La puntuación ≥ 6 establece el diagnóstico de artritis reumatoide temprana. El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto se estableció mediante análisis de anticuerpos contra TPO y cuadro clínico de hipotiroidismo, mientras que el la enfermedad de Graves se diagnosticó mediante el cuadro clínico, antecedente de terapia con yodo radioactivo o cirugía de la glándula tiroidea.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes. Los Cuadros 1 y 2 muestran las características de los pacientes divididos en dos grupos: grupo 1: pacientes en quienes la artritis reumatoide fue la manifestación inicial: 13/14 pacientes fueron positivos a factor reumatoide, 14/14 fueron TPO+ y 7/14 tenían anti-PCC. Se encontró bocio en 1/14 pacientes. La aparición de hipotiroidismo autoinmunitario no complicó el curso del tratamiento de la artritis reumatoide. La TSH elevada indicaba el hipotiroidismo, tomaban bien el complemento hormonal o falta de apego. El grupo 2 consistió en 12 pacientes con antecedente médico de hipotiroidismo-enfermedad de Graves antes de consultar por artritis reumatoide. En 7/12 se investigó la existencia de TPO. Cinco



Cuadro 1. Artritis reumatoide concomitante con enfermedad tiroidea autoinmunitaria

Edad	Sexo	Diagnóstico inicial	Diagnóstico subsecuente	FR (≥ 1:80 o ≥ 64) UI/mL	Anti-PCC (n < 21 U/mL)	Anti-peroxidasa (< 5.6) UI/mL	TSH (0.4- 4.0) UI/mL	Bocio
60	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	80	ND	12.05	14	No
35	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	160	112	517	7.7	No
71	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	160	159	128	11.5	No
23	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	512	392	11	6	No
29	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	640	347	599	7.7	No
25	Fem	Síndrome de Down, artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	80	2	402	14	No
50	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	320	3	664	13.5	No
55	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	320	1.3	1,437	149	No
49	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	1280	1181	3, 026	65	No
24	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	320	317	1,110	12	No
58	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	256	ND	509	2.9	No
55	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	320	ND	4.859	3	No
53	Fem	Artritis reumatoide	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	640	300	211	16	No
50	Fem	Artritis reumatoide (-)	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	20	ND	307	2	Sí

FR: factor reumatoide; Anti-PCC: anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados; ND: no disponible.

pacientes tenían antecedente de hipertiroidismo; 4 de ellos recibieron yodo radioactivo y en el otro caso se realizó cirugía de la glándula tiroidea, que dejó disfonía permanente. La elevación de la TSH se atribuyó al mal apego al tratamiento con hormonas tiroideas sintéticas.

Cuadro 2. Artritis reumatoide concomitante con enfermedad tiroidea autoinmunitaria

Edad	Sexo	Diagnóstico inicial	Diagnóstico subsecuente	FR (≥ 1:80 o ≥ 64) UI/mL	Anti-PCC (n < 21 UI/mL)	Anti-peroxidasa (< 5.6) UI/mL	TSH (0.4- 4.0) UI/mL	Bocio
33	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide	320	3	6.9	75	No
40	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide (-)	0	3	14.1	22.6	No
47	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide	252	3	19.9	3	Sí
42	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide	80	ND	39.2	2	No
12	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide	160	136	405	2	No
43	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide (-)	0	1	180	0.85	No
73	Fem	Hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto	Artritis reumatoide	1280	ND	179	134	No
22*	Fem	Enfermedad de Graves	Artritis reumatoide	ND	609	ND	42	No
55*	Fem	Enfermedad de Graves	Artritis reumatoide	320	ND	ND	2	No
46*	Fem	Enfermedad de Graves	Artritis reumatoide (-)	40	2	ND	16	Sí
44*	Fem	Enfermedad de Graves	Artritis reumatoide	640	144	ND	2	Sí
45**	Fem	Enfermedad de Graves	Artritis reumatoide	80	139	ND	2	Sí

^{*}Recibieron radioyoduro.

FR: factor reumatoide; Anti-PCC: anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados; ND: no disponible.

DISCUSIÓN

En esta serie de casos se incluyeron 26 pacientes con artritis reumatoide, trastorno autoinmunitario sistémico mediado por células B, asociado con 21 casos de tiroiditis de Hashimoto, afección órgano-específica mediada por células T,^{5,6} con existencia de TPO como marcador serológico del daño del tirocito. En la enfermedad de Graves la localización del antígeno (receptor de TSH)

reconocido por células inmunes no se acompaña de destrucción celular.⁷

Varias afecciones clínico-patológicas se incluyen bajo el término tiroiditis de Hashimoto: variante fibrosa, variante relacionada con IgG4, tiroiditis de Hashimoto juvenil, tiroiditis indolora (esporádica o posparto). El diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto se basa en la demostración de anticuerpos circulantes a antígenos tiroideos

^{**}Con cirugía de tiroides.



(TPO, Tg) y disminución de la ecogenicidad del ultrasonido de la glándula tiroidea.⁸ En este estudio, se solicitó ultrasonido del cuello, pero no fue concluyente en la tiroiditis de Hashimoto, los pacientes con enfermedad de Graves recibieron fármacos antitiroideos, cirugía o yodo radioactivo.

Debido a que la TPO y Tg tienen la misma sensibilidad e igual especificidad, no se midieron las concentraciones de Tg. Si los resultados de TPO hubieran sido negativos, entonces hubiéramos solicitado Tg. Aunque TPO y Tg pueden resultar positivos en la enfermedad de Graves, es mejor solicitar el anticuerpo contra el receptor de TSH. En los cinco casos de enfermedad de Graves precediendo la artritis reumatoide, el trastorno se había curado con cirugía y yodo radioactivo. Las anormalidades inmunológicas en artritis reumatoide pueden conducir a resultados positivos de anti-TPO y Tg. Se ha reportado que 30% de mujeres con artritis reumatoide tuvieron enfermedad tiroidea, principalmente hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto, mientras que solo se evidenció un caso de enfermedad de Graves. La frecuencia de anti-TPO y anti-Tg en la artritis reumatoide es variable, de 37 y 23%, respectivamente.9 Desconocemos la verdadera prevalencia en nuestro medio de anti-TPO y anti-Tg en artritis reumatoide.

CONCLUSIÓN

La existencia de una enfermedad autoinmunitaria debe indicar la posibilidad de otra afección autoinmunitaria.¹⁰ Por ahora, es difícil de determinar exactamente cómo las dos enfermedades están relacionadas, pero genes compartidos pueden jugar un papel en la susceptibilidad a autoinmunidad. Al menos cuatro autoanticuerpos, anti-TPO, factor reumatoide, anti-PCC y anti-receptor TSH, coexisten en un mismo paciente y participan en la patogénesis de estos padecimientos.

REFERENCIAS

- Aletha D, Neogi T, Silman AJ, Funovitis J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
- Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. J Autoimmun 2009; 32:231-239. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.007.
- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre); preliminary communication. Lancet 1956;2:820-821. DOI: 10.1016/s0140-6736(56)92249-8.
- Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. J Clin Invest 2001;108:1253-1259. doi: 10.1172/JCl14321.
- Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis.
 J Autoimmun Dis 2005;2:1. doi: 10.1186/1740-2557-2-1.
- Antonelly A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev 2015;14:174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- Frohlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. Frontiers Immunol 2017;8:1-14. doi: 10.3389/ fimmu.2017.00521.
- Caturegli P, De Remiges A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev 2014;13:391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Molina EA, Molina MJ. Desórdenes tiroideos autoinmunes en artritis reumatoidea. ¿Factores etiopatogénicos interrelacionados? Rev Arg Reumatol 2011;22:30-39.
- Latif S, Jamal A, Memon I, Yasmee S, Tressa V, Shaikh S, et al. Multiple autoimmune syndromes: Hashimoto's thyroiditis. coeliac disease and systemic lupus erythematosus (SLE). J Pak Med Ass 2010;60:863-865.



Potente efecto miorrelajante de origen natural, sin efecto sedante 1,2

con **Doble acción** **Miorrelajante**³ (Tiocolchicósido)



Antineurítica³ (Cobamamida)

En contracturas musculares agudas o crónicas 1

- Lumbalgias Dorsalgias Ciáticas
- Cervicalgias Algias cérvico-braquiales



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}





Pénfigo vulgar

Pemphigus vulgaris.

Vanessa González-Ruiz, Cecilia Fanny Cordero-Martínez, Judith Domínguez-Cherith, Silvia Méndez-Flores

Resumen

El pénfigo es una enfermedad autoinmunitaria y crónica de incidencia y prevalencia bajas; sin embargo, puede alcanzar mortalidad de incluso 75% sin tratamiento. Existen dos variedades principales: el pénfigo vulgar y el foliáceo, que en términos clínicos se distinguen por la aparición de ampollas en la piel, con afección de las mucosas en los pacientes con pénfigo vulgar. En esta revisión se detalla la epidemiología, causas, fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad, con insistencia en la importancia de los esteroides como piedra angular del tratamiento de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo; pénfigo foliáceo; pénfigo vulgar; esteroides.

Abstract

Pemphigus is an autoimmune and chronic disease with low incidence and prevalence. Nevertheless it could reach a 75% mortality rate without treatment. There are two principal types: vulgar pemphigus and foliaceus pemphigus, which are clinically characterized by skin blister appearance, with mucosal affection in patients with pemphigus vulgaris. This review details the epidemiology, etiology, physiopathology and treatment of this disease, remarking the steroid importance as the cornerstone in the management of these patients.

KEYWORDS: Pemphigus; Foliaceus pemphigus; Pemphigus vulgaris; Steroids.

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

Recibido: 26 de septiembre 2018 Aceptado: 9 de octubre 2018

Correspondencia

Silvia Méndez Flores silvia.mendezflores@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Ruiz V, Cordero-Martínez CF, Domínguez-Cherith J, Méndez-Flores S. Pénfigo vulgar. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):708-712. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2582

708 www.medicinainterna.org.mx



ANTECEDENTES

El pénfigo, término proveniente del griego pemphix que significa ampolla, es una enfermedad vesiculoampollosa, poco frecuente, con tendencia a la cronicidad, de carácter autoinmunitario, que afecta las mucosas y la piel. Existen dos tipos principales; el vulgar y el foliáceo.1 Otras clasificaciones de pénfigo incluyen el paraneoplásico, eritematoso, vegetante y el tipo IgA, el diagnóstico depende de la sospecha clínica y su confirmación mediante biopsia con la formación de vesículas intraepiteliales, acantólisis y la existencia de células de Tzanck.² Hoy día existen múltiples opciones de tratamiento con base en el tipo y grado, su tasa de mortalidad disminuyó considerablemente de 75 a 30%, secundario a la administración de esteroides en el decenio de 1950.3

Epidemiología

El pénfigo tiene incidencia de 2-10 casos por millón de habitantes y prevalencia de 0.1-0.7 por cada 100,000 habitantes. La población judía Ashkenazi, hindú y del Oriente Medio tiene el mayor número de casos de esta enfermedad, que no tiene predilección por algún sexo y tiene media de aparición a la edad de 40 a 60 años.

Causas

El pénfigo es un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias que afectan la piel y las mucosas asociadas con la existencia de autoanticuerpos, la mayor parte de tipo IgG, que tienen como blanco a las cadherinas presentes en los desmosomas (desmogleínas), lo que produce pérdida de la adherencia celular entre queratinocitos (acantólisis), que en términos clínicos se traduce como ampollas, bulas o ambas.⁶ El mecanismo mediante el que se lleva a cabo la formación de autoanticuerpos es complejo, resulta de la ruptura en la tolerancia inmuno-

lógica en sujetos predispuestos genéticamente que se exponen a un detonante, por ejemplo, fármacos como: tioles, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios no esteroides, aspirina, rifampicina, levodopa, fenobarbital, interferón, interleucina, propranolol y nifedipino.⁷

En cuanto al pénfigo paraneoplásico, se relaciona con más frecuencia con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman, timoma y otros tumores del tejido conectivo mixto.⁴

Fisiopatogenia

En el pénfigo vulgar existen autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 (Dsg1), localizada principalmente en capas superficiales de la epidermis, y la desmogleína 3 (Dsg 3), que tiene predilección por las capas basales.⁴ La formación de estos autoanticuerpos está ligada a la existencia de linfocitos CD4+ Th2 que secretan principalmente interleucina 4 (IL-4), que induce una respuesta inmunitaria humoral que promueve la diferenciación de linfocitos B a células secretoras de IgG4 presentes en pacientes con pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo.⁴

En el pénfigo vulgar con predominio de lesiones mucosas están presentes autoanticuerpos contra Dsg3; mientras que en el de afección mucocutánea se encuentran anticuerpos anti-Dsg1 y anti-Dsg3. En contraste, las ampollas flácidas encontradas únicamente en la piel de pacientes con pénfigo foliáceo están ocasionadas por la existencia de autoanticuerpos anti-Dsg1.8

En términos histológicos las ampollas del pénfigo vulgar se localizan a nivel suprabasal; mientras que las ampollas del pénfigo foliáceo se encuentran en capas más superficiales de la epidermis, a nivel de la espinosa o granulosa.⁸ Esto concuerda con la inmunofluorescencia directa, en la que

se encuentran anticuerpos IgG intercelulares en toda la epidermis en los casos de pénfigo vulgar y anticuerpos IgG intercelulares en capas superiores de la epidermis en pacientes con pénfigo foliáceo. 4

En microscopia electrónica se visualizan cambios ultraestructurales caracterizados por pérdida de desmosomas, disminución del tamaño y cambios estructurales de los mismos secundarios a la pérdida de desmogleínas. Se han descrito tres alteraciones en biopsias de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo: existencia de estructuras en doble membrana, desmosomas divididos con o sin fibras de colágeno adheridas y retracción de filamentos de queratina.⁸

Cuadro clínico

Debe sospecharse en todo paciente con ampollas o erosiones mucocutáneas, la mucosa oral es el primer sitio de afección en la mayoría de los casos reportados, a partir de ahí la enfermedad puede quedarse localizada o, bien, migrar a la piel. Las zonas más afectadas en el pénfigo vulgar y el foliáceo son el tórax, la cara, la piel cabelluda, la espalda y zonas de traumatismo. El pénfigo foliáceo nunca afecta las mucosas. A la exploración física se encuentra el signo de Nikolsky positivo, que consiste en la separación de la epidermis al realizar presión en la piel aparentemente sana, adyacente a una lesión.

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos incluyen toma de biopsia de mucosas o piel para su estudio histopatológico, así como pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta. Los hallazgos histológicos incluyen la existencia de ampollas intraepiteliales y acantólisis suprabasal; mientras que la inmunofluorescencia directa revela depósitos de IgG y en menor cuantía IgM y C3

en los espacios intercelulares. También pueden realizarse pruebas de ELISA en sangre para la búsqueda de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3.¹⁰ El método ELISA tiene mayor especificidad que la inmunofluorescencia.¹¹

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es inducir la remisión de la enfermedad y la epitelización completa, para después entrar al periodo de mantenimiento con la menor cantidad de fármacos posible, para disminuir efectos adversos.⁹

La piedra angular del tratamiento son los esteroides sistémicos, las guías Europeas de la Academia de Dermatología y Venereología recomiendan dosis iniciales de prednisona de 0.5-1.5 mg/kg/día y en caso de no haber control a las dos semanas deberá incrementarse a 2 mg/ kg/día.12 Está indicada también la administración de inmunomoduladores no esteroides, como azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato, dapsona, tetraciclina, sulfasalazina, clorambucilo y ciclosporina9 con el objetivo de disminuir el riesgo de efectos adversos por la administración prolongada de dosis altas de esteroides.13 En caso de necesitar dosis mayores a 100 mg/día de prednisona, se recomienda la administración de bolos de pulsos de metilprednisolona¹² como alternativa para evitar la administración prolongada de esteroides orales. Ésta es una terapia temporal efectiva para pacientes con pénfigo vulgar en los que se busca prevenir los efectos adversos secundarios a estos últimos. Sin embargo, se desconoce si este enfoque resulta en la reducción general de los efectos secundarios, previene las recaídas o la mortalidad o si aumenta la incidencia de las remisiones.14 El régimen de betametasona IV en combinación con prednisona oral ha mostrado menor tiempo de remisión y menores efectos adversos, comparado con la monoterapia con prednisona oral.12



El fin de la fase de consolidación se establece cuando el paciente muestra como mínimo la remisión de 80% de sus lesiones con al menos dos semanas sin la aparición de nuevas lesiones. ¹² La remisión completa se define como la ausencia de nuevas lesiones por lo menos dos meses mientras el paciente recibe terapia mínima, que consiste en 10 mg/día de prednisona o sus equivalentes. La recaída de la enfermedad se define como la aparición de tres nuevas lesiones por mes que no remitieron espontáneamente en el transcurso de una semana. ¹²

En los casos resistentes o en donde existan contraindicaciones para la administración de terapia convencional se requiere un tratamiento dirigido a la disminución de los autoanticuerpos. El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 presente en las células B que impide su maduración y la producción de autoanticuerpos, con tasa de, incluso, 86% de remisión completa después de tres meses de un solo ciclo.¹¹ Las dosis establecidas son de 375 mg/m² una vez por semana durante cuatro semanas o, bien, dos infusiones de 1000 mg separadas por dos semanas; con efectos adversos asociados con su aplicación, como dolor local, náusea, tos, escalofríos, angioedema y sepsis.¹⁰ La administración de esteroides en terapia combinada con rituximab es un tratamiento efectivo de inicio que permite prescribir dosis menores de esteroide; el costo del medicamento es la principal limitante para su administración.¹³

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) disminuye las concentraciones séricas de anticuerpos por un mecanismo poco conocido; sin embargo, ha demostrado ser útil a dosis altas como terapia ahorradora de esteroides;¹¹ sus efectos adversos son poco frecuentes e incluyen cefalea, meningitis aséptica y anafilaxia, con mayor riesgo de ocurrir en pacientes con deficiencia de IgA.⁹

Por último, la plasmaféresis se ha utilizado para eliminar rápidamente anticuerpos de la circulación en pacientes con pénfigo vulgar severo.⁷ La plasmaféresis es relativamente segura, con efectos adversos transitorios, como trombocitopenia, hipogammaglobulinemia, hipoproteinemia, anemia, leucopenia e hipocalcemia. Sin embargo, también debe considerarse el riesgo de infecciones relacionadas con la inmunosupresión y el riesgo de sobrecarga de volumen en pacientes con daño de la función cardiaca.¹²

La terapia tópica coadyuvante podría ser benéfica para el alivio de las lesiones, aunque aún no existen estudios que lo demuestren. Los pacientes con enfermedad leve o localizada únicamente a las mucosas pueden ser tratados con medidas tópicas.⁹

Pronóstico

Las tasas de remisión son de 38, 50 y 75% alcanzadas a 3, 5 y 10 años del diagnóstico, respectivamente. Con tratamiento adecuado las lesiones no dejan cicatriz; sin embargo, es esperada la hiperpigmentación residual posinflamatoria en los pacientes.

Se ha establecido que los pacientes diagnosticados con pénfigo con edad mayor a 65 años tienen mayores tasas de mortalidad sin importar el género. También se ha correlacionado mayor riesgo en pacientes con concentraciones de anticuerpos contra desmogleína 1 mayores a 100 U/mL al momento del diagnóstico, así como los que padecen comorbilidades, las más relacionadas son las enfermedades cardiovasculares, arritmias y enfermedad coronaria.¹⁵

La principal causa de muerte la constituyen las infecciones, en particular la neumonía y septicemia; otras causas incluyen enfermedades cardiovasculares y enfermedad péptica ulcerosa.³

El pénfigo era una enfermedad con tasa alta de mortalidad antes de la introducción de los corticoesteroides, que redujo la tasa de mortalidad de 75 a 10%; la única excepción es el pénfigo paraneoplásico, que tiene tasa de mortalidad de 50%, principalmente relacionada con la neoplasia de base y complicaciones pulmonares, como la neumonía y la bronquiolitis obliterante.⁴

CONCLUSIONES

A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, su desenlace puede ser fatal. El diagnóstico temprano resulta de la detección de lesiones orales y el diagnóstico temprano de la enfermedad es clave para disminuir la mortalidad.

REFERENCIAS

- Huang YH, Kuo CF, Chen YH, Yang YW. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. 2012 Jan;132(1):92-7. doi: 10.1038/jid.2011.249.
- Tamgadge S, Tamgadge A, Bhatt DM, Bhalerao S, Pereira T. Pemphigus vulgaris. Contemp Clin Dent 2011;2:134-7. doi: 10.4103/0976-237X.83074.
- Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. Acta Derm Venereol 2017 May 8;97(5):607-611. doi: 10.2340/00015555-2611.
- 4. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to treatment. R I Med J (2013). 2016 Dec 1;99(12):28-31.
- Sanders WJ. A brief review of pemphigus vulgaris. Biomedical Dermatology 2017;1:7.

- Hanna S, Kim M, Murrell DF. Validation studies of outcome measures in pemphigus. Int J Womens Dermatol 2016;2(4):128-139. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.10.003.
- Miletta N, Miller ME, Lam T, Chung KK, Hivnor C. The management of pemphigus vulgaris in a burn intensive care unit: a case report and treatment review. J Burn Care Res. 2014 Sep-Oct;35(5):e357-63. doi: 10.1097/ BCR.000000000000000049.
- Spindler V, Waschke J. Pemphigus-A disease of desmosome dysfunction caused by multiple mechanisms. Front Immunol 2018 Feb 1;9:136. doi: 10.3389/fimmu.2018.00136.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol 2017 Nov;177(5):1170-1201. doi: 10.1111/bjd.15930.
- Mimansa C, Nita C. Management of pemphigus vulgaris.
 Adv Ther 2016;33:910-958. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4.
- Hina H, Pooja K, Vijayta S. A comprehensive review on pemphigus vulgaris. Biomed J Sci & Tech Res 1(6)-2017. DOI:10.26717/BJSTR.2017.01.000552.
- Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015 Oct 21;8:521-7. doi: 10.2147/CCID.S75908.
- 13. Hertl M, Geller S. Initial management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, Up to date. April, 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-pemphigus-vulgaris-and-pemphigus-foliaceus.
- Shahidi-Dadras M, Karami A, Toosy P, Shafiyan A. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in pemphigus vulgaris. Arch Iranian Medicine 2007;10(1):1-6. DOI: 07101/AIM.003.
- Baican A, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. Orphanet J Rare Dis 2015;10:48. doi: 10.1186/ s13023-015-0263-4.

Dorixina-Flam

Clonixinato de lisina, Diclofenaco

Combinación en acción

- Potencia analgésica y antiinflamatoria por la asociación de sus componentes^{1,2}
- Elevada concentración que penetra eficazmente en el tejido inflamado^{3,4}
- Acción antiinflamatoria de larga duración^{3,5}
- Favorable perfil de tolerabilidad^{1,2,6,7}







Presentación9

Caja con 14 tabletas 250 mg/ 50 mg

Tomar una tableta cada 8 horas

Aviso Cofenris 163300202C6151 SSA 2016

Referencias

1. Prestoflam Estudio de eficacia clínica. 2. Perez U.J., Pozos G.A., et al. Eficacia analgésica de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco versus ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción del tercer molar mandibular impactado. Estudio piloto, Revista ADM 2013; 70 (3): 126-133. 3. Altman R, Bosch B, et al. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenae, Products Using Pharmaceutical Technology, Drugs (2015) 75:859-877. 4. Tood PA, Sorkin EM, Diclofenae Sódico. Una Reevaluación de sus Propiedades Farmacodinámicas y armacocineticas y de su Eficacia Terapéutica, Drugs: 244-285, 1988. 5. Fowler PD, Voltarol Diclofenaco Sodico, Clinics in Rheumatic Diseases 5(2):427-464, Ago 1979. 6. Sanchez M.A. Clonixinato de libia exidencia farmacológica. México D.F. 2013. 7. Tong J. Gan (2010) Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile, Current Medical Research and Opinion, 26:7, 1715-1731. 8. IPP Dorixina. 9. IPP Dorixina Flam.





Síndrome de Bernard-Soulier

Bernard-Soulier syndrome.

Mabel Dahiana Roldán-Tabares,¹ Laura Herrera-Almanza,¹ María Camila Thowinson-Hernández,¹ Lina María Martínez-Sánchez²

Resumen

El síndrome de Bernard-Soulier ocupa el séptimo lugar entre los trastornos de la coagulación más comunes y es una enfermedad poco frecuente de carácter genético, que se distingue por disfunción o ausencia del complejo plaquetario glicoproteína lb-IX-V, que es el principal receptor del factor de von Willebrand, importante en la adhesión plaquetaria al subendotelio. Su incidencia puede llegar a ser de más de un caso por millón porque a menudo es mal diagnosticado si el paciente no manifiesta los datos clínicos típicos o si no hay resultados de laboratorio concluyentes. Los pacientes manifiestan macrotrombocitopenia con recuentos de plaquetas variables, además de prolongación del tiempo de coagulación. A la fecha se han descrito más de 100 mutaciones relacionadas con los componentes del complejo plaquetario, la manifestación de la enfermedad puede llegar a ser muy heterogénea incluso en pacientes que tengan una mutación idéntica.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Bernard-Soulier; trastornos de las plaquetas sanguíneas; hemorragia.

Abstract

The Bernard-Soulier syndrome ranked seventh among the most common coagulation disorders; it is a rare genetic disease, characterized by dysfunction or absence of the glycoprotein lb-IX-V platelet complex, which is the main receptor of von Willebrand factor, important in platelet adhesion to the subendothelium. Its incidence can be more than 1 per 1 million because it is often misdiagnosed if the patient does not present with the typical clinic or if there are no conclusive laboratory results. The syndrome presents macrothrombocytopenia with variable platelet counts as well as prolongation of the coagulation time. To date, more than 100 mutations related to the components of the platelet complex have been described, the presentation of the disease can become very heterogeneous even in patients who have an identical mutation.

KEYWORDS: Bernard-Soulier syndrome; Blood platelet disorders; Hemorrhage.

Recibido: 23 de octubre 2018 Aceptado: 15 de enero 2019

Correspondencia

Mabel Dahiana Roldán Tabares mabel.roldan@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Thowinson-Hernández MC, Martínez-Sánchez LM. Sindrome de Bernard-Soulier. Med Int Méx. 2019 septiembreoctubre;35(5):713-720. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2657

www.medicinainterna.org.mx 713

¹Estudiante de Medicina.

² Bacterióloga, especialista en Hematología, Magister en Educación. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

ANTECEDENTES

El síndrome de Bernard-Soulier ocupa el séptimo lugar entre los trastornos de la coagulación más comunes; es una enfermedad poco frecuente de carácter autosómico recesivo, aunque tiene una variante que parece ser dominante.¹ En el síndrome de Bernard-Soulier existe disfunción o ausencia del complejo de glicoproteína (GP) lb-IX-V, que es el principal receptor del factor de von Willebrand, importante en la adhesión plaquetaria al subendotelio.²-⁴ El complejo de glicoproteína lb-IX-V está formado por cuatro péptidos: GPlbα, GPlbβ, GPIX y GPV, que provienen de genes diferentes que pueden sufrir mutaciones.⁵

Debido a la disfunción de ese receptor, este síndrome se distingue por la existencia de macroplaquetas, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, lo que genera sangrado manifestado desde hematomas con facilidad y hemorragias severas durante cirugías.^{2,4} En pacientes heterocigotos, el síndrome de Bernard-Soulier se asocia con macrotrombocitopenia con síntomas leves o sin síntomas y función plaquetaria normal.⁶

El síndrome de Bernard-Soulier se ha reportado casi exclusivamente en la descendencia de padres consanguíneos; en Europa, América del Norte y Japón la prevalencia se estima en menos de uno por 1,000,000.⁷⁻¹⁰ Afrasiabi y su grupo estimaron una prevalencia aproximada de 1:600,000 en población iraní.¹¹

La incidencia de este síndrome puede llegar a ser más de uno por 1,000,000 porque a menudo es mal diagnosticado si el paciente no manifiesta los datos clínicos típicos o si no hay resultados de laboratorio concluyentes.¹²

Fisiopatología

El síndrome de Bernard-Soulier como trastorno de la función plaquetaria se debe a defectos cuantitativos o cualitativos del complejo GPIb-IX-V, un receptor de plaquetas para el factor von Willebrand, importante para la adhesión de plaquetas al sitio de lesión vascular.¹³

Este síndrome es causado por mutaciones que impiden la formación del complejo a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi alterando la expresión del receptor en las plaquetas. 12 Cuando el receptor muta crea una serie de alteraciones que no permiten que el dominio N-terminal de $GPIb\alpha$ (que corresponde al sitio de unión para múltiples proteínas de adhesión, factores de la coagulación y receptores) se una al factor von Willebrand y se atrapen las plaquetas en el sitio de la lesión, afectando principalmente la hemostasia primaria, además de la capacidad de la trombina para activar las plaquetas. 14,15 En estos casos cuando se estimula con ristocetina in vitro se observa que hay bajo conteo de plaquetas, aglutinación alterada y plaquetas gigantes. 16

En contraste con estas variantes de pérdida de función, un subtipo especial de síndrome de Bernard-Soulier conocido como la variante de Bolzano se caracteriza porque el complejo GPIb-IX-V está presente en la superficie de las plaquetas en cantidades normales, pero el receptor no puede unirse al factor von Willebrand debido a la mutación de Ala 156 a Val en GPIbα.¹⁷

Manifestaciones clínicas y complicaciones

El síndrome de Bernard-Soulier se distingue por macrotrombocitopenia con recuentos de plaquetas que pueden variar de 20 a 140 x 10°, además de prolongación del tiempo de coagulación. La mayoría de los casos suelen ser descritos en la niñez, periodo en que la enfermedad se manifiesta con hemorragias gingivales, púrpuras y hematomas, los pacientes también pueden tener hematuria y hemorragias gastrointestinales, además de hemorragias difíciles de controlar



después de procedimientos quirúrgicos o invasivos.¹⁵

La anemia por deficiencia de hierro también puede ocurrir en pacientes con síndrome de Bernard-Soulier que experimentan este tipo de sangrados severos; sin embargo, es especialmente frecuente en mujeres con menorragia.¹⁷

El sangrado excesivo en la cirugía es una complicación en pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios, como el síndrome de Bernard-Soulier, pese a esto, Orsini y su grupo, a través de un estudio mundial multicéntrico, concluyeron que las terapias profilácticas antihemorrágicas se asocian con reducción en el sangrado quirúrgico en los pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios; de hecho, el sangrado excesivo se informó con más frecuencia en pacientes que no recibieron un tratamiento profiláctico que en los que lo recibieron,¹⁸ por lo que este tipo de complicaciones podrían reducirse con el tratamiento preoperatorio adecuado.

Aunque la gravedad del sangrado se relaciona con el defecto genético, éste es bastante variable en pacientes con las mismas mutaciones. ¹⁹ Otras diferencias genéticas y las condiciones adquiridas que afectan la hemostasia pueden influir en la severidad del sangrado de estos pacientes. ⁷ De manera que los portadores de un solo alelo mutante pueden ser asintomáticos o tener plaquetas ligeramente aumentadas de tamaño, la expresión del complejo GPIb-IX-V I y la respuesta a ristocetina ligeramente disminuida, e incluso con conteos de plaquetas normales. ¹⁶

Aspectos genéticos y genes implicados

Los genes GIPBA, GPIBB, GP9 y GP5 se localizan en los cromosomas 17p13.2, 22q11.21, 3q21 y 3q21.3, respectivamente.³ Es importante tener claro las diferentes mutaciones que estos genes puedan tener; con la finalidad de que en todo

el mundo se denominen de manera homogénea la Sociedad de Variaciones del Genoma creó normas para la nomenclatura de las mismas (**Figura 1**).²⁰

Algunas de las mutaciones homocigotas o heterocigotas relacionadas con sustituciones, deleciones, duplicaciones e inserciones en genes que codifican componentes del receptor plaquetario GPIb-IX-V se han identificado hasta la fecha, de las que 45 corresponden a variantes del gen GP1BA, 39 variantes de GP1BB y 28 variantes de GP9 (**Cuadro 1**).^{12,14}

El gen GP9 es el más comúnmente afectado en 44%, seguido de GP1BA en 28% y GPIBB en 28%;14 se han reportado casos de personas con alteraciones monoalélicas por mutaciones autosómicas dominantes; sin embargo, la mayoría de los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier tienen mutaciones bialélicas.16 Al ser genes que pueden tener tantas variaciones, es de suma importancia continuar realizando estudios para identificar cada una de ellas con la finalidad de desarrollar métodos diagnósticos más rápidos y económicos que permitan establecer el diagnóstico oportuno, especialmente durante el primer trimestre de la gestación y hacer la asociación con la manifestación de la enfermedad, porque puede llegar a ser muy heterogénea en cada uno de los pacientes, lo que conlleva a pensar en los mecanismos epigéneticos porque los factores ambientales también juegan un papel importante.3,21

Diagnóstico

El síndrome de Bernard-Soulier se diagnostica a menudo como trombocitopenia inmunitaria por la existencia de macrotrombocitopenia, desafortunadamente las pruebas de rutina no pueden diferenciar el síndrome de Bernard-Soulier de otros síndromes plaquetarios gigantes heredados y adquiridos, por lo que es necesario realizar

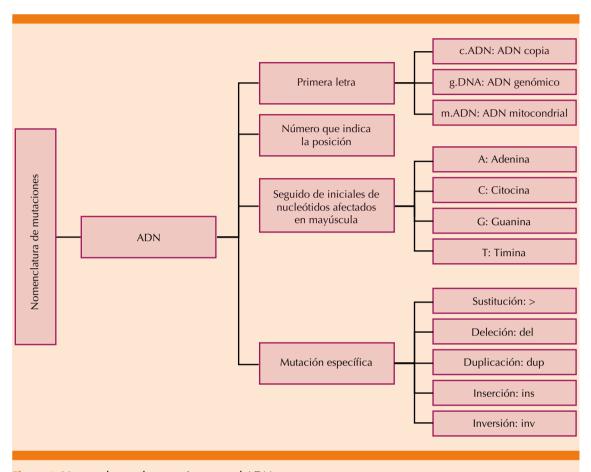


Figura 1. Nomenclatura de mutaciones en el ADN.

pruebas de agregación plaquetaria y el análisis de la glicoproteína de la superficie de las plaquetas para su diagnóstico. Además, el recuento automatizado de plaquetas con frecuencia subestima la cantidad real de plaquetas porque muchas son más grandes de lo normal; recuentos más precisos pueden obtenerse usando óptica (plaquetas óptica, PLT-O) o métodos de conteo manual, recientemente se ha implementado un nuevo método de recuento que utiliza etiquetado fluorescente incorporado y citometría de flujo para contar con mayor precisión las plaquetas (*Platelet-fluorescence*, PLT-F). 15

Jean Bernard y Jean Pierre Soulier describieron el primer paciente con este síndrome en 1948 y desde entonces se han utilizado varios métodos para su diagnóstico; entre los más usados estaba la digestión con enzimas de restricción de ADN amplificado por reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la identificación del gen mutado.²² Sin embargo, entre las herramientas que se utilizan en la actualidad de la mano con la historia clínica y los antecedentes familiares están la citometría de flujo y el Western blot.

La citometría de flujo mide las densidades específicas de los receptores de las plaquetas y resulta muy útil para el diagnóstico del síndrome de Bernard-Soulier porque se relaciona con la deficiencia de una glicoproteína en lugar de su función.⁷ Este método permite valorar



Cuadro 1. Lista de mutaciones de los genes GP1BA, GP1BB y $GP9^{14}$

Mutaciones del g	en GP1BA	
c.1A>C	c.434T>C	c.1077del
c.23_31del	c.438C>G	c.1077G>A
c103A>T	c.515C>T	c.1094_1101del
c.104del	c.555_590del	c.1257dup
c.106A>G	c.583_585del	c.1436dup
c.154dup	c.586C>T	c.1454dup
c.165_168del	c.667T>G	c.1457C>A
c.236dup	c.673T>A	c.1465del
c.241T>C	c.785T>G	c.1480del
c.266dup	c.882C>G	c.1592del
c.275del	c.932_933del	c.1600T>C
c.278dup	c.941dup	c.1601_1602del
c.339_340insGA	c.1012dup	c.1601_1602delinsTGG
c.376A>G	c.1039G>T	c.1620G>A
c.416T>C	c.1064dup	c.1759C>T
Mutaciones del g	en GP1BB	
g160C>G	c.238G>C	c.397G>C
c.47T>C	c.244C>T	c.410T>C
c.53_65del	c.265A>G	c.418_419dup
c.89G>A	c.266A>C	c.423C>A
c.96C>A	c.269C>G	c.439T>A
c.124_145del	c.281A>G	c.443G>A
c.127G>T	c.289C>T	c.448del
c.137G>A	c.290T>G	c.462G>C
c.138G>A	c.296C>G	c.466dup
c.143C>A	c.315del	c.470T>C
c.161C>T	c.338A>G	c.[470T>A;472_473del]
c.227A>G	c.361C>T	c.491dup
c.233T>G	c.392A>C	22q11.2 deletion
Mutaciones del g	en GP9	
c90G>T	c.182A>G	c.328C>T
c4_7del	c.188T>C	c.338G>A
c.20T>C	c.212T>C	c.404G>A
c.70T>C	c.212T>G	c.429G>A
c.72T>G	c.266G>A	c.437_474dup
c.110A>G	c.283T>G	c.442dup
c.119del	c.284A>G	c.450G>A
c.139C>T	c.285T>G	c.506T>C
c.149C>T	c.289C>T	
	c.305_313del	

Adaptado de la referencia 14.

los niveles de expresión de las proteínas de la superficie de las plaquetas en el síndrome de Bernard-Soulier porque se observa una unión normal con los anticuerpos anti-CD41 (GPIIb) y CD61 (GPIIIa), pero unión defectuosa con CD42a (GPIX), CD42b (GPIbα), CD42c (GPIbβ)

y CD42d (GPV), lo que sugiere la enfermedad.²³ Además, proporciona información del recuento de plaquetas y plaquetas reticuladas, aquellas formas más jóvenes que son de mayor tamaño que las plaquetas senescentes.^{7,11}

Asimismo, el inmunoblot como método adicional después de separar los componentes del complejo GPIb-IX-V con electroforesis en gel de SDS-PAGE puede detectar los fragmentos defectuosos; sin embargo, este método requiere una interpretación especializada.^{7,23}

Otras pruebas diagnósticas

La microscopia electrónica describe las anomalías ultraestructurales de las plaquetas y las pruebas como ELISA o radioinmunoanálisis pueden ser útiles para el análisis cualitativo y cuantitativo de proteínas plaquetarias específicas.⁷

A pesar de que las pruebas para evaluar la función plaquetaria llevan mucho tiempo, son costosas y complicadas, los resultados generalmente no son concluyentes en casi la mitad de los pacientes que se evalúan.⁷ El análisis genético demostrará la enfermedad molecular subyacente en estos pacientes, pero surgen dificultades debido a la gran cantidad de los genes de cada individuo.⁷ El desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación ha mejorado la velocidad y el costo del diagnóstico de enfermedades como el síndrome de Bernard-Soulier.⁷

La secuenciación de las regiones no codificantes y codificantes de los genes GPlb α , GPlb β y GPlX, como las pruebas bioquímicas para identificar el estado de los receptores y verificar la existencia de un defecto en la aglutinación mediado por el factor von Willebrand que no se corrige añadiendo plasma, también puede ser una prueba que confirme el diagnóstico. ¹⁹ Pruebas como el extendido de sangre periférica que permite ob-

servar anomalías morfológicas de las plaquetas pueden ser útiles para guiar el diagnóstico hacia el síndrome de Bernard-Soulier.

Pese a ser un trastorno plaquetario, las pruebas como las de coagulación de rutina son normales, pero el tiempo de sangría y la prueba de función plaquetaria por PFA-100 se prolongan, el consumo de protrombina y las pruebas de generación de trombina disminuyen debido a la unión defectuosa del factor XI y la trombina. Sin embargo, los resultados de los estudios de agregación plaquetaria son patognomónicos para el síndrome de Bernard-Soulier y muestran una respuesta de agregación plaquetaria normal con ADP, ácido araquidónico, colágeno y epinefrina y ausente con ristocetina.²⁴ Además, deben tenerse presente los recuentos de leucocitos y la morfología para el diagnóstico diferencial de otros síndromes plaquetarios gigantes.

Tratamiento

Los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier no requieren profilaxis de rutina, el tratamiento profiláctico se prescribe previo a procedimientos de alto riesgo y en respuesta a eventos hemorrágicos no quirúrgicos. Sin embargo, de rutina se realiza el seguimiento y la educación del paciente para garantizar la salud y el bienestar.¹⁵

La educación debe enfocarse en mantener una buena higiene dental, evitar los deportes de alto riesgo y el uso de presión en caso de ocurrir epistaxis, todos los afectados deben estar registrados en una entidad de salud especializada en trastornos hemorrágicos que puedan prestar atención las 24 horas.^{15,25}

La gestión integral de un equipo multidisciplinario que incluya enfermería especializada, fisioterapia y trabajo social también promueve la autogestión del paciente, la confianza, el autocontrol y el reconocimiento de los síntomas de sangrado anormales. Este equipo multidisciplinario puede abordar mejor los problemas psicosociales relacionados con su trastorno de la coagulación, como habilidades-entrenamiento vocacional, ansiedad-vergüenza por los síntomas de sangrado (especialmente sangrado menstrual abundante en mujeres jóvenes), seguridad en el trabajo-escuela, y actividades deportivas apropiadas, todas pueden afectar la calidad de vida y la salud general del paciente.²⁵

Las medidas hemostáticas conservadoras y locales con frecuencia son suficientes para el tratamiento de las hemorragias leves, incluyen el uso de presión local, empaque con gasas o espumas de gel, cauterización, suturas, aplicación de trombina tópica o sellador de fibrina locales.²⁵ La administración de antifibrinolíticos para retrasar la lisis del coágulo es efectiva especialmente en el sangrado de mucosas.²⁵

En caso de sangrado severo y profilaxis quirúrgica, las medidas conservadoras no son efectivas ni apropiadas, por lo que se requieren medidas más potentes, como agentes hemostáticos sistémicos solos o en combinación con medidas locales; particularmente se requieren antifibrinolíticos coadyuvantes, como el acetato de desmopresina (DDAVP), plaquetas y factor VII humano recombinante activado (rFVIIa). 18,25

El tratamiento con transfusión de plaquetas debe limitarse a episodios de hemorragia grave y para la cobertura de intervenciones quirúrgicas importantes; los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier tienen gran riesgo de aloinmunización.¹⁰

Existen múltiples alternativas terapéuticas para tratar los diferentes tipos de sangrado, gracias a las nuevas tecnologías los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier son aptos para recibir terapia génica.¹⁵



CONCLUSIÓN

El síndrome de Bernard-Soulier es de carácter autosómico recesivo con prevalencia de menos de un caso por 1,000,000 de habitantes. En el síndrome de Bernard-Soulier existe disfunción o ausencia del complejo de glicoproteína (GP) Ib-IX-V, que es el principal receptor del factor von Willebrand, importante en la adhesión plaquetaria al subendotelio que se caracteriza por la existencia de macroplaquetas, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, lo que genera sangrado manifestado desde hematomas con facilidad y hemorragias severas durante cirugías. Se han descrito hasta la fecha más de 100 mutaciones relacionadas con los componentes del complejo plaquetario GPIb-IX-V. La manifestación de la enfermedad puede ser muy heterogénea incluso en los pacientes que tengan una mutación idéntica, lo que revela la importancia de los factores ambientales. Para su diagnóstico contamos con herramientas, como amplificación de secuencias, citometría de flujo, Western blot y otras. Es vital en estos pacientes proporcionar educación y realizar un buen seguimiento. En caso de sangrado severo se requieren agentes hemostáticos sistémicos. La administración de plaquetas debe limitarse solo en casos de hemorragias graves por las posibles complicaciones que conlleva.

REFERENCIAS

- Rodger M, Silver RM. Coagulation Disorders in Pregnancy. In: Creasy and Resnik's. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:949-76.
- Nichols LW. Enfermedad de von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las plaquetas y de la función vascular. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25ª ed. España: Elsevier; 2017:1167-72.
- Sumitha E, Jayandharan GR, David S, Jacob RR, Sankari Devi G, Bargavi B, et al. Molecular basis of Bernard-Soulier syndrome in 27 patients from India. J Thromb Haemost 2011;9(8):1590-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04417.x.
- Bragadottir G, Birgisdottir ER, Gudmundsdottir BR, Hilmarsdottir B, Vidarsson B, Magnusson MK, et al. Clinical phenotype in heterozygote and biallelic Bernard-Soulier syndrome--a case control study. Am J Hematol 2015;90(2):149-55. doi: 10.1002/ajh.23891.

- Miller LJ, Koneti RA. Platelet disorders and von Willebrand disease. In: McPherson, Pincus. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. New York: Elsevier; 2017:812-33.
- Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S, et al. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. Blood 2001;97(5):1330-5. Doi: 10.1182/blood.v97.5.1330.
- Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:268-75. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.268.
- Ali S, Ghosh K, Shetty S. Molecular pathology of Bernard-Soulier syndrome in Indian patients. Platelets 2013;24(7):571-3. doi: 10.3109/09537104.2012.748186.
- Alsahafi IK, Al-Harbi I, Aldor SM, Albarakati BA, Alahmadi GB. A point mutation in Phe71Ser in glycoprotein IX as a genetic cause of Bernard-Soulier syndrome: case report. Clin Case Rep 2018;6(4):686-689. doi:10.1002/ccr3.1427.
- Mahfouz RA, Bolz HJ, Otrock ZK, Bergmann C, Muwakkit S. Novel mutation in the glycoprotein lbβ in a patient with Bernard-Soulier syndrome: possibility of distant parental consanguinity. Blood Coagul Fibrinolysis 2012;23(4):335-7. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835187e2.
- Afrasiabi A, Artoni A, Karimi M, Peyvandi F, Ashouri E, Mannucci PM. Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome in south Iran. Clin Lab Haematol 2005;27(5):324-7. Doi: 10.1111/j.1365-2257.2005.00725.x
- Boeckelmann D, Hengartner H, Greinacher A, Nowak-Göttl U, Sachs UJ, Peter K, et al. Patients with Bernard-Soulier syndrome and different severity of the bleeding phenotype. Blood Cells Mol Dis 2017;67:69-74. doi: 10.1016/j. bcmd.2017.01.010.
- Poon MC, d'Oiron R. Alloimmunization in congenital deficiencies of platelet surface glycoproteins: focus on Glanzmann's thrombasthenia and Bernard-Soulier's syndrome. Semin Thromb Hemost 2018;44(6):604-614. DOI: 10.1055/s-0038-1648233.
- Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, et al. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. Hum Mutat 2014;35(9):1033-45. doi: 10.1002/humu.22607.
- Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome in children and adults. Br J Haematol 2018;182(5):621-632. doi: 10.1111/bjh.15409.
- 16. Böckelmann D, Naz A, Siddiqi MYJ, Lerner E, Sandrock-Lang K, Shamsi TS, et al. Bernard-Soulier syndrome in Pakistan: Biochemical and molecular analyses leading to identification of a novel mutation in GP1BA. Haemophilia 2018;24(1):e18-e22. doi: 10.1111/hae.13365
- Diz-Kücükkaya R, Lopez JA. Inherited disorders of platelets: membrane glycoprotein disorders. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27(3):613-27. doi: 10.1016/j.hoc.2013.03.005.

- Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. Haematologica 2017;102(7):1192-1203. doi: 10.3324/haematol.2016.160754.
- 19. Andrews RK, Berdt MC. Bernard-Soulier syndrome: an update. Semin Thromb Hemost 2013;39(6):656-662.
- Ogino S, Gulley ML, den Dunnen JT, Wilson RB; Association for Molecular Pathology Training and Education Committee. Standard mutation nomenclature in molecular diagnostics: practical and educational challenges. J Mol Diagn 2007;9(1):1-6. Doi: 10.2353/jmoldx.2007.060081
- Kulkarni BP, Nair SB, Vijapurkar M, Mota L, Shanbhag S, Ali S, et al. Molecular pathology of rare bleeding disorders (RBDs) in India: a systematic review. PLoS One 2014 Oct 2;9(9):e108683. doi: 10.1371/journal.pone.0108683.

- López JA, Andrews RK, Kharghan VA, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. Blood 1998;91:4397-4418.
- Balduini CL, Pecci A, Noris P. Diagnosis and management of inherited thrombocytopenias. Semin Thromb Hemost 2013;39(2):161-171. doi: 10.1055/s-0032-1333540.
- Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. Br J Haematol 2011;155(1):30-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x.
- Lee A, Poon MC. Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management. Transfus Apher Sci 2018;57(4):494-501. doi: 10.1016/j. transci.2018.07.010.

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.



Reduce significativamente la intensidad del dolor neuropático causado por:

Neuropatía diabética periférica

Neuralgia postherpética

Radiculopatías

Fibromialgia

Dosis 75 a 300 mg

Viravir

VECES AL DÍA

ACORDE A RESPUESTA Y TOLERANCIA

NO. DE ENTRADA: 173300202C5643









Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación

Metabolic side effects of second-generation antipsychotics.

Lupitha Elizabeth Flores-Rojas, Leticia Arely González-Zúñiga Hernández²

Resumen

Los antipsicóticos se prescriben ampliamente para el tratamiento de un gran número de problemas neuropsiquiátricos. Los antipsicóticos se dividen en dos clases de acuerdo con su estructura química, los típicos o de primera generación y los atípicos o de segunda generación. Estos últimos tienen mayores beneficios que los primeros porque producen menos efectos secundarios extrapiramidales; sin embargo, diversos estudios efectuados en humanos y en animales han relacionado su administración con efectos secundarios metabólicos, como obesidad, aumento de peso, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Debido a estos efectos se han establecido guías clínicas para el control y la vigilancia de los pacientes con algún tratamiento con este tipo de fármacos. El objetivo de este artículo es revisar algunos efectos secundarios metabólicos producidos por los antipsicóticos de segunda generación, así como su posible mecanismo de acción y el seguimiento o control metabólico que los pacientes en tratamiento con estos fármacos deben llevar. La búsqueda de los artículos se realizaron en las bases de datos PubMed, EBSCOHOST, DynaMed e IntraMed.

PALABRAS CLAVE: Antipsicótico atípico; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; diabetes; hiperlipidemias.

Abstract

Antipsychotics are widely prescribed to treat a large number of neuropsychiatric problems. Antipsychotics are divided in two classes according to their chemical structure, typical or first generation and the atypical or second generation. The second-generation antipsychotics have greater benefits because they produce less extrapyramidal side effects; however, several studies in both humans and animals have related their administration to metabolic side effects, such as obesity, weight gain, diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome and insulin resistance. Because of the effects, clinical guidelines for the control and monitoring of patients with a treatment with these drugs have been established. The aim of this paper is to review some metabolic side effects produced by the second-generation antipsychotics and its possible mechanism of action, as well as the metabolic control or monitoring that patients treated with these drugs should have. The research of the articles was made in the databases: PubMed, EBSCOHOST, DynaMed and IntraMed.

KEYWORDS: Atypical antipsychotic; Metabolic syndrome; Obesity; Insulin resistance; Diabetes; Hyperlipidemia.

- ¹ Maestra en Nutrición Clínica. Docente de tiempo completo, Facultad de Nutrición.
- ² Pasante de la Licenciatura en Nutrición.

Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Recibido: 24 de octubre 2018 Aceptado: 8 de febrero 2019

Correspondencia

Lupitha Elizabeth Flores Rojas lupithaelizabeth.flores@upaep.mx

Este artículo debe citarse como

Flores-Rojas LE, González-Zúñiga Hernández LA. Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):721-731. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2658

www.medicinainterna.org.mx 721

ANTECEDENTES

Los fármacos antipsicóticos son conocidos como neurolépticos, antiesquizofrénicos o tranquilizantes mayores. Se prescriben por lo regular en el tratamiento de la esquizofrenia, en estado de agitación, en enfermedad bipolar, en trastorno obsesivo compulsivo, en síndrome de Tourette, entre otros.

De acuerdo con su estructura química se clasifican en antipsicóticos típicos o de primera generación y antipsicóticos atípicos o de segunda generación. El punto clave de los antipsicóticos típicos se centra en la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D₂,⁴ este bloqueo de receptores en el músculo estriado produce disfunción extrapiramidal,² mientras que los antipsicóticos atípicos tienen baja afinidad por los receptores D2 y alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT2A, lo que provoca menor tendencia a reacciones extrapiramidales.⁴

La prescrpción de antipsicóticos de segunda generación ha aumentado de manera significativa durante los últimos 15 años, por ejemplo, en Estados Unidos su administración para el tratamiento en pacientes esquizofrénicos es de alrededor de 90% del total de ventas del mercado.⁵

Antipsicóticos típicos o de primera generación

Los antipsicóticos de primera generación, también llamados convencionales o típicos, son eficaces en cuanto al tratamiento de los síntomas positivos de la psicosis, como: delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento. Sin embargo, son menos eficaces en el tratamientos de los síntomas negativos, como: apatía, embotamiento emocional o anhedonia.⁶ Además, producen importantes efectos secundarios extrapiramidales, que incluyen reacciones distónicas, parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía.⁷

Los antipsicóticos de primera generación tienen gran afinidad por los receptores antagonistas de la dopamina D₂, son más efectivos contrarrestando los problemas psicóticos; sin embargo, muestran valores elevados de trastornos neurológicos.⁵ Principalmente su eficacia ocurre cuando se ocupan al menos 60% de estos receptores. Sin embargo, cuando superan 80% hay mayor riesgo de síntomas extrapiramidales.⁸

Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

El desarrollo de los antipsicóticos de segunda generación atípicos proviene de la necesidad de causar menos efectos secundarios.⁸ Los antipsicóticos de segunda generación tienen mayor eficacia debido a que antagonizan no sólo a los receptores de dopamina D2, sino también a los receptores de serotonina 2A (5-HT2A).^{9,10}

Los antipsicóticos de segunda generación tienen baja probabilidad de provocar efectos secundarios extrapiramidales, pero se ha encontrado que pueden causar un conjunto de efectos adversos. 9,11,12 Existe evidencia de los efectos secundarios que pueden producir, sobre todo metabólicos. Aumentan el peso de manera significativa, la resistencia a la insulina, pueden causar hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, relacionado con un perfil lipídico aterogénico (aumento del colesterol LDL y de las concentraciones de triglicéridos y disminución del colesterol HDL). 13-16

Efectos secundarios

En un estudio con pacientes que iniciaron terapia con antipsicóticos de segunda generación, se encontraron concentraciones elevadas de glucosa y de lípidos después de haber iniciado el tratamiento. Estos hallazgos asociaron los cambios metabólicos con la administración de antipsicóticos de segunda generación. Los antipsicóticos relacionados con este hallazgo fueron:



clorpromacina, clozapina, olanzapina, perfenazina, quetiapina, tioridazina y tiotixeno.^{7,15,16}

No todos los antipsicóticos atípicos causan los mismos efectos adversos, o no con la misma intensidad (**Cuadro 1**),⁷ por ejemplo, se ha relacionado y demostrado de forma particular que la olanzapina es uno de los antipsicóticos de segunda generación que produce mayores efectos secundarios metabólicos que incluyen la ganancia de peso, dislipidemias, diabetes, etc.^{7,8}

Obesidad-aumento de peso

La obesidad es uno de los problemas físicos más comunes entre las personas con enfermedad mental grave y persistente. Un estilo de vida poco saludable, así como los efectos de los antipsicóticos de segunda generación puede contribuir a la aparición de este problema.¹⁵ En un metanálisis se detectaron cambios de peso después de 10 semanas de tratamiento con una dosis estándar de antipsicóticos. La clozapina y olanzapina tuvieron las mayores ganancias de peso con 4.45 y 4.15 kg, respectivamente. La risperidona se asoció con aumento modesto de 2.10 kg y la ziprasidona tuvo un peso neutro con ganancia media de 0.04 kg.^{14,15}

El ensayo CATIE, ¹⁰ ensayo clínico del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, evaluó la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación, además, analizó los cambios de peso con diferentes antipsicóticos, observó que hubo aumento de peso superior a 7% desde el inicio hasta el último día de observación; con olanzapina se produjo entre 30% de los pacientes, con quetiapina 16%, con risperidona 14%, con perfenazina 12% y con ziprasidona 7%. 12,17

En el análisis retrospectivo de Schooler y su grupo, ¹⁸ efectuado en 2015, con duración de seis años con pacientes con esquizofrenia, la mayor ganancia de peso ajustada ocurrió entre la semana 15 (con risperidona) y 24 (con clozapina) del tratamiento con antipsicóticos. La olanzapina y la clozapina obtuvieron los máximos porcentajes de ganancia de peso ajustados. ¹⁹

Por lo general, no todos los antipsicóticos de segunda generación bloquean los mismos receptores, ni tampoco en igual medida, por lo que los fármacos que producen mayor aumento de peso son los que producen mayor antagonismo en los receptores (**Cuadro 2**).¹³ Además, en estudios a corto plazo se ha establecido un orden de clasificación del potencial de ganancia de peso entre los antipsicóticos atípicos: la clozapina, en primer lugar, seguida de olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, aripiprazol y ziprasidona.²⁰

Cuadro 1. Antipsicóticos de segunda generación y efectos secundarios metabólicos⁷

Antipsicóticos de segunda generación	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Deterioro del perfil de lípidos
Clozapina	***	*	*
Olanzapina	***	*	*
Risperidona	**	Resultado divergente	Resultado divergente
Quetiapina	**	Resultado divergente	Resultado divergente
Ziprasidona	*/_	-	-
Aripiprazol	*/-	-	-

^{* =} efecto elevado; - = efecto nulo. Tomado de la referencia 7.

Cuadro 2. Antipsicóticos atípicos o de segunda generación con riesgo de incremento de peso¹³

Clozapina***
Olanzapina***
Risperidona**
Quetiapina**
Ziprasidona*/Aripiprazol*/-

*/-: riesgo leve; **: riesgo moderado; ***: riesgo mayor.

Hoy día se sabe que la olanzapina en específico muestra alta afinidad a la serotonina (en particular 5-HT2A y 5 HT2C), a la histamina H1, a los receptores muscarínicos (M1-M4), a la dopamina (D2 y D1) y a los receptores α-1 adrenérgicos. Por tanto, el antagonismo o interacción con uno solo de estos receptores puede producir incremento de peso.²¹ Otra evidencia sugiere que la administración crónica de algunos antipsicóticos de segunda generación incrementa las concentraciones de leptina como producto de la obesidad, produciendo aumento de peso.¹³

El género puede ser un factor porque un estudio realizado por Essock y colaboradores²² en 2003 y otro realizado por Laboratorios Lilly mostraron diferencias entre géneros. Por ejemplo, en el segundo se les dio un tratamiento combinado con olanzapina y fluoxetina a mujeres con bajo índice de masa corporal, al aumentar la dosis de fluoxetina habían ganado peso. Esto sugiere que las mujeres corren un riesgo especial al recibir clozapina y olanzapina, tal vez especialmente cuando se combinan con otros psicotrópicos.^{23,24}

El exceso de peso aumenta el riesgo de hipertensión, de enfermedad cardiaca coronaria, de accidente cerebrovascular isquémico, de intolerancia a la glucosa, de diabetes mellitus, de dislipidemia, de problemas respiratorios, de artrosis, de problemas hepáticos y de ciertos tipos de cáncer.²⁰

Muchas clases de los receptores específicos de estos fármacos son responsables de su propensión a incrementar el peso.²¹ Se cree que el hambre y la saciedad pueden ser alteradas en personas que toman antipsicóticos de segunda generación, debido a las afinidades de unión de estos fármacos a la serotonina, la norepinefrina, la dopamina y los receptores de la histamina H1 en particular.⁷ Todos estos receptores se han implicado en el control de peso corporal.⁷ Es decir, existe incremento del apetito provocado por el bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 en los centros del hambre en el hipotálamo y por el bloqueo serotoninérgico 5-HT2C (**Figura 1**).^{13,21}

Por lo anterior, el control del peso corporal es esencial en pacientes con enfermedades mentales, sobre todo si reciben como tratamiento algún antipsicótico de segunda generación.

Resistencia a la insulina

El aumento de peso, específicamente la obesidad, se relaciona estrechamente con la resistencia a la insulina. ^{13,25} Ésta parece deberse a la producción de productos biológicos por el adipocito, como leptina, ácidos grasos libres, adiponectina, factor de necrosis tumoral y resistina, éstos modulan la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, de manera que el aumento en la producción de estas sustancias demanda el incremento en la secreción de esta hormona. ¹³

Sin embargo, diferentes estudios han demostrado cómo los antipsicóticos de segunda generación producen resistencia a la insulina independientemente del grado de obesidad. Por ejemplo, existe evidencia que sugiere que la olanzapina puede afectar la sensibilidad a la insulina, en ausencia de cambios en la adiposidad.^{25,26}

También se ha postulado que la supresión colinérgica influye en la secreción de insulina por una acción directa sobre el páncreas, gracias al antagonismo de los receptores muscarínicos M3 postsinápticos.²⁶ Los receptores M3 postsi-



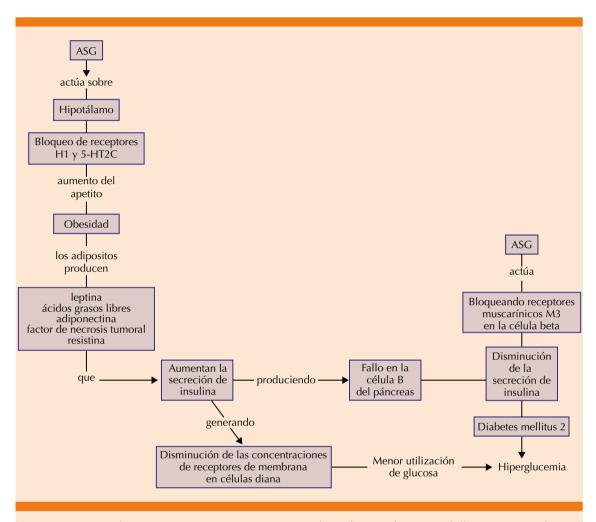


Figura 1. Diagrama de acontecimientos propuestos para explicar algunos efectos metabólicos (aumento de peso, resistencia a la insulina y diabetes mellitus) de los antipsicóticos de segunda generación.¹³

nápticos están localizados en las células beta, de esta manera, el bloqueo de estos receptores puede conducir a la disminución directa de la secreción de la insulina (**Figura 1**).¹³

Debido al papel del sistema nervioso autónomo en el control del metabolismo de la glucosa en el hígado, se cree que la interrupción de las vías de regulación simpática y parasimpática deteriora la regulación de la glucosa. ²⁶ La olanzapina y la clozpaina son potentes antagonistas muscarínicos no selectivos y, por tanto, podrían

actuar a través de esta vía.²⁷ Es probable que el sistema nervioso central juegue un papel importante en la aparición de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en los pacientes tratados con ciertos fármacos antipsicóticos atípicos.²⁶ Debido a que en un estudio con ratas se observó que la exposición aguda de olanzapina en el sistema nervioso central induce la activación de AMPK hipotalámico y resistencia a la insulina hepática, este estudio sugiere un sitio hipotalámico de acción para el descontrol metabólico.^{21,25}

El hipotálamo se ha implicado en la homeostasia de la glucosa, junto con hormonas circulantes y, en concreto, el núcleo arcuato.7 Un sitio probable de la acción de los efectos nocivos de la olanzapina en la homeostasia de la glucosa se encuentra en el arco arcuato, porque varios receptores para los que la olanzapina tiene afinidad se expresan en esta área hipotalámica.²⁵ El apoyo a la idea es mediante su administración periférica en ratones, porque se ha visto que es capaz de inducir la fosforilación de AMP hipotálamica activada por la proteína cinasa (AMPK), cuya activación se ha relacionado con incremento en la expresión de neuropéptido NPY/AgRP. Éstos se han implicado en el control de la homeostasia de la glucosa y, más específicamente, en la regulación de la sensibilidad hepática a la insulina.^{7,8} En un estudio con ratas se mostró que la infusión aguda de olanzpaina por vía intravenosa o intracerebroventricular induce resistencia a la insulina hepática, acompañada por la activación del AMPK hipotálamo y el aumento de expresión de NPY y AgRP.25

Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para poder explicar con exactitud los mecanismos moleculares que provocan estos efectos farmacológicos.

Diabetes

Los trastornos psiquiátricos pueden ser un factor de riesgo de diabetes, así como el consumo de antipsicóticos. De igual forma, es una de las enfermedades crónicas más demandantes y se relaciona con mayor frecuencia con varios trastornos psiquiátricos. ^{7,8} Los informes de casos y análisis retrospectivos sugieren que los antipsicóticos de segunda generación se asocian con aumento significativo en la concentración de glucosa en ayunas. Esta hiperglucemia puede provocar diabetes tipo 2, acidosis metabólica o cetosis. La mayoría de los casos nuevos de diabetes tipo 2 se producen en los primeros

seis meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.⁸

Estudios adicionales han encontrado que la prevalencia de la diabetes y la obesidad es dos a cuatro veces mayor en personas con esquizofrenia que en la población general, las estimaciones globales de prevalencia de diabetes entre los pacientes con esquizofrenia son de 16 a 25%.⁸ Los grandes estudios de cohortes retrospectivos han reportado aumento del riesgo de diabetes en pacientes tratados con clozapina u olanzapina en comparación con pacientes que no recibieron el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.^{7,11}

Los pacientes tratados con olanzapina y clozapina tienen concentraciones elevadas de insulina en ayunas y posprandiales, incluso después de ajustar el peso corporal.^{7,11} Jano y su grupo,²⁸ en 2008, encontraron *in vitro* que las concentraciones bajas de olanzapina y clozapina (ambos antagonistas muscarínicos) inhibieron la secreción colinérgica de insulina mediante el bloqueo del receptor muscarínico M3. La risperidona y la ziprasidona no tuvieron tales efectos. Estos hallazgos sugieren un papel añadido a la actividad anticolinérgica potente como un factor que contribuye a la aparición de diabetes.⁸

En el estudio de Crump y su grupo, efectuado en 2007, se encontró mayor riesgo de diagnóstico de diabetes posterior al diagnóstico de esquizofrenia en hombres y en mujeres. ¹⁹ En un metanálisis de la asociación de la incidencia de diabetes entre los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se observó que la clozapina y la olanzapina se asociaron con mayor riesgo, mientras que la risperidona y la quetiapina no se relacionaron con ningún riesgo.²⁹

En cuanto a la relación de la administración de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia y diabetes mellitus, Lambert y su grupo, en 2015, encontraron que los pacientes que iniciaron



tratamiento con antipsicóticos de segunda generación por primera vez y a los que se les recetó olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina tuvieron mayor riesgo de diabetes contra los que tomaron haloperidol.¹⁹

Por lo anterior, es necesario asegurar que los pacientes que reciben antipsicóticos de segunda generación sean examinados a tiempo para evitar el riesgo de diabetes, a pesar del grado de adiposidad.

Dislipidemias

Otra consecuencia relacionada con la administración de antipsicóticos de segunda generación es su efecto en los lípidos séricos. La evidencia sugiere que los cambios en los lípidos séricos son concordantes con los cambios en el peso corporal. La clozapina y la olanzapina, que producen la mayor ganancia de peso, se asocian con los mayores aumentos en el colesterol total, colesterol LDL y los triglicéridos y colesterol HDL disminuido. El aripiprazol y la ziprasidona, que se relacionan con la menor ganancia de peso, no parecen vincularse con empeoramiento de los lípidos séricos.⁷

Se han investigado los efectos de la quetiapina, la olanzapina, la risperidona y la clozapina en las concentraciones de leptina y triglicéridos, así como en el peso. A las seis semanas, la olanzapina y la clozapina produjeron marcado aumento en los triglicéridos séricos y en las concentraciones de leptina, los aumentos fueron modestos en los pacientes tratados con quetiapina y fueron mínimos en los que recibieron risperidona.^{11,14}

En otro estudio se encontró que la clozapina y la olanzapina se relacionaron con aumento en las concentraciones de colesterol y triglicéridos en la etapa final de un tratamiento de ocho semanas en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.¹¹ En el ensayo CATIE, la olanzapina se asoció

con mayores y significativos efectos adversos en los lípidos, mientras que la ziprasidona es el único antipsicótico relacionado con mejoría en estos cambios metabólicos.^{11,17}

En el ensayo CATIE los pacientes tratados con olanzapina mostraron mayores incrementos de colesterol total y de triglicéridos. La risperidona mostró disminución de los triglicéridos y de colesterol total. La quetiapina mostró triglicéridos y colesterol total normales y la ziprasidona demostró disminución de los triglicéridos y de colesterol total.^{8,29}

Hipertrigliceridemias

La mayor parte de los estudios de los efectos antipsicóticos en el perfil lipídico se han centrado en los valores de triglicéridos en ayunas, debido a su relación entre el síndrome metabólico y la sensibilidad a la insulina.¹⁷ En un análisis que exploró los cambios en los triglicéridos posprandiales en la fase 1 del ensayo CATIE se encontró mayor aumento en las concentraciones de triglicéridos posprandiales en los pacientes asignados a quetiapina y olanzapina, mientras que los pacientes con ziprasidona no mostraron cambios y en los sujetos expuestos a risperidona y perfenazina se observó disminución.¹⁷

Existe evidencia de que los antipsicóticos, como la clozapina y la olanzapina, elevan las concentraciones de triglicéridos, porque se ha observado aumento rápido de los triglicéridos al iniciar el tratamiento y descenso rápido al suspenderlo. Debido a la falta de una explicación fisiopatológica, se ha propuesto la existencia de un receptor X que no se ha identificado en el tejido adiposo, hígado, músculo esquelético y cerebro, que puede ser bloqueado por el antipsicótico de segunda generación. Esto podría explicar por qué estos fármacos elevan rápidamente las concentraciones de triglicéridos y su disminución tras la suspensión. Servicio de segunda generación de segunda generación y su disminución tras la suspensión.

Hay evidencia de los efectos perjudiciales de los antipsicóticos de segunda generación en la lipólisis. 30,31 El efecto que causan es a través de la reducción de la lipasa sensible a hormonas y por el aumento de la expresión del ácido graso sintasa, que favorece la lipogénesis y la hipertrofia del adipocito. 21 Asimismo, Yang y su grupo 32 identificaron la sobreexpresión de un factor de transcripción implicado en la regulación de la homeostasia de los lípidos (proteína de unión reguladora de esteroles [SREBP]-1), éste es un posible mecanismo de la olanzapina sobre la adipogénesis (sobre la ácido graso sintasa y la sobreexpresión de adiponectina) en preadipocitos. 21,33-35

Por lo anterior es primordial que todo paciente en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación se someta a control o seguimiento metabólico.

Control metabólico o seguimiento de pacientes

El seguimiento metabólico se ha reiterado varias veces en consensos y guías clínicas. La mayor parte de éstas afirman que el psiquiatra y otros médicos relacionados con los servicios de salud mental deben obtener datos bioquímicos del paciente y luego vigilarlos a lo largo del tratamiento.^{7,10,11}

Los parámetros que deben registrarse son:

- Antecedentes personales y familiares de diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión o enfermedades cardiovasculares.
- 2. Peso, altura, índice de masa corporal.
- 3. Circunferencia de la cintura.
- 4. Presión arterial.
- 5. Glucosa plasmática en ayunas.
- 6. Perfil lipídico (colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos).

El aumento del índice de masa corporal en un paciente con peso normal o con sobrepeso debe considerar alguna intervención, en la que puede incluirse asesoramiento nutricional (para el paciente o familiar o la persona a cargo de la alimentación), el inicio de un programa de ejercicio personal, la administración de medicamentos que promueven la pérdida de peso o cambio en la medicación a otro asociado con menor resigo metabólico o aumento de peso.^{7,11} La Asociación Americana de Diabetes sugiere que el aumento de peso mayor o igual a 5% puede requerir cambio a otro antipsicótico.⁷

El patrón de referencia de vigilancia lo han establecido varios autores y organizaciones. Por ejemplo, en la Conferencia para el Desarrollo del Consenso de los medicamentos antipsicóticos, la obesidad y la diabetes, la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica de la Asociación del Estudio de la Obesidad de Norteamérica elaboraron un protocolo de seguimiento que resume las acciones a seguir para el control metabólico de los pacientes que reciben antipsicóticos de segunda generación (**Cuadro 3**).^{7,8,15}

Las alteraciones en la ingesta y gasto de energía son contribuyentes al aumento del peso en la población psiquiátrica y debido a que estos procesos se ven alterados por el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación es importante la intervención nutricia en este tipo de pacientes,⁷ por lo que se ha recomendado reducir el consumo de grasas saturadas e incrementar el consumo de fibra y de actividad física.¹⁰

La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos exige que todos los fabricantes de antipsicóticos atípicos incluyan en las etiquetas de sus productos una advertencia de los riesgos de hiperglucemia y diabetes, para poder evitar



Cuadro 3. Protocolo de seguimiento de pacientes en tratamiento con antipsicóticos de seguinda generación⁷

	Primera vez	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anual	Cada 5 años
Antecedentes heredo-familiares y personales no patológicos	1					✓	
Peso/IMC	✓	✓	✓	1	✓		
Circunferencia de cintura	1					1	
Presión arterial	✓			1		1	
Glucosa en ayunas	✓			1		✓	
Perfil de lípidos en ayunas	/			1			✓

Tomado de la referencia 7.

o disminuir los efectos de los antipsicóticos de segunda generación.³⁶

Estas intervenciones son necesarias para asegurar la calidad de la atención de un paciente de salud mental, así como para evitar y disminuir los efectos metabólicos adversos que causan los antipsicóticos atípicos o de segunda generación.^{7,29}

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los antipsicóticos de segunda generación, además de disminuir los riesgos extrapiramidales, conducen a efectos secundarios metabólicos importantes, como síndrome metabólico, aumento de peso, resistencia a la insulina, diabetes y alteración en el perfil de lípidos; mismos que, a largo plazo y sin tratamiento o seguimiento oportuno, son factores de riesgo de algún tipo de enfermedad cardiovascular. Todos los riesgos metabólicos relacionados con los antipsicóticos de segunda generación deben tomarse en cuenta por los psiguiatras y los especialistas en enfermedades mentales para poder elegir algún tratamiento. De igual forma, deben revisar los antecedentes patológicos familiares y personales, así como los datos antropométricos y bioquímicos.

El tipo de intervención para pacientes con tratamiento con antipsicóticos de segunda generación debe ser interdisciplinario, que incluya la consulta con un nutriólogo, médico internista e incluso endocrinólogo, para asegurar que no exista algún factor de riesgo y, en caso de haberlo o de que ocurra algún efecto secundario, determinar el tratamiento y la orientación oportuna.

A pesar de los riesgos de salud implicados con los antipsicóticos de segunda generación, es importante tomar en cuenta que los pacientes con trastornos mentales pueden hacer malas elecciones alimenticias y, por tanto, llevar a cabo dietas deficientes además de tener una vida sedentaria. Estos factores son un área de investigación para los nutriólogos, pues podrían hacerse diversos estudios, por ejemplo, alguno que demuestre que llevar una intervención nutricia adecuada puede reducir los efectos de los antipsicóticos de segunda generación. De igual manera, el conocimiento de los mecanismos de acción de los antipsicóticos de segunda generación en los efectos secundarios metabólicos que ocasionan aún no son del todo conocidos y evidenciados, por tanto, también es un área de futura investigación.

Por último, la mayor parte de los estudios de estos efectos secundarios metabólicos se han realizado en países europeos y norteamericanos, por lo que sería interesante comparar sus resultados con estudios realizados en países latinoamericanos y, en específico, determinar los efectos metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación en población mexicana.

REFERENCIAS

- Rang H, Dale M, Ritta J, Mcare P. Farmacología. 5ª ed. España: Elsevier; 2004.
- Aristil Chér P. M. Manual de Farmacología Básica y Clínica.
 5ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.
- Salín Pascual R. Neurobioquímica y farmacología de los antipsicóticos atípicos. Rev Mex Neuroci 2005;6(6):500-507.
- Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: Armijo J, director. Farmacología Humana. 5ª ed. España: Elsevier; 2008:629-644.
- 5. Company Plomer M. El uso de antipsicóticos de segunda generación en pacientes con esquizofrenia en edad adulta. ¿Modifica la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en comparación con los antipsicóticos de primera generación? Universitat de les Iles Balears 2016;4-7.
- Vogel M, Leon F, Torres R y Crossley N. Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada. Rev Ciencias Médicas 2017;42(1):41-48. DOI: http://dx.doi.org/10.11565/ arsmed.v42i1.452.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study Of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care Feb 2004;27(2):596-601. https://doi.org/10.2337/ diacare.27.2.596.
- Llorente M and Urrutia V. Diabetes, Psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. Clinical Diabetes 2006;24(1):18-24. https://doi.org/10.2337/ diaclin.24.1.18.
- Marazziti D, Piccini A, Dell'Osso L y col. Tendencias actuales en el tratamiento con antipsicóticos. Intramed. Abr 2017;23(21):2204-2216.
- Jurgën Möller H. Los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación. ¿Dos mecanismos farmacológicos diferentes? RET Revista de Toxicomanías 2005;44:3-14.
- Alp Ü, Wolfgang G. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. World Psychiatry Jan 2008;7(1):58-62.
- 12. Citromea L, Vreeland B. Obesity and mental illness. Mod Trends Pharmacopsychiatry 2009;26:25-46.
- Cortes Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. Rev Asoc Esp Neuropsiq 2011;31(110):303-320. http://dx.doi.org/10.4321/S0211-57352011000200009.
- Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang Y, Zhao Y, Fonseca V, Winstead D. Predictors of metabolic monitoring among

- schizophrenia patients with a new episode of secondgeneration antipsychotic use in the Veterans Health Administration. BMC Psychiatry. 2009 Dec 18;9:80. doi: 10.1186/1471-244X-9-80.
- Morrato E, Newcomer J, Allen R and Valuck R. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of secod-generatios antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. J Clin Psychiatry Feb 2008;69(2):316-322.
- Nguyen D, Brakoulias V, Boyce P. An evaluation of monitoring practices in patients on second generation antipsychotics. Australas Psychiatry. Aug 2009;17(4):295-9. doi: 10.1080/10398560902842519.
- Meyer J, et al. Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE schizophrenia trial phase 1. Schizophr Res August 2008;103(1-3):104-109. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.023.
- Schooler NR, Marder SR, Chengappa KN, Petrides G, Ames D, Wirshing WC, et al. Clozapine and risperidone in moderalitely refractory schizophrenia: a 6 month randomized dpuble-blind comparison. J Clin Psych 2016;77(5):628-34.
- Oviedo G, Gómez C, Bohórquez A, García J y col. Evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia. Rev Colombiana de Psiquiatría 2015;44(4):220-229. DOI: 10.1016/j.rcp.2015.05.008
- Barnett M, VonMuenster S, Wehring H, Popish S, McDonald K, et al. Assessment of monitoring for glucose and lipid dysregulation in adult Medi-Cal patients newly started on antipsychotics. Ann Clin Psychiat Feb 2010;22(1):9-18.
- 21. Coccurello R, Caprioli A, Conti R, Ghirardi O, Borsini F, Carminati P, Moles A. Olanzapine (LY170053, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine), but not the novel atypical antipsychotic ST2472 (9-piperazin-1-ylpyrrolo[2,1-b][1,3]benzothiazepine), chronic administration induces weigh gain, hyperphagia, and metabolic dysregulation in mice. J Pharmacol Exp Ther June 2008;326(3):905-911. doi: 10.1124/jpet.108.137240.
- Essock SM, Covell NH, Jackson CT. Antipsychotic drugs and schizophrenia. N Engl J Med 2006;19;354(3):298-300.
- Seeman M. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. Schizophrenia Bulletin 2009;35(5):937-948. doi: 10.1093/schbul/sbn023.
- Dwyer D, Lu X-H and Bradley R. Cytotoxicity of conventional and atypical antipsychotic drugs in relation to glucose metabolism. Brain Res May 2003;971(1): 31-39. DOI: 10.1016/ s0006-8993(03)02351-5.
- Martins P, Haas M, Obici S. Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. Diabetes Oct 2010; 59:2418-2425. doi: 10.2337/db10-0449.
- 26. Houseknecht K, Robertson A, Zavadoski W, et al. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. Neuropsychopharmacology 2007;32:289-297. DOI: 10.1038/sj.npp.1301209.



- Meyer J, Stahl S. The metabolic syndrome and schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Jan 2009;119(1):4-14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01317.x.
- Jano E, Johnson M, Chen H, et al. Determinants of atypical antipsychotic user in community-dwelling, 1996-2004. Curr Med Res Opin 2008;24(3):709-16.
- Newcomer J. Metabolic syndrome and mental illness. Am J Manag Care Nov 2007;13(7):S170-S177.
- Morrato E, Newcomer J, Kamat S, Baser O, Harnett J, Mcuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. Diabetes Care June 2009;32(6):1037-1042. doi: 10.2337/dc08-1720.
- Stahl S, Mignon L, Meyer J. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? Acta Psychiatr Scand. Mar 2009;119(3):171-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01334.x.
- Yang LH, Chen TM, Yu ST, Chen YH. Olanzapina induces SREBP | related adipogenesis in 3T3-Li cells. Pharmacol Res 2007;56(3)202-8.

- Ader M, Kim S, Catalano K, Ionut V, Hucking K, Richey J, Kabir M, Bergman R. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. Diabetes. March 2005;54:862-871. DOI: 10.2337/ diabetes.54.3.862.
- 34. Obici S, Martins PJF. The role of brain in glucose metabolism. In: Principles of Diabetes Mellitus. Poretsky L, editor. Nueva York: Springer, 2010;89-104.
- Konner A, Janoschek R, Plum L, Jordan S, Rother E, Ma X, Xu C, Enriori P, Hampel B, Barsh G, Kahn C, Cowley M, Ashcroft F, Bruning JC. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. Cell Metab June 2007;5:438-449. DOI: 10.1016/j. cmet.2007.05.004.
- Morrato E, Druss B, Hartung D, Valuck R, Allen R, Campagna E, Newcomer J. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 2010;67(1):17-24. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.179.

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.



Kastandi que es duloxetina, es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina que incrementa en forma efectiva la neurotransmisión en el SNC.

Kastandi

está indicado en:

- 1 El tratamiento de la depresión.
- 2 El tratamiento de la ansiedad.
- 3 El tratamiento de estados de **dolor crónico** asociados con fibromialgia.

KASTAN-A01-15 NO. DE ENTRADA: 153300202C1043





Senosiain_®



Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE

Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients.

Pedro Alejandro Aguilar-Juárez,¹ Raúl Antonio Castillo-Lara,² Manuel Ceballos-Godina,³ Héctor Javier Colorado-Ochoa,⁴ Juan Pedro Espinosa-Zacarías,⁵ Francisco Gerardo Flores-Ramírez,⁶ Silvia García,ⁿ Lilia Giselle García-Huerta,ⁿ Margarita González-Cruz,ⁿ María de la Inmaculada Granados-Aguilar,ⁿ Carolina León-Jiménez,¹¹0 Leonardo Llamas-López,¹¹ Marco Antonio Martínez-Gurrola,¹² Lilia Núñez-Orozco,¹³ Sandra Quiñones-Aguilar,¹³ Sergio Sauri-Suárez,¹³ Elsa Solórzano-Gómez,¹⁴ Selene Berenice Vega-Gaxiola,¹⁵ Grupo de neurólogos del ISSSTE

La esclerosis múltiple es una de las principales enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, que repercute no solo en lo económico, sino también en lo social. El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) dispone de la mayor parte de los tratamientos que modifican la evolución de esta enfermedad y para optimizar su uso, un grupo de neurólogos de la institución se reunió para la realización de un documento sobre aspectos generales de diagnóstico y tratamiento denominado Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en pacientes del ISSSTE. El objetivo de este documento es dar recomendaciones de las diferentes alternativas terapéuticas contra la esclerosis múltiple.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple; niños; enfermedades desmielinizantes.

Abstract

Multiple sclerosis is one of the main demyelinating diseases of the central nervous system, which impacts not only economically but also socially. The Mexican Institute of Security and Social Services of State Workers (ISSSTE) has most of the disease modifying treatments for this disease and to optimize its use, a group of neurologists from the institution met to make a document on general aspects of diagnosis and treatment called: Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients. The objective of this consensus is to give recommendations on the different therapeutic alternatives against multiple sclerosis for adults and children.

KEYWORDS: Multiple sclerosis; Children; Demyelinating diseases.

- ¹ Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México. ² Neurología, Hospital General del ISSSTE, San Luis Potosí, México.
- ³ Neurología, Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa, ISSSTE Colima, México.
- Neurología, Hospital ISSSTE Veracruz,

 Ver., México.
- ⁵ Neurología pediátrica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.
- ⁶ Neurología, Hospital Regional ISSSTE, Monterrey, Nuevo Léon, México.
- Ooordinación de investigación Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
- 8 Neurología pediátrica, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE Zapopan, Jalisco, México.
- ⁹ Neurología, Hospital Central Norte PEMEX Azcapotzalco y Clínica de Especialidades Indianilla, ISSSTE, Ciudad de México. ¹⁰ Neurología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.
- ¹¹ Neurología-Medicina Interna, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.
- ¹² Neurología, Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE Durango, México.
 ¹³ Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
 ¹⁴ Neurología pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
- ¹⁵ Neurología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 19 de junio 2019 Aceptado: 2 de julio 2019

Correspondencia

Sandra Quiñones Aguilar quinonessa@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ y col. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):732-771.

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.3284



JUSTIFICACIÓN

La esclerosis múltiple es una de las principales enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, que repercute no solo en lo económico, sino también en lo social. Su causa aún no está clara del todo y los síntomas son muy variados, por lo que su diagnóstico exige el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y de imágenes de resonancia magnética. No hay curación para la enfermedad, pero sí tratamientos que modifican su evolución.1 El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) dispone de la mayor parte de ellos y para optimizar su uso, un grupo de neurólogos de la institución se reunió para la realización de un documento sobre aspectos generales de diagnóstico y tratamiento denominado: Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE.

OBJETIVO

El objetivo de este documento es recomendar los lineamientos generales para los médicos neurólogos que atienden pacientes con esclerosis múltiple en las unidades del ISSSTE que cuentan con atención neurológica, con el fin de optimizar los recursos de diagnóstico y tratamiento y repercutir favorablemente en la evolución de los derechohabientes del ISSSTE con esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se convocaron dos reuniones a las que asistieron neurólogos adscritos a los servicios de neurología de varios hospitales del ISSSTE, donde se expuso la situación actual de la esclerosis múltiple en esta institución, se designaron grupos de trabajo, que desarrollaron los temas que a continuación se exponen.

Además, se hizo una búsqueda de artículos de revisión de esclerosis múltiple y los diferentes aspectos de su tratamiento de los últimos diez años en los buscadores TRIPDATABASE y PUBMED, para el tratamiento modificador de enfermedad y para el tratamiento sintomático de sus principales manifestaciones.

ANTECEDENTES

Alrededor de dos millones de personas en todo el mundo tienen esclerosis múltiple y, de acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia promedio estimada de esclerosis múltiple en el mundo es de 33 casos por 100,000 habitantes; la mayor prevalencia se encuentra en América del Norte, de 140 casos por 100,000 y 108 en Europa, mientras que en la región subsahariana de África es de 2.1 y del este de Asia de 2.2.²

Factores de riesgo y ambientales de esclerosis múltiple

Existen factores asociados con la esclerosis múltiple, entre los que están: infección viral, existencia del alelo DRB1*15 que confiere un OR de esclerosis múltiple de 2.7,³ deficiencia de vitamina D, obesidad, detección de anticuerpos anti-EBNA1, mientras que la exposición a otros virus, como citomegalovirus o herpes virus simple no parecen tener relación clara. La conjunción de tres factores de riesgo, HLA-DRB1*15, exposición viral y concentraciones bajas de vitamina D se asocian con riesgo de esclerosis múltiple pediátrica.^{4,5}

Situación de la esclerosis múltiple en el ISSSTE

El ISSSTE cuenta con 14 hospitales regionales/ hospitales de alta especialidad que tienen servicio de neurología y que atienden a pacientes con esclerosis múltiple (**Figuras 1 y 2**).⁶

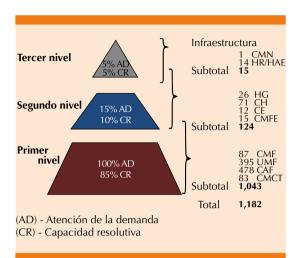


Figura 1. Modelo de atención del ISSSTE.

CMN: Centro Médico Nacional; HR/HAE: hospital regional/hospital de alta especialidad; HG: hospital general; CH: centro hospitalario; CE: clínica de especialidades; CMFE: clínica de medicina familiar con especialidades; CMF: clínica de medicina familiar; UMF: unidad de medicina familiar; CAF: consultorio de atención familiar: CMCT: consultorio médico en centro de trabajo.

Tomado del Catálogo único de Unidades Médicas del ISSSTE, diciembre, 2015. http://www.issste.gob.mx/images/downloads/todo-el-publico/umedicas/Catalogo_unico_unidades_medicas_dic_2016final.pdf.

La prevalencia de esclerosis múltiple en México varía entre los hospitales que la reporten, por ejemplo, Alter y Olivares publicaron en 1970 una prevalencia de 1.6 casos por 100,000 habitantes en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE de la Ciudad de México cuando no existía la resonancia magnética y se omitían diagnósticos; años después, Corona reportó 13 casos por 100,000 habitantes en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México,7 mientras que Velázquez reportó 12 casos por 100,000 habitantes en un Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social en Chihuahua, México, y De la Maza reportó 30 casos por 100,000 habitantes en Monterrey, México.

Hasta diciembre de 2018 se capturaron en el Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), un total de 1299 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple distribuidos en todo el país,⁸ lo que representa aproximadamente 20% de la consulta total de neurología (25% en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre), la mayoría de los pacientes del sexo femenino (**Cuadros 1 a 4**).

Diagnóstico

La esclerosis múltiple suele evolucionar en brotes (exacerbaciones y remisiones) que afectan diferentes regiones del sistema nervioso central, un brote es el episodio de déficit neurológico focal con duración de más de 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. En los brotes comúnmente se observan síndromes característicos, como neuritis óptica, manifestaciones sensoriales, motoras o ambas de mielitis transversa parcial y síndromes de tallo, como la oftalmoplejía internuclear.⁹

En pacientes con un primer episodio agudo o subagudo con síntomas clínicos neurológicos sugerentes de trastornos desmielinizantes inflamatorios, con imágenes de resonancia magnética (IRM) también sugerentes de lesiones desmielinizantes se trata de un síndrome clínico aislado (CIS por sus siglas en inglés). No es común que la esclerosis múltiple tenga evolución progresiva, pero lo es, incluso, en 10% de los casos.

El diagnóstico de sospecha de la esclerosis múltiple es esencialmente clínico, pero es necesario hacer exámenes de laboratorio, como el perfil inmunológico y el reumatológico, entre otros, para descartar diagnósticos diferenciales de padecimientos que puedan causar lesiones multifocales en la imagen de resonancia magnética.^{10,11}

Los criterios de McDonald apoyan fuertemente el diagnóstico y son universalmente aceptados, 10



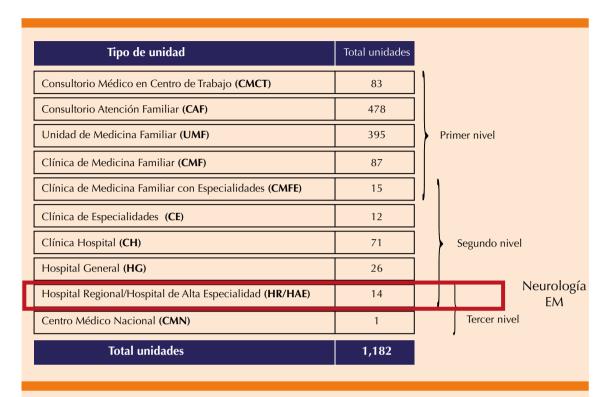


Figura 2. Número de hospitales regionales y de alta especialidad que tienen servicio de neurología. Datos tomados del Catálogo único de Unidades Médicas del ISSSTE, diciembre, 2015. http://www.issste.gob.mx/images/downloads/todo-el-publico/umedicas/Catalogo_unico_unidades_medicas_dic_2016final.pdf.

Cuadro 1. Tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple. Censo enero de 2019

Fármaco	Número de pacientes
Acetato de glatiramer	237
Interferón beta 1b 8 millones	226
Natalizumab	196
Fingolimod	192
Teriflunomida	162
Interferón beta 1 a 22 μg	155
Interferón beta 1 a 30 μg (6 millones) intramuscular	87
Interferón beta 1 a 44 µg (12 millones)	44
Total	1299

Datos tomados del Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), datos a diciembre de 2018.8

en ellos se insiste en que las manifestaciones clínicas y de imagen tengan diseminación en tiempo y en espacio;¹² estos criterios fueron revisados en 2017 y se incluyen en el **Cuadro 5**.¹³

Las lesiones de la esclerosis múltiple afectan la sustancia blanca periventricular predominantemente, pero también el cuerpo calloso, las fibras en U, los lóbulos temporales, el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Estas lesiones suelen ser redondeadas o de forma ovoide y con sentido perpendicular al sistema ventricular (MAGNIMS) y las lesiones de la médula espinal son habitualmente laterales o posteriores, no abarcan más de dos cuerpos vertebrales y debe haber diseminación en tiempo y en espacio. Se habla de diseminación en espacio cuando

Cuadro 2. Número de pacientes adultos con esclerosis múltiple en 2018*

Hospital	Ciudad	Núm. de neurólogos (adultos)	Núm. de pacientes consulta neurológica en un mes en promedio (adultos)	Núm. de pacientes con esclerosis múltiple que acuden a consulta por primera vez en un mes en promedio (adultos)	Total de pacientes adultos diagnosticados actualmente con esclerosis múltiple	Núm. de pacientes diagnosti- cados con esclerosis múltiple primaria	Núm. de pacientes diagnosti- cados con esclerosis múltiple remitente	Núm. de pacientes diagnosti- cados con esclerosis múltiple secundaria	Núm. de pacientes adultos diag- nosticados con esclerosis múltiple en tratamiento	Tratamientos modifica- dores de la enfermedad contra esclerosis múltiple con los que se cuenta ac- tualmente para adultos
Centro Médico Nacio- nal 20 de Noviembre	CDMX	9	650	ιV	275	-	220	55	275	IFN 1b de 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, RTX, AZA, MTZ, DMF
Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías	Zapopan	4	006	1 a 2 por mes	80	-	73		72	IFN de 6, 8 y 12 millones AG, TFM, NTZ, FTY, AZA, MTZ
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos	CDMX	4								
Hospital Regional	Monte- rrey	m	780	2	98	-	85	0	86	IFN β 1a 6mio SC e IM, IFNβ 1b 8 mio SC, AG, TFM, NTZ, FTY, MTZ
Hospital Regional	Veracruz	2	09	0.83	12	0	10	2	11	IFN de 8 y 12 millones, AG, FTY, NTZ, AZA, RTX
Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal	Durango	2	120	0.083	30	0	24	9	30	IFN de 8 y 12 millones: AG, FTY, NTZ, AZA, RTX
Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa	Colima	-	240	0.083	10	0	10	0	10	IFN β1a 6 mio IM, IFN β1a 6 mio SC, IFN β1b 8 mio SC, AG, NTZ, FTY, TFM
Hospital General	SLP	2	540	0.2	33	4	24	57	33	IFN 1a, IFN 1b, IFN 6 millones: AG, NTZ, FTY, TFM
Total		24	3290	8.20	526	7	446	89	517	
Porcentaje				0.25%	16.0%	1.3%	84.8%	12.9%	%86	

*Datos proporcionados por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).
IFN: interferón; AG: acetato de glatiramer; TFM: teriflunomida; NTZ: natalizumab; FTY: fingolimod; RTX: rituximab; AXA: azatioprina; MTZ: mitoxantrona; DMF: dimetilfumarato; SC: subcutáneo; IM: intramuscular; mio: millones.



Cuadro 3. Número de pacientes pediátricos con esclerosis múltiple en 2018*

entos rres de la d contra múltiple se cuen- nte para	i y 12 kG, TFM, TX, AZA, DMF	12 millo- M, NTZ, , MTZ	, y 12 ,G, TFM, ,TX, AZA,)MF						
Tratamientos modificadores de la enfermedad contra esclerosis múltiple con los que se cuen- ta actualmente para niños	IFN 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, RTX, AZA MTZ, DMF	IFN 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, AZA, MTZ	IFN 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, RTX, AZA, MTZ, DMF						
Núm. de pacientes pediátricos diagnósti- cados con esclerosis múltiple en tratamiento	16	9	2	0		0	0	24	100%
Núm. de pacientes diagnosti- cados con esclerosis múltiple secundaria progresiva	16	9	2	0		0	0	24	100.0%
Núm. de pacientes diagnosti- cados con esclerosis múltiple secundaria progresiva	m			2	9	0	2	16	67.5%
Núm. de pacientes diagnosti- cados con esclerosis múltiple primaria progre- siva	0	0	0	0		0	0	0	%0.0
Total de pacientes pediátri-cos diagnosticados actualmente con esclerosis múltiple	16	9	2	0		0	0	24	2.6%
Núm. de pa- cientes con esclerosis múltiple que acuden a consulta por primera vez en un mes en promedio (niños)	-	0.5	0.17	0	0	0	0	1.67	0.18%
Núm. de pacientes con- sulta neuroló- gica en un mes en promedio (niños)	200	250	350	20	El servicio de neuropediatría se subroga	50	40	910	
Neuro- pediatras	m	-	ю	0	0	0	0	7	
Cindad	СРМХ	Zapopan	СРМХ	Veracruz	Durango	Colima	SLP		
Hospital	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre	Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías	Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos	Hospital Regional	Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal	Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa	Hospital General	Total	%

* Datos proporcionados por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018). IFN: interferón; AG: acetato de glatiramer; TFM: teriflunomida; NTZ: natalizumab; FTY: fingolimod; RTX: rituximab; AZA: azatioprina; MTZ: mitoxantrona; DMF: dimetil-fumarato.

Cuadro 4. Herramientas diagnósticas y de seguimiento por hospital* (continúa en la siguiente página)

Necesidades no cubiertas	No hay área de rehabilitación neuropsicológica, terapia ocupacional, rehabilitación incompleta. No hay rehabilitación ni neuropsicólogos para niños. Bandas oligoclonales propias y no subrogadas. No hay determinación de CD19, JC	Rehabilitación, OCT, neurólogos	PEV y BOC propios no subrogados; neuropsicología y neurorrehabilita- ción
Otros	Sala de infusión y monitoreo		
Neuropsico- logía	Sí (6 médicos residentes de neuropsi- cología y 3 médicos de base)	Sí (2 neuropsicó- logos)	o Z
Herramien- tas para el seguimiento de los pacien- tes. ¿Datos clínicos, de gabinete, algún otro?	Estudios de laboratorio y gabinete, neuropsicolo- gía, rehabili- tación, OCT, LOKOMAT	Estudios de laboratorio y gabinete, así como neurop- sicología	Estudios de laboratorio y gabinete, RM, PEV
En promedio, scada cuánto tiempo dan seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple?	Cada mes a pacientes con NTZ, el resto cada 2.5 a 3 meses con cita abierta. Centro de referencia nacional	Cada mes o tres meses: cada mes a pacientes con natalizumab; cada 6 meses los que van de Colima, Zaca- tecas, Tepic, Aguascalientes, Morelia, San Luis Potosí	En promedio cada tres meses
¿Cuenta con resona- dor?	Sí, cuentan con dos re- sonadores	No, pero se subroga	.S.
Herramientas disponibles en el hospital para el diagnóstico de esclerosis múltiple	C, RM, PEV, BOC (se subrogan), OFT	C, RM, PEV, BOC, OFT	C, RM, PEV y BOC, los cuales se subrogan
Neuro-pedia- tras	m	-	က
Núm. de neuró- logos (adultos)	9	4	4
Ciudad	CDMX	Zapopan	CDMX
Hospital	Centro Mé- dico Nacio- nal 20 de Noviembre	Hospital Regional Dr. Valentín Gó- mez Farías	Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



Cuadro 4. Herramientas diagnósticas y de seguimiento por hospital* (continúa en la siguiente página)

Necesidades no cubiertas	Neuropsicología	Comunicación interinstitucional con farmacia, bandas oligoclonales, neuropsicología: volumetría por resonancia y coherencia óptica. Problemática en el surtido de fármacos. Si los medicamentos no se otorgan en el tiempo indicado, los riesgos de los pacientes son muy altos	PEV, BOC y RM propios no subrogados, no hay neurorehabilitación ni neuropsicología (se subrogan)
Otros	Sala de infusión especial	Las infusiones de medicamentos se realizan en urgencias	Las infusiones de medicamentos se realizan en urgencias
Neuropsico- logía	°Z	°Z	o Z
Herramientas para el seguimiento de los pacientes, ¿Datos clínicos, de gabinete, algún otro?	C, RM y gabinete	Estudios de laboratorio y gabinete, PEV, RM, LOKO- MAT	Estudios de laboratorio y gabinete. RM subrogada
En promedio, ¿cada cuánto tiempo dan seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple?	Cada 30 o 60 días	FTY y NTZ mensualmente, IFN y AG cada 3 meses	En promedio cada dos meses
¿Cuenta con resona- dor?	Sí	<u>, 22</u>	No, pero se subroga
Herramientas disponibles en el hospital para el diagnóstico de esclerosis múltiple	C, RM, PEV, BOC y OFT	C, RM, PEV	Todos se subrogan
Neuro-pedia- tras	0	0	0
Núm. de neuró- logos (adultos)	8	~	7
Ciudad	Monte- rrey	Veracruz	Durango
Hospital	Hospital Regional	Hospital Regional	Hospital General Dr. Santiago Ra- món y Cajal

Cuadro 4. Herramientas diagnósticas y de seguimiento por hospital* (continuación)

Necesidades no cubiertas	No hay neurorrehabilitación ni rehabilitación neuropsicológica; RM Falta de medicamentos en ocasiones, no llegan	BOC
Otros	Área es- pecial de infusiones	Área especial de infusiones. Neurorrehabilitación
Neuropsico- logía	Solo cuenta con psicólogo	8.
Herramien- tas para el seguimiento de los pacien- tes. ¿Datos clínicos, de gabinete, algún otro?	Estudios de laboratorio y gabinete, RM y BOC subro- gados	Estudios de laboratorio y gabinete, RM
En promedio, ¿cada cuánto tiempo dan seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple?	En promedio cada dos meses	Cada mes aproximada- mente
¿Cuenta con resona- dor?	No, pero se subroga	No, pero se subroga
Herramientas disponibles en el hospital para el diagnóstico de esclerosis múltiple	C, PEV, RM y BOC se subrogan	C, RM y PEV se subrogan
Neuro-pedia- tras	0	0
Núm. de neuró- logos (adultos)	-	2
Ciudad	Colima	SLP
Hospital	Clínica Hospi- tal Dr. Miguel Trejo Ochoa	Hospital General

* Datos proporcionados por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).
C: Clínica; RM: resonancia magnética; PEV: potenciales evocados visuales; IFN: interferón; AG: acetato de glatiramer; BOC: bandas oligoclonales; OFT: oftalmología; NTZ: natalizumab; FTY: fingolimod; TFM: teroflunomida; AZT: alentuzumab; OCZ: ocrelizumab; RTX: rituximab; CDB: cladribina; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; OCT: tomografía de coherencia óptica; LOKOMAT: ortesis de marcha robotizada; JC: virus JC.



Cuadro 5. Revisión de los criterios de McDonald 2017*,13

	Núm. de lesiones con evidencia clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques clínicos	Dos o más	¿Ninguno? RM*
Dos o más ataques clínicos	Una, antecedente claro de un ataque previo con una lesión en una localización anatómica distinta	¿Ninguno? RM*
Dos o más ataques clínicos	Una	DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del sistema nervioso central o por resonancia magnética
Un ataque clínico	Dos o más	DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR
Un ataque clínico	Una	DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del SNC o por IRM y DIT demostrada por un ataque clíni- co adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR

^{*} Este grupo recomienda complementar el diagnóstico realizando imagen de resonancia magnética.

DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; RM: resonancia magnética; BOC: bandas oligoclonales; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

Tomado de la referencia 13.

se encuentran dos o más lesiones (sintomáticas o asintomáticas) en al menos dos de cuatro localizaciones del sistema nervioso central: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal. Con una sola resonancia que muestre lesiones sin reforzamiento y otras que refuerzan al gadolinio puede diagnosticarse diseminación en tiempo (**Cuadro 6 y Figura 3**).¹⁴

Tratamiento. Generalidades

El tratamiento de la esclerosis múltiple es complejo, porque debe considerarse si el paciente se encuentra en una recaída y la modificación de la enfermedad. El tratamiento puede ser cuando el paciente tiene un brote, para modificar la enfermedad o, bien, sintomático, además, existe

Cuadro 6. Criterios de resonancia magnética para diagnóstico de esclerosis múltiple¹⁵

Subtipo de esclerosis múltiple	Diseminación en el espacio	Diseminación en tiempo
Recurrente-remitente	Una o más lesiones en dos o más localiza- ciones características* Se consideran todas las lesiones sintomáticas y asintomáticas incluidas las de los síndro- mes de tallo cerebral y médula espinal	Uno de los criterios siguientes: Nuevas imágenes T2, lesión(es) que captan gadoli- nio en la IRM de seguimiento (o ambas), indepen- dientemente del tiempo de la IRM basal. Lesiones que captan gadolinio con lesiones que no lo captan
Primaria progresiva	Dos de los siguientes criterios: Una o más lesiones T2 en cuando menos un área característica de esclerosis múltiple (excluyendo la médula espinal).* Dos o más lesiones T2 en la médula espinal Bandas oligoclonales IgG, índice IgG elevado en el líquido cefalorraquídeo (o ambos)	Un año de progresión de la enfermedad (determi- nada prospectiva o retrospectivamente)

^{*} Las áreas para lesiones características de esclerosis múltiple incluyen la fosa posterior, regiones corticales-yuxtacorticales, regiones periventriculares y médula espinal.

IRM: imágenes por resonancia magnética.

Modificado de la referencia 15.

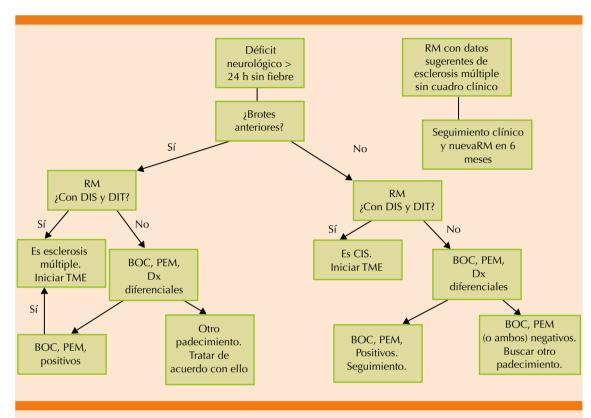


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la esclerosis múltiple sugerido por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018). RM: resonancia magnética; DIS: diseminación en espacio: DIT: diseminación en tiempo; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; CIS: síndrome clínico aislado; BOC: bandas oligoclonales; PEM: potenciales evocados motores.

la opción de prescribir tratamiento no farmacológico, como es la rehabilitación (**Figura 4**).

Tratamiento del brote: se recomienda la administración de metilprednisolona 1 g IV/día durante tres a cinco días de acuerdo con la severidad del brote. En caso de brotes muy severos puede requerirse plasmaféresis o inmunoglobulina.

El tratamiento modificador de la enfermedad inició en 1993 y actualmente hay tres generaciones de fármacos disponibles, cuya prescripción ha mejorado considerablemente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple. La evidencia ha mostrado la importancia del tratamiento temprano.

Tratamiento de los síntomas: la enfermedad puede causar una gran variedad de síntomas y de acuerdo con cada uno se decide el tratamiento.

Las recomendaciones generales son:

- Iniciar el tratamiento modificador de la enfermedad de manera inmediata:
 - Una vez corroborado el diagnóstico de esclerosis múltiple sin importar la edad del paciente.
 - Para individuos con CIS e IRM consistentes con esclerosis múltiple, en quienes se han excluido otras causas posibles.





Figura 4. Resumen del abordaje terapéutico de la esclerosis múltiple.

- Para individuos con esclerosis múltiple progresiva que continúan con recaídas, demuestran actividad inflamatoria o ambas situaciones.
- El tratamiento con un fármaco dado debe continuarse por tiempo indefinido a menos que ocurra alguna de las siguientes situaciones:
 - Respuesta subóptima.
 - Eventos adversos (EA) intolerables.
 - Apego inadecuado al régimen de tratamiento por eventos adversos.
 - Disponibilidad de una opción de tratamiento más apropiada.
- El acceso al tratamiento debe darse de manera individualizada, tomando en cuenta la edad, el género y el número de brotes. En los casos de esclerosis múltiple secundaria progresiva debe continuarse con el tratamiento establecido.

- La ausencia de brotes durante el tratamiento no es justificación para suspenderlo.
- El tratamiento no debe suspenderse porque pone en riesgo al paciente de recurrencia de actividad.

Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple

Los tratamientos modificadores de la enfermedad se incluyeron en el cuadro básico del ISSSTE a partir de 1998, el primer tratamiento fue el interferón beta 1a, posteriormente el interferón beta 1a intramuscular de 6 millones, el interferón beta 1b de 8 millones, el acetato de glatiramer, el natalizumab, el fingolimod, el interferón beta 1a de nueva reformulación y la teriflunomida en 2018 y se espera que para 2019 se incluyan alemtuzumab, ocrelizumab y cladribina (**Figura 5**).

En el **Cuadro** 7 se describen cuáles son los tratamientos disponibles en la actualidad,

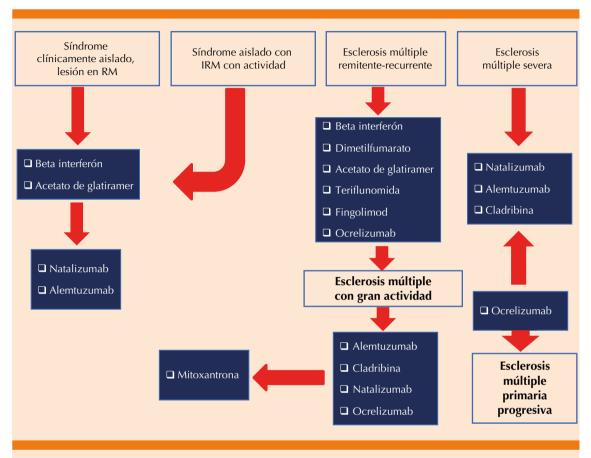


Figura 5. Terapias modificadoras de la enfermedad contra la esclerosis múltiple en el ISSSTE. Recomendaciones del grupo de neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).

aunque no todos están accesibles en México o en el ISSSTE, pero es conveniente conocerlos porque en un futuro pueden estarlo. Se plantea el mecanismo de acción de cada uno, así como sus eventos adversos y precauciones para su prescripción.

Descripción de los tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple

En los **Cuadros 8 a 15** se describe la información más relevante de natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab y cladribina, así como los estudios clínicos más relevantes de cada uno.

Manejo sintomático de la esclerosis múltiple

En la bibliografía se ha reportado que hasta 44.1% de los pacientes tienen varios síntomas iniciales, como las disestesias (47.4%), paresias (37.1%) y problemas visuales, como neuritis óptica (29%) y problemas de equilibrio a la marcha (24.6%); sin embargo, en las formas recurrentes remitentes se encuentran disestesias (48.4%), parestesias (35.8%) y neuritis óptica (30.7%) independientemente del curso de la enfermedad y para las formas primarias progresivas los síntomas predominantes son las paresias (64%), seguidas de problemas de equilibrio a la marcha (32.7%).66



Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Interferón beta 1-b (IFN β1-b) ¹⁶ 0.25 mg (8 millones) subcutáneo (SC) cada tercer día Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple secundaria progresiva	 Promueve el cambio (shift) de Th1-Th2 Reduce el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) Restaura las células Treguladoras Inhibe la presentación de antígeno Refuerza la apoptosis de las células T autorreactivas 	 Síntomas de resfriado Reacciones en el sitio de inyección Aumenta las transamina- sas hepáticas Disminuye los leucocitos 	 Daño hepático Anafilaxia y otras reacciones alérgicas Depresión y suicidio Enfermedades cardiacas crónicas Necrosis en el sitio de inyección Disminución de leucocitos Síntomas de resfriado Crisis epilépticas Microangiopatía trombótica
Interferón beta 1a (IFNβ1a) ^{17,18} 22 µg (6 millones) y 44 µg (12 millones) SC 3 veces por semana Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple	 Promueve el cambio (shift) de Th1-Th2 Reduce el paso a través de la BHE Restaura las células T-reguladoras Inhibe la presentación de antígeno Refuerza la apoptosis de las células T autorreactivas 	 Síntomas de resfriado Reacciones en el sitio de inyección Dolor abdominal Depresión Aumenta las transaminasas hepáticas Anormalidades hematológicas 	 Depresión y suicidio Daño hepático Anafilaxia y otras reacciones alérgicas Enfermedades cardiacas crónicas Reacciones en el sito de inyección incluyendo necrosis Disminución de la cuenta de células sanguíneas periféricas Crisis epilépticas Microangiopatía trombótica
Interferón beta 1a (IFNβ1a) ¹⁹ 6 millones 30 μg intramuscular (IM) cada semana Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple	 Promueve el cambio (shift) de Th1-Th2 Reduce el paso a través de la BHE Restaura las células T-reguladoras Inhibe la presentación de antígeno Refuerza la apoptosis de las células T autorreactivas 	 Síntomas de resfriado Depresión Aumento de las transaminasas hepáticas 	 Depresión, suicidio, psicosis Daño hepático Anafilaxia y otras reacciones alérgicas Enfermedades cardiacas crónicas Disminución de las células sanguíneas periféricas Crisis epilépticas Otros trastornos autoinmunitarios Microangiopatía trombótica
Acetato de glatiramer (AG) ²⁰ 20 mg SC diario o 40 mg SC cada tercer día Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple	 Promueve la diferenciación hacia TH2 y células T reguladoras conduciendo a una inmunosupresión sostenida en el sistema nervioso central Incrementa la liberación de factores neurotróficos a partir de las células inmunitarias Deleción de las células T reactivas a mielina 	 Reacciones en el sitio de inyección Lipoatrofia Vasodilatación, exantema y disnea Dolor precordial 	 Reacción posinyección inmediata (rubicundez, dolor precordial, palpitaciones, ansiedad, disnea, constricción de la garganta o urticaria) Lipoatrofia y necrosis de la piel Efectos potenciales en la respuesta inmunitaria
Natalizumab (NTZ) ^{21*} /**/*** 300 mg intravenoso (IV) cada 28 días Indicación: esclerosis múltiple recurrente-remitente altamente activa	Bloquea la alfa4-integrina en los linfocitos, reducien- do el paso de los linfocitos al sistema nervioso central	 Cefalea, fatiga Infección de las vías urinarias y de las vías respiratorias inferiores Artralgias Urticaria Gastroenteritis, diarrea Vaginitis Depresión 	 Premedicación Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) Hepatotoxicidad Encefalitis herpética y meningitis por herpes simple y varicela zoster Reacción de hipersensibilidad Inmunosupresión/infecciones **Distribución a través del programa TOUCH por el riesgo de LMP

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Fingolimod (FTY) ²² 0.5 mg vía oral (VO) diario Indicado en las formas remitente-recurrente de esclerosis múltiple. Administración pediátrica pendiente por COFEPRIS	Bloquea los receptores esfingosina-1-fosfato (S1P) de los linfocitos evitando su salida de los órganos linfáticos secundarios	 Bradicardia durante la primera dosis Cefalea, diarrea, dolor de espalda, tos, edema macular Influenza, bronquitis, neumonía Aumento de enzimas hepáticas Linfopenia 	 Bradiarritmias y bloqueo aurículo-ventricular (AV) con la primera dosis Monitoreo de infecciones durante el tratamiento y dos meses después de descontinuarlo LMP, edema macular, leucoencefalopatía posterior reversible Alteración de las pruebas respiratorias Daño hepático, aumento de la presión arterial, carcinoma de células basales Riesgo fetal (evitar embarazo dos meses después de descontinuarlo) Contraindicaciones: infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardiaca clase III o IV, o descompensada, Mobitz tipo II de segundo y tercer grados, bloqueo AV a menos que tenga marcapaso, QTc menor de 500 ms, tratamiento con antiarrítmicos Disminución de linfocitos dos meses después de suspenderlo
Teriflunomida (TF) ²³ tabletas 7 o 14 mg VO diario. Formas remitentes recurrentes de esclerosis múltiple	 Efecto citostático en los linfocitos T y B periféricos que se dividen rápidamente Inhibe de novo la síntesis de pirimidina Es un metabolito de la leflunomida administrada en artritis reumatoide 	 Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) Alopecia Diarrea, náusea Influenza Parestesias 	 Hepatotoxicidad, la colestiramina y el carbón activado aceleran su eliminación Riesgo de teratogenicidad Disminución de neutrófilos, linfocitos y plaquetas Riesgo de infección incluida tuberculosis (investigar antes del tratamiento) No administrar vacunas vivas Riesgo potencial de malignidad Neuropatía periférica (descontinuar el tratamiento) Insuficiencia renal aguda, tratamiento de hipercalemia, aumento de la depuración renal del ácido úrico Enfermedad pulmonar intersticial Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica (suspender el tratamiento) Aumento de la presión arterial Puede disminuir los leucocitos, biometría hemática reciente antes de iniciar el tratamiento Monitorear por infecciones, no iniciar si hay una infección, suspender tratamiento si hay una infección grave, no administrar inmunosupresores concomitantes



Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Dimetilfumarato ²⁴ (DMF) tabletas 120 mg cada 12 h (inicio) 240 mg VO dos veces al día Indicación: esclerosis múltiple recurrente	Promueve actividades antiinflamatorias y citopro- tectoras mediadas por la vía Nrf2	 Rubicundez Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náusea) Prurito, exantema, eritema 	 Anafilaxia y angioedema, rubicundez Linfopenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Frasco ámpula de 20 mg/10 mL	Interrumpe –inhibe la sínte- sis y reparación de ADN y ARN Inhibe la proliferación de células T, B y macrófagos; dificulta la presentación de antígeno, así como la secre- ción de interferón gamma, TNF alfa e interleucina 2 (citocinas)	 escleróticas y orina Náusea, vómito Alopecia, trastornos menstruales, amenorrea, infertilidad 	 Daño tisular severo local en caso de extravasación Cardiotoxicidad (12%) Leucemia mielocítica aguda (0.8%), mielosupresión Cardiotoxicidad y leucemia que requieren monitoreo a largo plazo
Alemtuzumab (ATZ) ²⁶ */**/*** 12 mg/día IV por 5 días Un año después 12 mg/ día por 3 días Indicación: esclerosis múltiple recurrente, en casos de falla a dos o más TME	o Se liga a CD52, un antígeno de superficie presente en los linfocitos T y B, en las células NK (natural killer), monocitos y macrófagos, lo que resulta en citólisis celular dependiente de anticuerpos, y lisis mediada por complemento	 Reacciones a la infusión en 90% de los pacientes: exantema, fiebre, cefalea, dolor muscular, recurrencia temporal de síntomas neurológicos previos Raramente anafilaxia y arritmia cardiaca Más de 10% y menos que con IFN beta 1ª: exantema, cefalea, fiebre, nasofaringitis, náusea, IVU, fatiga, insomnio, infección respiratoria, infección por herpes, urticaria, prurito, trastornos tiroideos, micosis, artralgia, dolor de extremidades y espalda, diarrea, sinusitis, dolor orofaríngeo, parestesia, mareo, dolor abdominal, rubicundez, vómito Depleción inmediata y significativa de linfocitos Recién aplicada la infusión puede haber infecciones por herpes simple y zoster. Se recomienda profilaxis con antivirales, durante al menos dos meses o hasta que la cuenta de CD4 supere 200 	 Reacciones a la infusión Autoinmunidad (trastornos tiroideos, trombocitopenia inmunitaria, nefropatías glomerulares, otras citopenias), infecciones No aplicar vacunas vivas después de la infusión Malignidad: tiroidea, melanoma, linfoproliferativo Neumonitis Distribución restringida bajo el programa REMS (Risk Evaluation Mitigation Strategy)

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Daclizumab */**/*** ²⁷ 150 mg al mes Indicado en esclerosis múltiple recurrente espe- cialmente tras falla a dos o más TME Restricción del fármaco por las agencias regulato- rias actuales 2017 ²⁸	Modulación de IL-2 mediada por la activación de linfocitos mediante el ligando a CD25, una subunidad del receptor de alta afinidad a IL-2 reduciendo la proliferación de linfocitos inflamatoria y expandiendo las células las células regulatorias NK CD56 bright	 Comparado con interferón beta 1a: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, exantema, influenza, dermatitis, dolor orofaríngeo, bronquitis, eczema, linfadenopatía, amigdalitis, acné. Comparado con placebo: infección respiratoria superior, depresión, exantema, faringitis, dermatitis aumento de ALT y aspartato aminotransferasa (AST), rinitis, anemia, fiebre 	 Daño hepático potencialmente mortal e impredecible, hepatitis autoinmunitaria Otros trastornos inmunológicos, como reacciones dérmicas, linfadenopatía y hepatitis no infecciosa Reacciones de hipersensibilidad Aumento del riesgo de infecciones Depresión y suicidio
Ocrelizumab (OCZ) ²⁹ */**/*** 300 mg/día 1er día: Inducción 300 mg IV 2º día: 300 mg IV Posteriormente 600 mg/ IV cada 6 meses Indicaciones EMRR altamente activa y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)	 Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20+ Depleta linfocitos B CD20+ mediado por: citotoxicidad dependiente de anticuerpos Fagocitosis celular depen- diente de anticuerpos Citotoxicidad dependiente de complemento Apoptosis celular directa 	 Malestar faríngeo 	 Premedicación* Reacción de hipersensibilidad inmunosupresión/infecciones Serología virus hepatitis B (HBV) Riesgo en caso de vacunación con virus vivos atenuados En pacientes con administración previa de natalizumab (NTZ), fingolimod (FTY) y virus JC positivo (JCV+) deberá vigilarse riesgo de LMP
Rituximab (RTX) ³⁰ */**/*** 500 mg-1 g IV cada 6-12 meses. Indicaciones EMRR altamente activa – EMSP, EMPP y neuromielitis óptica (NMO) Indicaciones no aprobadas	 Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 localizado en los linfocitos pre-B y B maduros Depleta linfocitos B – CD20+ 	Reacciones asociadas con infusión, infección, neoplasia.	 Reportes de seronegatividad después de JCV positivo No hay casos reportados de LMP hasta la fecha



Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continuación)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Cladribina (CDB) ³¹ Tabletas 10 mg EMRR altamente activa **/***	 Depletor selectivo de linfocitos T y B Inhibidor de la adenosindeaminasa, análogo de las purinas La fosforilación de la cladribina a su forma trifosfato activa, la 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP) El principal mecanismo de acción: inductor de la apoptosis del Cd-ATP: ejerce acciones directas e indirectas sobre la síntesis de ADN y la función mitocondrial. En las células en proceso de división, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de ADN a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa y compite con la desoxiadenosina trifosfato por la incorporación al ADN mediante las ADN polimerasas 	Linfopenia, neutropenia Herpes zoster	 Riesgo de reactivación de tuberculosis (TB), neoplasias malignas, melanoma, carcinoma de páncreas y de ovario Tumores benignos como leiomioma uterino Contraindicado en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) y en pacientes con hepatitis B En pacientes con administración previa de NTZ, FTY y JCV positivo deberá vigilarse el riesgo de LMP
Ciclofosfamida ³² Indicación no aprobaba Pulsos mensuales de 250- 1500 mg/m²x12 meses, seguido por cursos bimen- suales por un año	 Inmunosupresor Alquilante con efecto en células T-B, 	 Alopecia Náusea, vómito Cistitis hemorrágica Amenorrea, gonadotoxicidad 	 Riesgo de reactivación de TB Neoplasias malignas

^{*} Se recomienda la premedicación con las siguientes terapias: natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab con algún esteroide como metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona; con algún analgésico como el paracetamol; con antihistamínicos como la loratadina o difenhidramina.

Síntomas en el curso de la enfermedad

Independientemente de la forma de la enfermedad, la fatiga es el síntoma más prevalente, ocurre en 58.1% de los pacientes, seguido de espasticidad (47.5%) y trastornos de los esfínteres (44%), ataxia y temblor (35.7%), dolor (34.2%), deterioro cognitivo (33%) y depresión (32.5%).

Cuadros 16 a 18

El estreñimiento y la incontinencia fecal se manifiestan en 50% de los pacientes con esclerosis múltiple y son los síntomas que más afectan después de la fatiga y la incoordinación, por lo que se recomienda hacer más hincapié porque en el ISSSTE se tienen pocas alternativas terapéuticas. Las **Figuras 6 a 8** muestran las causas del estreñimiento y de la incontinencia fecal y la importancia de la individualización del tratamiento.

^{**} Existe un grupo de pacientes que muestran comportamiento agresivo con deterioro rápido, con rápida acumulación de discapacidad motora y cognitiva a pesar de recibir algún tratamiento modificador de la enfermedad. Distintos autores han propuesto a este subgrupo como esclerosis múltiple altamente activa.

^{***} Terapias pulsadas: terapias aplicadas en pulsos y que ocasionan una fase de depleción inmunitaria selectiva o no selectiva y una fase de reconstitución, es decir, recuperación inmunitaria, entre los fármacos de aplicación pulsada se incluyen el alemtuzumab, el ocrelizumab y la cladribina.

Cuadro 8. Natalizumab

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institu- cional	Clase	Mecanismo de acción
Natalizumab (NTZ)	Tysabri®	Junio 2006 y enero 2008	Junio 2006	Mayo 2011	10000525700	Anticuerpo monoclonal humanizado	Bloqueador de integrinas alfa 4 beta 1 y alfa 4 beta 7

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Adminis- tración	Contraindi- caciones	Eventos adversos
SENTINEL ³³ 2003	NTZ vs NTZ/interferón vs placebo	1171	Fase III	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Leucoencefalo- patía multifocal progresiva
AFFIRM ³⁴ 2006	NTZ vs placebo	942	Fase III	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Inmunosupresión
GLANCE ³⁵ 2014	NTZ + AG <i>vs</i> placebo + AG	110	Fase II	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Reacción a la in- fusión. Cefalea, brote, nasofa- ríngeo, sinusitis, dolor lumbar
STRATA ³⁶ 2014	Estudio de seguridad de NTZ	1094	Fase III	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Leucoencefalo- patía multifocal progresiva
TOP ³⁷ 2014	Programa de observa- ción de NTZ	Abierto 4821	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Infecciones, reacción de hipersensibili- dad, carcinomas, LMP, aborto, elevación de pruebas de fun- ción hepática
TYGRIS ³⁸ 2015	NTZ a largo plazo (cerrado en 2015)	4938 (76% completaron 5 años)	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Infecciones de las vías urinarias, neumonía, LMP, síndrome de reconstitución inmunitaria inflamatoria
TOUCH ^{38,39} 2016	NTZ y LMP	Abierto	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Aún sin informa- ción
STRATIFY 1 ⁴⁰ 2011	Estudio de prevalencia del virus JC en pacien- tes con natalizumab	Abierto	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	Prevalencia de JCV 50-60%
STRATIFY 2 ⁴¹	Estratificación de riesgo de LMP en pacientes con NTZ	Abierto	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	
STRATIFY JVC Dx ⁴²	Estratificación de riesgo de LMP en pacientes con NTZ		Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosu- presión	

NTZ: natalizumab; AG: acetato de glatiramer; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; JC: virus JC.



Cuadro 9. Alemtuzumab

Fármaco	Nombre comercial			Aprobación COFEPRIS	Clave institu- cional	Clase	Mecanismo de acción
Alemtuzumab	Lemtrada®	Noviembre 2014	Septiembre 2013	Enero 2014	Sin clave	monoclonal	Bloqueador de antíge- no CD 52 de timocitos en células NK (<i>natural</i> <i>killer</i>) y B

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindi- caciones	Eventos adversos
CAMM- SS223 ⁴³	Alemtuzumab vs interferón	334	Fase II	12 mg	Infusión IV	Aplicar por 5 días y repetir dosis similar por 3 días, 12 meses después	Precaución en niños	Inmunosupresión Trastornos auto- inmunitarios Relacionado con eventos infeccio- sos se recomien- da tratamiento con aciclovir previo y poste- rior a la primera aplicación
Care-MS1 ⁴⁴	Alemtuzumab vs placebo	386	Fase III	12 mg	Infusión IV	Alemtuzumab se administró una vez al día durante 5 días al inicio del estudio y una vez al día durante 3 días a los 12 meses		Reacciones asociadas con la infusión, infecciones leves a moderadas, infección por herpes (cutá- neo), eventos relacionados con la tiroides
Care-MS2 ⁴⁵	Alemtuzumab	435	Fase III	12 mg	Infusión IV	Alemtuzumab se administró una vez al día durante 5 días al inicio del estudio y una vez al día durante 3 días a los 12 meses		Reacciones asociadas con la infusión, infec- ciones, eventos relacionados con la tiroides

Esclerosis múltiple en niños. Definición, diagnóstico y tratamiento

La esclerosis múltiple pediátrica es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica que afecta múltiples regiones del sistema nervioso central, al igual que en otros grupos de edad. En términos generales, cerca de 2 a 10% de todos los pacientes con esclerosis múltiple inicia antes de los 18 años y solo 0.3% antes de los 10 años.⁵ A pesar de la baja incidencia,

cuando la enfermedad inicia en la infancia, se asocia con recaídas frecuentes y severas y con alta probabilidad de discapacidad significativa que ocurre dentro de las dos primeras décadas del inicio de la enfermedad.⁸⁵

Factores de riesgo y ambientales de la esclerosis múltiple pediátrica

Existen factores asociados con la esclerosis múltiple, entre los que destacan: infección viral,

Cuadro 10. Fingolimod

Fármaco	Nombre comercial		Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institu- cional	Clase	Mecanismo de acción
Fingolimod	Gylenia®	Septiembre	Mayo 2013	Marzo 2012	10000581500	Inmunosupresor	Antagonista funcional
_		2010				·	del receptor S1P de los
							linfocitos

Estudios clíni- cos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Adminis- tración	Contrain- dicaciones	Eventos adversos
FREEDOMS I ⁴⁶	Fingolimod <i>vs</i> placebo	854	Fase III	0.5 mg	Oral	Cada 24 horas	No en em- barazo	Bradiarritmia
FREEDOMS II ⁴⁷	Fingolimod <i>vs</i> placebo	728	Fase III	0.5 mg	Oral	Una vez al día	No en niños	Infecciones
TRANS- FORMS ^{48,49}	Fingolimod <i>vs</i> interferón	849	Fase III	0.5 mg/1.25 mg	Oral	Una vez al día	No en car- diopatías	Infecciones, cefalea, bradicardia, hipertensión, edema macu- lar, elevación enzimas hepáticas
ACROSS ⁵⁰	Estudio a largo plazo de fingolimod	175	Fase III		Oral		No apro- bado en niños	Alteraciones hepáticas, lin- fomas, LMP

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuadro 11. Teriflunomida

	Nombre comercial		Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS			Mecanismo de acción
Teriflunomida	Aubagio®	Septiembre 2012	Agosto 2013	Junio 2014	Sin clave	Inmunosupresor selectivo	Inhibidor de síntesis de piri- midinas (dihidro-orotato-
							deshidrogenasa)

Estudios clíni- cos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindi- caciones	Eventos adversos
TEMSO ⁵¹	Teriflunomida vs placebo	1088	Fase III	14 mg	Oral	Cada 24 horas	No en hepa- topatías	Pancitopenia
TOWER ^{52 53}	Teriflunomida vs placebo	1169	Fase II	7 mg/14 mg	Oral		No en infec- ciones	Insuficiencia hepática grave
TOPIC ⁵⁴	Teriflunomida vs interferón en dosis de 7 y 14 mg	618	Fase III	7 mg/14 mg	Oral		No en insuficiencia renal	LMP
TENERE ⁵⁵	Teriflunomida <i>vs</i> interferón	324	Fase III	7 mg/14 mg	Oral	Cada 24 horas	No en emba- razo	
TERACLES ⁵⁶	Teriflunomida vs interferón	534 (1455 planeados)	Fase III	7 mg/14 mg	Oral		No en niñas	
TERI-PRO ⁵⁷	En proceso	Abierto	Fase IV				Desconoci- do en niños	

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.



Cuadro 12. Dimetilfumarato

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA		Aprobación COFEPRIS	Clave institu- cional	Clase	Mecanismo de acción
Dimetilfumarato	Tecfidera®	Marzo 2013	Noviembre 2013	Diciembre 2015		Antipsoriásico, antiinflamatorio y	Posible activa- dor de la res-
						,	puesta oxidativa

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Adminis- tración	Contrain- dicaciones	Eventos adversos
DEFINE ⁵⁸	Dimetilfumarato vs placebo	1237	Fase III	120 mg por 7 días y continuar con 240 mg/ día como sostén	Oral	Cada 12 horas	No en embarazo	Rubicundez, alteraciones gastroin- testinales (náusea, dispepsia, epigas- tralgia, vómitos), linfopenia
CONFIRM ⁵⁹	Dimetilfumarato vs placebo	1430	Fase III	240 mg	Oral	Dos o tres veces al día	Desconocido en niños	Rubicundez, alte- raciones gastroin- testinales (náusea, dispepsia, epigas- tralgia, vómitos), linfopenia
ENDORSE ⁶⁰	Estudio de extensión de dimetilfumarato (más de 5 años)	1736	Fase III	240 mg	Oral	Dos o tres veces al día		Infecciones opor- tunistas, riesgo de LMP

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuadro 13. Ocrelizumab EMRR

	Nombre comercial		Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave insti- tucional	Clase	Mecanismo de acción
Ocrelizumab	Ocrevus®	Marzo 2017	Noviembre 2017	Agosto 2018 222M2018 SSA	-	Anticuerpo monoclonal humanizado	AntiCD20+

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindica- ciones	Eventos adversos
OPERA I ⁶¹	Ocrelizumab vs interferon beta 1a 44 μg	821/835	Fase III	300 mg dosis inicial, a los 15 días 300 mg y posteriormente cada 6 meses	IV	Dosis inicial; a los 15 días y posteriormente cada seis meses	Tuberculosis activa VIH Hepatopatía No en emba- razo	Reacciones dérmicas Hipersensi- bilidad
OPERA II ⁶¹	Ocrelizumab vs interferon beta 1a 44 μg	817/834	Fase III	300 mg dosis inicial, a los 15 días 300 mg y posteriormente cada 6 meses	IV	Dosis inicial; a los 15 días y posteriormente cada seis meses	Tuberculosis activa VIH Hepatopatía No en emba- razo	Reacciones dérmicas Hipersensi- bilidad

Cuadro 14. Ocrelizumab en esclerosis múltiple primaria progresiva

Fármaco	Nombre /	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS		/e institu- cional	C	lase	Mecanismo de acción
Ocrelizumab	Ocrevus® N	Marzo 2017	Noviembre 2017	Agosto 2018 222M2018 SSA		-	mon	cuerpo oclonal anizado	AntiCD20+
Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes		Dosis	Vía	Administi	ración	Contraind caciones	
ORATORIO ⁶²	Ocrelizumak vs placebo	821/244	Fase III	300 mg dosis inicial, a los 15 días 300 mg posteriormente cada 6 meses	IV	Dosis in a los 15 o posterior cada seis	días y mente	Tuberculos activa VIH Hepatopat No en en barazo	dérmicas Hipersensi- tía bilidad

Cuadro 15. Cladribina

Fármaco	Nombre comercial		Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institu- cional	Clase	Mecanismo de acción
Cladribina		Revisión – En proceso	Mayo 2017	En proceso	-	Análogo sintético de la desoxiadenosina - antimetabolito	

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Adminis- tración	Contraindicaciones	Eventos adversos
CLARITY ⁶³	Cladribina 3.5 mg y 5.25 mg vs placebo	1326	Fase III	3.5 mg/kg; 5.25 mg/kg	Oral	Cada 24 horas	No se recomienda durante el embarazo ni en TB activa, ni en malignidad. Uso de tratamiento inmunosupresor previo. Pacientes con terapia previa de NTZ determinación de índice JCV	Nasofaringitis Cefalea Linfopenia Neutropenia Trombocito- penia Neoplasia Infección
CLARITY EXTENSION ⁶⁴	Cladribina 3.5 mg y 5.25 mg vs placebo	806	Fase III (extensión)	3.5 mg/kg; 5.25 mg/kg	Oral	Cada 24 horas	No se recomienda durante el embarazo ni en TB activa, ni en malignidad. Administración de tratamiento inmuno- supresor previo. Pacientes con terapia previa de NTZ determinación de índice JCV	Nasofaringitis Cefalea Linfopenia Neutropenia Trombocito- penia Neoplasia Infección
ORACLE ⁶⁵	Cladribina 3.5 mg y 5.5 mg vs placebo	616	Fase III	3.5 mg/kg; 5.25 mg/kg	Oral	Cada 24hrs	No se recomienda durante el embarazo ni en TB activa, ni en malignidad Administración de tratamiento inmuno- supresor previo. Pacientes con terapia previa de NTZ determinación de índice JCV	Nasofaringitis Cefalea Linfopenia Neutropenia Trombocito- penia Neoplasia Infección

TB: tuberculosis; NTZ: natalizumab; JCV: virus JC.



Cuadro 16. Prevalencia de síntomas según el tipo de esclerosis múltiple

Síntoma	Recurrente remitente (%)	Primaria progresiva (%)	Secundaria progresiva (%)
Fatiga	57.5		
Espasticidad		74.2	81.9
Trastornos de los esfínteres	31.3	61.8	72.9
Ataxia/temblor	26.8	49.8	56.7
Trastornos sexuales	9.5%	18.4	20

existencia del alelo DRB1*15 que confiere un OR de esclerosis múltiple de 2.7,3 deficiencia de vitamina D, obesidad, detección de anticuerpos anti-EBNA1, mientras que la exposición a otros virus, como citomegalovirus o herpes virus simple, no parecen tener relación clara. La conjunción de tres factores de riesgo, HLA-DRB*15, exposición viral y concentraciones bajas de vitamina D se relacionan con riesgo de esclerosis múltiple pediátrica.^{4,5}

Tomado de la referencia 66.

Cuadro 17. Los diez síntomas más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple

Síntoma		oma en cada una de las en el curso de la enfern	formas de esclerosis múlti- nedad (%)	Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento farmacológico ⁶⁶	Porcentaje de pacientes que no reciben tratamiento ⁶⁶
	Remitente recu- rrente	Primaria progresiva	Secundaria progresiva		
Depresión ⁶⁶		anera temprana y durant nstante en las formas pro	e las recaídas, permanece ogresivas ⁶⁷	59.6	25.5
Dolor ⁶⁶			da y es discapacitante. Su localización, duración y	57.1	26.1
Ataxia/temblor ⁶⁶	26.8	49.8	56.7	8.7	43.8
Espasticidad ⁶⁶		74.2	81.9	36.5	22
Fatiga ⁶⁶	57.5			14.9	65.2
Deterioro cognitivo ⁶⁶	primaria progresiva	y secundaria progresiva	oredominio en las formas lo que se debe al compo- y a los cambios severos por	3.9	73.2
Trastornos de los esfínteres ⁶⁶	31.3	61.8	72.9	31.5	44.7
Alteraciones oculomotoras ⁶⁶	Se manifiesta en 7	0% de los pacientes en e	oculomotor más frecuente. Il curso de la enfermedad. rrosa, diplopía, oscilopsia, ar ⁷⁰	11.1	79.1
Trastornos intesti- nales ⁶⁶ (disfun- ción neurogénica del intestino)	cer trastornos intesti el tercer síntoma ma Los síntomas parece discapacidad (EDS	nales (estreñimiento e in ás común, después de la n estar correlacionados	osis múltiple pueden pade- continencia fecal), que son fatiga y la incoordinación. con la escala del estado de tatus Scale). Se estima que estreñimiento ⁷¹	31.6	50.6
Trastornos sexua- les ⁶⁶	9.5	18.4	20	13.4	48.8
Disfunción de la vejiga ⁷²	•		de la vejiga por discinesia ión de la esclerosis múlti-		

Tomado y adaptado de las referencias 66 a 72.

Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

Comentarios	*Recomendación del grupo de neurólogos	Se recomienda aumen- tar la dosis gradual- mente				*Recomendación del grupo de neurólogos	*Recomendación del grupo de neurólogos			*Recomendación del	grupo de neurólogos					*Recomendación del grupo de neurólogos
Manejo NO farmacológico	Tomar periodos de descanso															
Cuadro bá- sico ISSSTE	S S 2	o Z	_S	8 N	S N	₹.	o Z	Sí	Š	Sí	Sí	Sí	N _o	Sí	Sí	Todos disponibles, excepto la gabapentina
Dosis	200-400 mg/día 200-400 mg/día 10-30 mg/día*	10-75 mg/día	10 mg/día (50 μg/infusión)	2-4 mg hasta 36 mg	1-12 disparos (un disparo = 2.7 mg TCH/2.5 CBD mg/etanol 0.04 g/	Depende del músculo afectado. Dosis máxima: 600 U Onabotu- linum; 1000 Abobotulinum; 600 Incobotulinum*	300-1200 mg*	2-8 mg/día	10-20 mg/día	20-40 mg/día*	250 mg/día*	4-8 mg/día*	600-1500 mg/día*			Dosis según prescripción
Vía deadmi- nistración	Oral	Oral	Intratecal	Oral	Aerosol	Σ	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Intra- mus- cular	Oral
Fármaco	Amantadina ⁷²⁻⁷⁴ Modafinilo ^{72,73} Metilfenidato*	Baclofeno ^{72,75}	Baclofeno ^{72,75,76}	Tizanidina ^{72,75}	Cannabinoides en aerosol (delta-9-tetrahidrocannabinol THC + cannabidiol CBD) ^{72,75,77}	Toxina botulínica A ^{72,75}	Gabapentina*	Clonacepam ⁷⁵	Fampridina ^{78,79}	Propranolol ⁸⁰	Primidona ⁸⁰	Ondansetron ⁸⁰	Gabapentina ⁸⁰	Isoniacida ⁸⁰	Toxina botulínica A ⁸⁰	Antiepilépticos como carbamacepina, valproato, oxcarbacepina, topiramato y gabapentina
Porcentaje de pacientes afectados	58.166	47.566								35.766						
Síntoma	Fatiga	Espasticidad							Marcha	Temblor						Paroxismos



Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

Comentarios	*Recomendación del grupo de neurólogos					*Recomendación del grupo de neurólogos	Causa pseudoexacer- bación, cefalea, visión borrosa, fatiga, debili- dad muscular y marcha inestable secundario al bloqueo de la vías glutaminérgicas *Recomendación del grupo de neurólogos	*Recomendación del grupo de neurólogos		*Recomendación del	grupo de neurólogos		*Recomendación del grupo de neurólogos					
Manejo NO farmacológico									Ejercicio ⁷²									
Cuadro bá- sico ISSSTE	Sí	Sí	No	Sí	Sí,	Sí	Σ.	S,		Sí	Sí	Sí	S,	Sí	Sí	o N	Sí	No
Dosis	75-300 mg/día*	200-600 mg/día*	300-900 mg/día*	Dosis según prescripción*	30-120 mg/día ⁸²	5-10 mg/día*	10-30 mg/día*	9 y 18 mg*		20 mg/día*	20 mg /día*	50 mg/día*	25-50 mg/día*	15- 30 mg/día*	Según benzodiacepina*	500 mg/noche*	10-20 mg*	3- 5 mg/día*
Vía deadmi- nistración	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Sublingual
Fármaco	Pregabalina ⁸¹	Carbamacepina ⁸¹	Gabapentina ⁸¹	Antidepresivos tricíclicos ⁸¹	Duloxetina ^{81,82}	Donepezilo ⁷²	Memantina ⁷²	Rivastignima*	Inhibidores de la recaptura de serotonina ⁷²	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Amitriptilina*	Mirtazapina*	Benzodiacepinas*	Valeriana*	Zolpideno*	Melatonina ⁷²
Porcentaje de pacientes afectados	29-8681					33			40-70 ⁷²									
Síntoma	Dolor neu- ropático					Deterioro cognitivo			Trastornos del ánimo (depresión)				Trastornos del sueño					

Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

Porcentaje de pacientes afectados	Fármaco	Vía deadmi- nistración	Dosis	Cuadro bá- sico ISSSTE	Manejo NO farmacológico	Comentarios
					Medidas higiénico sumo de agua y er	Medidas higiénico-dietéticas, mayor consumo de agua y en caso de estreñimiento
					de más de tres día (de fosfato y citra	de más de tres días, enemas evacuantes (de fosfato y citrato) medidas mecáni-
5071	Poca evidencia de la administración de laxantes en esclerosis múltiple ⁷¹ Prucaloprida (agonista de 5-HT4 altamente selectivo) que ha mostrado ser eficaz en pacientes con estreñimiento crónico ⁷¹	Oral	2 mg una vez al día		cas. Psyllum plan cas. Psyllum plan Bioretroalimentaci (la mayor evidenc daño a la médula se ha demostrado s con esclerosis múlt sacra (estimulaciór S2-S3, lo que se p	cas. Psyllum plantago, polietilentglicol. Bioretroalimentación, irrigación transanal (la mayor evidencia es en pacientes con daño a la médula espinal, pero también se ha demostrado su eficacia en pacientes con esclerosis múltiple); neuromodulación sacra (estimulación de las raíces nerviosas S2-53, lo que se puede lograr a través de
Afecta alrededor de 50% de los pacientes en algún momento y es un síntoma continuo en un 25%71					la vía del nervio sa través del *El grupo de neu poner más hincal porque instituciona alternativas terape con laxantes, no ha	la vía del nervio sacro o periféricamente a través del nervio tibial)?¹ *El grupo de neurólogos recomienda poner más hincapié en estos síntomas, porque institucionalmente se tienen pocas alternativas terapéuticas, sólo se cuenta con laxantes, no hay neuroestimulación ni cirugía intestinal.
50-90% en hombres y 40-80% en mujeres ⁸³						
	Sildenafil ^{72,83}	Oral	50-100 mg*	S.		*Recomendación del grupo de neurólogos
	Tadalafil ⁸⁴	Oral	5 mg/día	8 N		
	Gabapentina*	Oral	300-600 mg*	o Z		*Recomendación del grupo de neurólogos
					Psicoterapia, Iubricantes va- ginales, terapia pélvica ⁷²	



Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continuación)

tarios		
Comentarios		
Cuadro bá- Manejo NO sico ISSSTE farmacológico		
Cuadro bá- sico ISSSTE		S.
Dosis	2.5 mg dos veces al día hasta 20 mg al día dividido en 2 o 3 dosis	200 a 300 unidades
Vía deadmi- nistración	Oral	Inyectada en el músculo detrusor
Fármaco	Oxibutinina ⁷²	Onabotulinum toxina ⁷²
Porcentaje de pacientes afectados	7572	
Síntoma	Trastornos de la vejiga (urgencia urinaria)	

omado y adaptado de las referencias 66, 71 a 84

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de esclerosis múltiple pediátrica toman en cuenta la actividad inflamatoria de la enfermedad en su distribución y en el tiempo en que aparecen las lesiones; sin embargo, los criterios previos eran válidos únicamente para niños mayores de 10 años. En la actualidad los criterios incluyen signos clínicos de afectación del sistema nervioso central, como se describe en el **Cuadro 19**.

El 97% de los casos de esclerosis múltiple pediátrica se manifiesta con brote-remisión; los niños menores de 11 años tienen síntomas multifocales, 46% son de tipo déficit sensitivo leve (síntomas visuales), mientras que los niños entre 14 y 16 años tienen síntomas más severos, que incluyen manifestaciones del tallo cerebral o déficit motor.⁸⁷

Una manifestación común de la esclerosis múltiple son las parestesias unilaterales que afectan las extremidades; los trastornos sensoriales generalmente remiten, pero a veces evolucionan a dolor neuropático crónico, que en ocasiones es la primera manifestación de esclerosis múltiple pediátrica.88 El síndrome clínicamente aislado se define como el primer evento monofocal o multifocal con afección al sistema nervioso central que sugiere desmielinización inflamatoria con ausencia de historia clínica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, como neuritis óptica, mielitis transversa, síndromes hemiparéticos o afección de tallo, sin cuadro de encefalopatía y en la resonancia magnética basal no se cumplen los criterios de esclerosis múltiple.89

En los niños con sospecha de esclerosis múltiple pediátrica debe realizarse resonancia magnética de cerebro, pero no se solicita de manera rutinaria la resonancia magnética de médula espinal, porque las lesiones medulares en la etapa pediátrica generalmente son silenciosas; sin embargo,

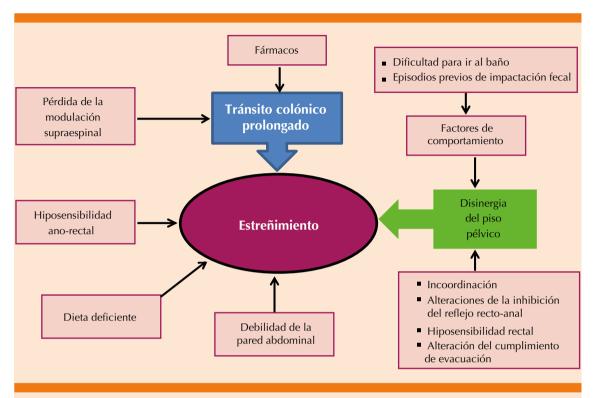


Figura 6. Origen multifactorial del estreñimiento.⁷¹ Tomada de la referencia 71.



Figura 7. Origen multifactorial de la incontinencia fecal.⁷¹
Tomada de la referencia 71.

contribuyen al diagnóstico de esta enfermedad en 10%, por ello es indispensable solicitarla.⁵

Evolución

Los pacientes pediátricos tienen mayores índices anuales de recaídas en comparación con los adultos (1.13 vs 0.40). El mayor porcentaje de las recaídas ocurre en los primeros años de la enfermedad; sin embargo, su escala de discapacidad muestra cifras en intervalos menores que en los adultos, lo que es válido al inicio de la enfermedad porque con el tiempo de seguimiento la discapacidad llega a ser mayor en niños que en adultos. ⁹⁰ En estudios de seguimiento se ha visto que 29% de los niños, a pesar de haber



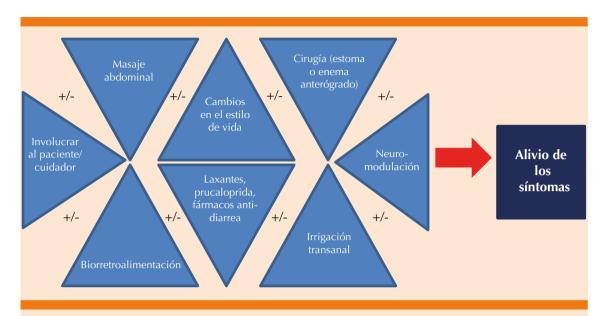


Figura 8. Importancia de la individualización del tratamiento y combinación de diferentes intervenciones.⁷¹ +/-: puede agregarse o no. Tomada de la referencia 71.

Cuadro 19. Consenso diagnóstico de esclerosis múltiple pediátrica⁸⁶

eve m cen int	Número de entos clínicos en el siste- na nervioso stral de causa flamatoria o smielinizante	Edad (años)	Núm. IRM	Primer evento clínico SNC	Periodo entre los eventos	Segundo evento clí- nico SNC	Disemi- nación en espacio	Disemi- nación en tiempo	Nota
	≥ 1	≥ 12	≥ 1	Sin encefalopatía			Sí	Sí	
	≥ 1		≥ 2	Sin encefalopatía			Sí	Sí	Segunda IRM ≥ 1 nueva lesión
	≥ 2		≥ 1		> 3 días	Sin encefa- lopatía			≥ 2 en SNC
	≥ 2		≥ 2	Encefalomielitis aguda diseminada	≥ 3 meses	Sin encefa- lopatía	Sí		IRM con 2 eventos de diseminación en espacio

Tomado de la referencia 86. SNC: sistema nervioso central.

recibido terapias modificadoras de la enfermedad, muestran daño cognitivo en distintas áreas, como las funciones ejecutivas, el procesamiento del lenguaje, la integración visuo-motora o problemas de atención.⁹¹ Imagen de resonancia magnética en esclerosis múltiple pediátrica

Muchas de las lesiones mostradas en la resonancia magnética en los niños, al igual que en los adultos, son subclínicas. La esclerosis múltiple en el cerebro en desarrollo tiene algunas peculiaridades. Estudios de seguimiento han demostrado que con la evolución de tres años de la enfermedad, el volumen cerebral disminuye en su totalidad más de una desviación estándar con respecto a los controles y que las estructuras que más se afectan son el tálamo y el cuerpo calloso.⁵

Estudios recientes establecen reducción en el volumen de la sustancia gris en esclerosis múltiple pediátrica después de 3.5 años de seguimiento con resonancia magnética.⁹²

Líquido cefalorraquídeo en esclerosis múltiple

Algunas características del líquido cefalorraquídeo distintivas en los pacientes con esclerosis múltiple menores de 11 años son que pueden mostrar pleocitosis a expensas de polimorfonucleares, sólo 43% tiene bandas oligoclonales detectables durante el ataque, pero esto se incrementa hasta 91% cuando se miden en ataques posteriores. Este grupo poblacional también muestra aumento de síntesis intratecal de IgM y en los niños mayores de 11 años los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo son similares a los de los adultos.⁸⁷

Los anticuerpos contra la proteína básica de mielina se encuentran en alrededor de 25 a 50% de los pacientes pediátricos con síndrome desmielinizante adquirido y únicamente en 22% de los niños con esclerosis múltiple; en cuanto a la respuesta celular, se encuentra aumento en la expresión de interleucina 17, lo que sugiere una respuesta de memoria inmunitaria central en esclerosis múltiple pediátrica. 93,94

El diagnóstico clínico de esclerosis múltiple pediátrica se establece cuando el paciente cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- Dos o más eventos clínicos del sistema nervioso central sin encefalopatía (no como encefalomielitis aguda diseminada), con presunta causa inflamatoria, separados por más de 30 días y que afectan más de un área del cerebro, los nervios ópticos o la médula espinal.
- En niños de 2 a 18 años que cumplan los criterios de McDonald de 2010 para diseminación en espacio (mayor o igual a una lesión en T2 en 2/4 localizaciones periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) y diseminación en tiempo (imágenes en T1 clínicamente silenciosas con o sin realce de gadolinio) en resonancia magnética basal.
- Un evento clínico sin encefalopatía de esclerosis múltiple típica demostrada en imagen por resonancia magnética (IRM) o al menos una nueva lesión en IRM 30 días después del ataque inicial.
- Un evento inicial que cumpla con los criterios de ADEM seguido por un segundo evento de ADEM no agudo (con intervalo mayor a tres meses entre ambos cuadros), además, se asocia con nuevas lesiones de diseminación en espacio de acuerdo con los criterios de McDonald de 2010.

En la actualidad se establecen los criterios de McDonald 2017, incluido el valor de las bandas oligoclonales en pacientes que cumplan criterios de diseminación en espacio, tomando en cuenta las lesiones atípicas en estudios de resonancia como hallazgos ante evidencia radiológica aislada, también las lesiones corticales y subcorticales para cumplir el criterio de diseminación en espacio, las lesiones sintomáticas y asintomáticas para criterios de diseminación en tiempo y espacio, porque en los criterios de McDonald 2010 no se tomaban en cuenta cuando un paciente tenía un brote en el tallo o la médula.⁹⁵ En



la **Figura 9** se muestra el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple pediátrica.

Tratamiento

Las modalidades de tratamiento incluyen tres apartados: *a)* tratamiento en evento agudo; *b)* terapias modificadoras de la enfermedad y *c)* tratamiento sintomático. El tratamiento de la esclerosis múltiple pediátrica es multidisciplinario e incluye no solo al neurólogo pediatra, sino también a psicólogos, oftalmólogos, fisioterapeutas y paidopsiquiatras. El objetivo de la terapia es modificar el curso natural de la enfermedad.

En los niños con esclerosis múltiple son frecuentes las recaídas, sobre todo en el primer año del diagnóstico, alta carga lesional y un severo componente inflamatorio, lo que justifica la administración de terapias modificadoras de la enfermedad, incluso en los menores de 12 años de edad.⁹⁷

El tratamiento del evento agudo incluye: esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.

Metilprednisolona (MTP): en exacerbaciones agudas se recomienda el siguiente régimen: MTP IV 20-30 mg/kg/día (máximo 1 g/día) durante 3 a 5 días, seguido de prednisona oral 1 a 2 mg/kg/día durante una o dos semanas y reducción en un periodo de dos a seis semanas. Debe combinarse con vitamina D, calcio y un neuroprotector gástrico. Sus eventos adversos incluyen trastornos del humor, insomnio, hipertensión, disgeusia, pirosis, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, intolerancia a la glucosa, retención de sodio y

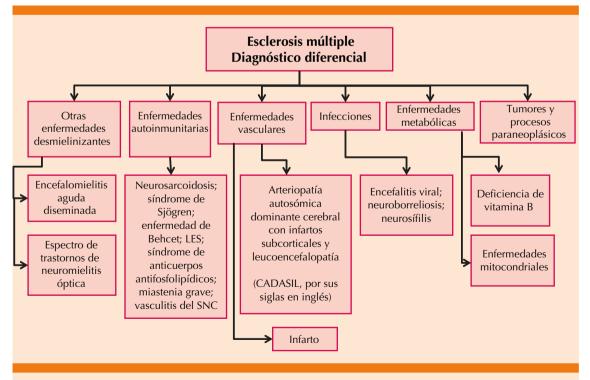


Figura 9. Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple pediátrica. ⁹⁶ LES: lupus eritematoso sistémico; SNC: sistema nervioso central. Adaptada de la referencia 96.

líquidos, edema, exantema, aumento de presión intraocular, ansiedad y su administración prolongado causa retardo en el crecimiento y osteoporosis.⁹⁸

Inmunoglobulina (IgG IV): cuando no hay respuesta al esteroide puede prescribirse IgG IV a dosis de 0.4 mg/kg/día durante 5 días o 1 g/kg/día durante dos días. Los eventos adversos son cefalea, dolor precordial, mialgias, náuseas, fatiga, trombosis venosa o arterial, anafilaxia, que es mayor si hay atopia o deficiencia hereditaria de IgA.⁹⁸

Plasmaféresis: la finalidad es remover los anticuerpos y citocinas inflamatorias circulantes. Se recomienda en pacientes pediátricos con recaídas severas, recaídas consecutivas en un periodo de dos a tres semanas, o respuestas terapéuticas incompletas.⁹⁸

Terapia modificadora de la enfermedad

- Primera generación: interferón beta-1 a y b, acetato de glatiramer.
- 2. Segunda generación: natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, azatioprina, rituximab y dimetilfumarato.

El interferón beta y el acetato de glatiramer se han probado en estudios fase IV en alrededor de 600 pacientes tratados con interferón y seguidos durante al menos dos años, y se ha corroborado su eficacia y seguridad.

Interferón β 1a. Existen varias presentaciones de 6, 8 y 12 millones, que se administran vía intramuscular (IM) una vez por semana y las presentaciones de 22 y 44 µg se administran vía subcutánea (SC) tres veces a la semana. Recientemente se publicó que los pacientes incluso menores de 10 años pero mayores de 2 pueden recibir esta última presentación de

interferón, que tiene buen perfil de seguridad. Los interferones actúan inhibiendo los receptores específicos que regulan la cascada de señalización e inhiben las células T autorreactivas, las citocinas proinflamatorias reducen la migración de linfocitos e inducen mediadores antiinflamatorios. 96,97 Al iniciar la terapia con IFN-β, es importante considerar iniciar con 25 a 50% de la dosis recomendada para el adulto, por tres dosis y, si la tolerancia es buena, aumentar la dosis al 100%. La respuesta clínica debe evaluarse cada tres a seis meses, mientras que la evolución radiológica cada 6 a 12 meses. Deberá evaluarse la tolerancia y la seguridad del fármaco de manera periódica cada 3 a 6 meses mediante estudios de biometría hemática, pruebas de función renal y perfil tiroideo.

Ghezzi resumió los eventos adversos que ocurrieron en cinco series de pacientes, dividiéndolos en mayores y menores de 12 años; encontró que los eventos fueron diferentes en ambos grupos. Los eventos adversos incluyen mialgias, cuadro pseudogripal, fatiga, astenia, anormalidades en la biometría hemática, hipertransaminasemia y disfunción tiroidea, que son más frecuentes en los menores de 12 años, mientras que el dolor en el sitio de inyección y la cefalea lo son en los mayores de 12 años. En estos pacientes está indicado el manejo con ibuprofeno o paracetamol. La administración de este fármaco requiere vigilancia hematológica y de enzimas hepáticas cada mes durante los primeros seis meses y posteriormente cada tres meses. Alrededor de 30% de los pacientes no responden a esta modalidad de tratamiento, por lo que se requiere evaluar el cambio a acetato de glatiramer. 96,97 La hipertransamina semia puede aliviarse al disminuir la dosis y una vez normalizados puede reintentarse el incremento.

Los pacientes tratados con interferón pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (Nabs), lo que reduce la actividad biológica del fármaco



e incrementa el riesgo de recaídas, éstos deben evaluarse cada 12 a 24 meses después de iniciado el tratamiento si hay evidencia de actividad de la enfermedad y repetirse cada tres a seis meses para decidir el cambio de tratamiento modificador de la enfermedad.⁹⁷

Acetato de glatiramer (20 mg SC cada 24 horas). Tiene estructura parecida a la de la proteína básica de mielina. Actúa como señalador de los anticuerpos producidos localmente, como los linfocitos T y son neutralizados antes de ocasionar lesiones en el sistema nervioso central. Se ha reportado reducción de 29% de las recaídas, con eficacia similar a la de IFN-β en la imagen de resonancia magnética. Ha demostrado buena tolerancia y los eventos adversos sobrevienen en 30%, como reacción en el sitio de inyección, reacciones sistémicas transitorias, incremento en las enzimas hepáticas y anormalidades en el recuento sanguíneo. Se recomienda vigilancia de las enzimas hepáticas los primeros seis meses de tratamiento. La Figura 10 resume el tratamiento de la esclerosis múltiple pediátrica.

Terapias de segunda generación

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa en la alfa-4 beta1-integrina y bloquea la migración de los linfocitos T y B en la barrera hematoencefálica. Se recomienda en formas agresivas de la enfermedad con gran carga lesional o con falla a fármacos de segunda línea. Se administra en infusión mensualmente a dosis de 3-5 mg/kg o 300 mg. Este fármaco disminuye la actividad de la enfermedad y el índice de recaídas en 68%. Entre sus eventos adversos están la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) e hipersensibilidad e infecciones. Hay pocas series con la administración de natalizumab en población pediátrica. 89,96

La mitroxantrona en un agente quimioterapéutico que se administra cada tres meses a dosis de 10 a 20 mg (dosis máxima 200 mg.). Se prescribe en formas agresivas de la enfermedad (secundariamente progresiva). Los eventos adversos más comunes son cardiotoxicidad, leucopenia, náusea, infección, alopecia, fatiga y amenorrea. ⁹⁶

El fingolimod representa una terapia oral interesante en niños a dosis de 0.5 mg/d. Actúa en el receptor de esfingocina 1 fosfato de los linfocitos y previene su depósito en los nódulos linfáticos. Sus eventos adversos incluyen bradicardia, que puede observarse durante las primeras 6 horas de su administración, misma que revierte, por lo que está contraindicado en pacientes con problemas cardiovasculares, edema macular, leucopenia e infecciones virales. ^{96,99}

La teriflunomida es otro fármaco oral de 7 y 14 mg que se administra una vez al día y cuyos eventos adversos incluyen alopecia y hepatotoxicidad. Los estudios en población pediátrica aún están en desarrollo.⁹⁶

La azatioprina es un fármaco que antagoniza el metabolismo de las purinas y cuya dosis es de 2.5 a 3 mg/kg/día. Sus eventos adversos son: exantema, síntomas gastrointestinales, citopenias, toxicidad hepática y el riesgo de cáncer.⁹⁶

La ciclofosfamida es un inmunosupresor con efectos citotóxicos. Se prescribe a población pediátrica y sus efectos adversos incluyen: vómito, amenorrea, alopecia transitoria y osteoporosis. ⁹⁶

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa en receptores CD20, donde reduce la circulación de células B de memoria preservando las células plasmáticas maduras que no expresan CD20 en su superficie. Se administra a dosis de 208-584 mg/m² en infusión (máximo 1 g), iniciando con 50 mg por hora e incrementando 50 mg por hora cada 30 minutos, hasta llegar a 400 mg por hora, con intervalos de dos semanas. Se recomienda la premedicación

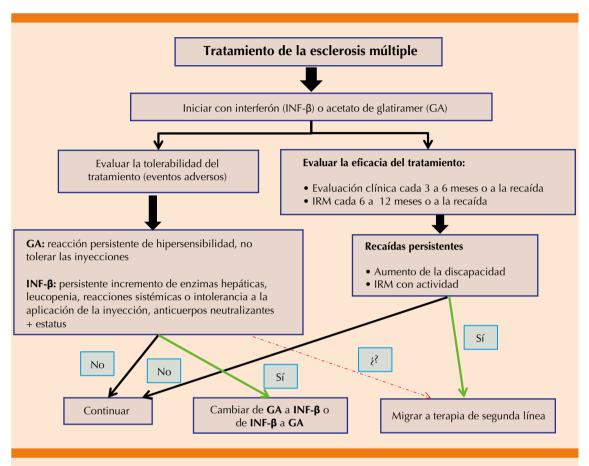


Figura 10. Tratamiento de la esclerosis múltiple pediátrica.⁹⁷ Adaptada de la referencia 97.

con acetaminofén 15 mg/kg (máximo 650 mg) y difenhidramina 0.5 mg/kg (máximo 50 mg) 30 minutos antes de iniciar la infusión; en algunos casos se recomienda la dexametasona IV 0.2-0.5 mg/kg (máximo 50 mg) como pretratamiento. Reduce las recaídas en adolescentes. Existen pocos casos de LMP reportados en pacientes con lupus eritematoso. No existen estudios pediátricos que recomienden su administración en estas edades. 96,100

El dimetilfumarato promueve las actividades antiinflamatorias y citoprotectoras mediadas por la vía Nrf2. Reduce las citocitonas y la actividad migratoria de las células inmunes a través de la barrera hematoencefálica. Se administra a dosis de 120 a 240 mg dos veces al día. Sus eventos adversos más comunes incluyen: náusea, vómito, dolor abdominal, prurito, rubicundez, diarrea, linfopenia reacción alérgica, exantema, problemas visuales, linfopenia, encefalopatía multifocal progresiva y urticaria.⁹⁶

Propuesta de definición de trabajo para la respuesta al tratamiento inadecuado en la esclerosis múltiple pediátrica:

- Tiempo mínimo en la terapia de dosis total de seis meses.
- Tratamiento completo.



Y al menos uno de los siguientes:

- Aumento o ninguna reducción en la tasa de recaídas, o una nueva T2 o con aumento de lesiones con contraste en la resonancia magnética en periodo de pretratamiento.
- Dos o más recidivas (recaídas clínicas o imagen de resonancia magnética) en un periodo de 12 meses o menos.

En los casos de respuesta inadecuada al tratamiento, las opciones para cambiar los tratamientos incluyen el cambio entre las terapias de primera línea (interferón beta y acetato de glatiramer) o cambiar a un agente de segunda línea, como el natalizumab y la ciclofosfamida. La metilprednisolona puede prescribirse por periodos cortos (6 a 12 meses) en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento.

Existen consideraciones futuras que pueden ser válidas para la población pediátrica, entre ellas tener un fenotipo clínico de la enfermedad de acuerdo con los criterios de Lublin de 2014, el papel del nervio óptico en pacientes pediátricos como inicio de la enfermedad, así como el papel de las lesiones atípicas como el síndrome radiológico aislado y las lesiones inflamatorias solitarias en pediatría. Para ello, se tendrán futuras áreas de investigación relacionadas con validar los criterios de McDonald de 2017 en las diversas poblaciones, incluidas áreas pediátricas, utilidad de los anticuerpos anti-MOG, criterios de resonadores de mayores teslas en la definición de otras lesiones y de la atrofia cerebral que se ha establecido y la utilidad de otros biomarcadores diagnósticos que no sean de imagen.

REFERENCIAS

 Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. Semergen 2015;41(6):324-328. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.07.011.

- Markowitz CE. Multiple sclerosis update. Am J Manag Care. 2013;19(16):S294-S300.
- Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. Mult Scler 2013 June;19(7):891-895. doi: 10.1177/1352458512469693.
- Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. Lancet Neurol. 2011;10(5):436-445. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70045-X.
- Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. Lancet Neurol 2014 September;13(9):936-948. doi: 10.1016/ S1474-4422(14)70093-6.
- Catálogo único de Unidades Médicas del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), diciembre de 2015. http://www.issste. gob.mx/images/downloads/todo-el-publico/umedicas/ Catalogo_unico_unidades_medicas_dic_2016final.pdf
- Corona T, Flores J. Esclerosis múltiple (EM) en América Latina. Rev Española Esclerosis Múltiple 2009 Septiembre; 12:5-8.
- Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), datos a diciembre 2018. Datos proporcionados por la Dra. Sandra Quiñones.
- Sand K. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2015;28:193-205. doi: 10.1097/WCO.0000000000000206.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the MacDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302. doi: 10.1002/ ana.22366.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler 2008;14:1157-1174. doi: 10.1177/1352458508096878. E
- Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol 2015;11:471-482. doi: 10.1038/nrneurol.2015.106.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- 14. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". Lancet Neurol 2006 October;5(10): 841-852. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70572-5.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016 March; 15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.

- Información para prescribir del interferón beta 1-β 8 millones
 SC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf
- Información para prescribir del interferón beta 1-α 6 millones IM. http://www.medicamentosplm.com/home/ productos/avonex_solucion/51/101/6454/146
- Información para prescribir del interferón beta 1-α 6 millones SC. http://www.medicamentosplm.com/Home/ productos/rebif_nf_solucion/115/101/50804/146
- Información para prescribir del interferón beta 1-α 12 millones SC. http://www.medicamentosplm.com/Home/ productos/rebif solucion inyectable/115/101/9515/162
- Información para prescribir del acetato de glatiramer. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/ copaxone_solucion_inyectable/182/101/7036/162
- Información para prescribir del natalizumab. http://www. medicamentosplm.com/Home/productos/tysabri_solucion_inyectable/51/101/33807/162
- Información para prescribir del fingolimod. http://www. medicamentosplm.com/Home/productos/gilenya_capsulas/122/101/44575/14
- Información para prescribir teriflunomida. https://www. ema.europa.eu/en/documents/product-information/ aubagio-epar-product-information_es.pdf
- Información para prescribir de dimetilfumarato. https:// www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf
- Información para prescribir mitoxantrona. http://www. medicamentosplm.com/Home/productos/bresnix_solucion_inyectable/2337/101/60473/162
- Información para prescribir alemtuzumab. https://www. ema.europa.eu/en/documents/product-information/ lemtrada-epar-product-information es.pdf
- Información para prescribir daclizumab. https://www.ema. europa.eu/en/documents/product-information/zinbrytaepar-product-information es.pdf
- Daclizumab retiro del mercado. https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/alertas-deseguridad-retiro-del-mercado-de-daclizumab-45415
- Información para prescribir amplia ocrelizumab. Proporcionada por el laboratorio
- Información para prescribir rituximab. http://www. medicamentosplm.com/Home/productos/mabthera_solucion_inyectable/154/101/8514/162
- Información para prescribir cladribina. https://www. ema.europa.eu/en/documents/product-information/ mavenclad-epar-product-information_es.pdf
- Información para prescribir ciclofosfamida. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/formitex_so-lucion_inyectable/134/101/44805/162
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al; SENTINEL investigators: Natalizumab vs. interferon beta 1-a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2003;348:911-923.

- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM investigators: A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354(9):899-910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397.
- Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2009; 72: 806-812. doi: 10.1212/01. wnl.000343880.13764.69.
- 36. Rudick R, Goodman A, Kappos I. Six-year natalizumab efficacy and safety data from STRATA study. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. October 2-5 2013. Copenhagen. Denmark.
- Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:1190-1197. doi: 10.1136/jnnp-2013-306936.
- 38. Foley J, Carrillo-Infante C, Wenten M, et al. Long-term safety of natalizumab treatment in multiple sclerosis (MS) in clinical practice: results from the Tysabri global observational program in safety (TYGRIS). http://online-library.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145912/john.foley.long-term.safety.of.natalizumab.treatment.in.multiple.sclerosis.html
- Avasarala J. The TOUCH program and natalizumab: Fundamental flaw in patient protection [version 3; referees: 2 approved, 1 approved with reservations]. F1000Research 2016;4:1450. doi: 10.12688/f1000research.7513.3.
- Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunninham Virus prevalence in multiple sclerosis patients. Baseline results of STRATIFY-1. Ann Neurol 2011;70(5):742-750. doi: 10.1002/ana.22606.
- JC Virus Antibody Study of Participants with Relapsing Forms of MS receiving Treatment with Natalizumab (STRA-TIFY-2). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01070836.
- 42. Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. J Clin Virol. 2013; 57:141-146. doi: 10.1016/j.jcv.2013.02.002.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. Neurology 2012;78:1069-1078. doi: 10.1212/ WNL.0b013e31824e8ee7.
- 44. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. CARE-MS I Lancet 2012;380:1819-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- 45. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase III trial. CARE-MS II investigators. Lancet 2012;380:1829-1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. FREE-



- DOMS Study Group. N Engl J Med 2010;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the doubleblind randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. Lancet Neurol 2012;11:420-428. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70056-X.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. TRANSFORMS Study Group. N Engl J Med 2010;362(5):402-415. DOI: 10.1056/NEJMoa0907839.
- Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol 2011;10:520-529. doi: 10.1016/ S1474-4422(11)70099-0.
- Derfuss T, Sastre-Garriga J, Montalban X, et al. The ACROSS Study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with RRMS (follow-up at 10 years).
- O'Connor P, Wolinski JS, Confaveraux C, et al. Randomized trial for oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. TEMSO Trial Group. N Engl J Med 2011;365: 1293-1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurology 2014;13(3):247-256. doi: 10.1016/ S1474-4422(13)70308-9.
- 53. Kappos L, Comi G, Confaveraux C, et al. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER (extended) Study a phase III placebo controlled study. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Mult Scler October 2012;18.
- 54. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13:977-986. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. TENERE Trail Group. Mult Scler J 2014 May;20(6):705-716. doi: 10.1177/1352458513507821.
- Freedman MS, Wolinsky J, Comi G, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. TERACLES Study Group. 8th World Congress on Controversies in Neurology, 2014. http://www.comtecmed.com/cony/2014/Uploads/ Editor/Freedman.pdf
- Rog D, Stalla-Bourdillon A, Brette S, Coyle PK. Teriflunomide in clinical practice: TERI-PRO study design. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(10):A1-A57. http://dx.doi. org/10.1136/jnnp-2014-309236.144.

- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. DEFI-NE Study Investigators. N Engl J Med 2012;367:1098-1107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips T, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. CONFIRM Study Investigators. N Engl J Med 2012;367:1087-1097. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328.
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethylfumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. Mult Scler J 2017;23(2):253-265. doi: 10.1177/1352458516649037.
- Hauser SL, Bar-Or G, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. N Engl J Med 2017;376:221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis ORA-TORIO Clinical Investigators. N Engl J Med 2017;376:209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. CLARITY Study Group. N Engl J Med 2010;362:416-426. DOI: 10.1056/NEJMoa0902533.
- 64. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsingremitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler J 2017. DOI: 10.1177/1352458517727603.
- 65. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol 2014;13:257-267. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5.
- 66. Rommer PS, Eichstadt K, Ellenberger D, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. Mult Scler J 2018; DOI:10:1177/1352458518799580. doi: 10.1177/1352458518799580.
- Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. Acta Neurol Scand 2016;134(Suppl 200):47-54. doi: 10.1111/ane.12648.
- Turri M, Teatini F, Donato F, et al. Pain modulation after oromucosal cannabinoid spray (SATIVEX®) in patients with multiple sclerosis: a study with quantitative sensory testing and laser – evoked potentials. Medicines 2018;5:59: doi:10.3390/medicines5030059.
- 69. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2017;83:568-578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.

- Höh AE, Beisse C. Okulomotorik und multiple sklerose.
 Ophthalmologe 2014;111:727-732.
- Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2018;8:79-90. doi: 10.2147/ DNND.S138835.
- Dubey D, Sguigna P, Stüve O. Managing disability in progressive multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol 2016;18:27. doi: 10.1007/s11940-016-0412-7.
- Tur C. Fatigue management in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol 2016;18:26. doi: 10.1007/s11940-016-0411-8.
- Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis Insights into evaluation and management. Clin Neurophysiol 2017;47:139-171. doi: 10.1016/j.neucli.2017.02.004.
- Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Neurol 2013;57(8):359-373. DOI: https://doi.org/10.33588/rn.5708.2013374.
- Rivera-Díaz RC, Arcila-Lotero MA, Campuzano-Escobar D. Baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad. Reporte de caso con revisión sistemática. Rev Colomb Anestesiol 2013;41(3):229-235. https://doi.org/10.1016/j. rca.2013.03.004.
- Lorente-Fernández L, Monte-Boquet E, Pérez-Miralles F, et al. Experiencia clínica con los cannabinoides en la terapia de la espasticidad en la esclerosis múltiple. Neurología 2014;29(5):257-260. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.06.014.
- Motl RW, Goldman MD, Benedict RHB. Walking impairment in patients with multiple sclerosis: exercise training as a treatment option. Neuropsychiatric Dis Treat 2010;6:767-774. doi: 10.2147/NDT.S10480.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, doubleblind, controlled trial. Lancet 2009;373:732-738. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60442-6.
- Ojeda-López MC, Rodríguez-Weber F, Amaya-Sánchez LE. Diagnóstico diferencial del temblor. Acta Médica Grupo Ángeles 2009;7(3):143-149.
- Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. Rev Neurol 2010;50(2):101-108. https://doi. org/10.33588/rn.5002.2008613.
- Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. Mult Scler Rel Dis 2017;18:177-180. doi: 10.1016/j.msard 2017.10.004.
- 83. Pöttgen J, Rose A, van de Vis W, et al. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: A scoping review. PLoS ONE 2018;13(2):e0193381. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0193381.

- 84. Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. J Endocrinol Invest 2017 Mar;40(3):275-279. doi: 10.1007/s40618-016-0557-y.
- Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M, Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? Multiple Sclerosis Demyelinating Disorders 2017;2:5.
- Chou IJ, Whitehouse WP, Wang HS, Tanasescu R, Constantinescu CS. Diagnostic modalities in multiple sclerosis: Perspectives in children. Biomed J 2014; 37(2):50-59. doi: 10.4103/2319-4170.129269.
- Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. Eur J Neurol 2014 Mar;21(3):441-446. doi: 10.1111/ene.12327.
- Waldman A, Ness J, Pohl D, et al. Pediatric multiple sclerosis.
 Clinical features and outcome. Neurology 2016;87(Suppl 2):S74-S81. doi: 10.1212/WNL.000000000003028.
- Chou IJ, Wang HS, Whitehouse WP, Constantinescu CS. Paediatric multiple sclerosis: Update on diagnostic criteria, imaging, histopathology and treatment choices. Curr Neurol Neurosci Rep 2016;16:68. doi: 10.1007/s11910-016-0663-4.
- Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol 2009 Jan;66(1):54-59. doi: 10.1001/archneurol.2008.505.
- Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. Neuropsychology 2011 May;25(3):319-332. doi: 10.1037/a0022051.
- De Meo E, Meani A, Moiola L, et al. Dynamic gray matter volume changes in pediatric multiple sclerosis: A 3.5 year MRI study. Neurology 2019;92(15). doi: 10.1212/ WNL.0000000000007267.
- O'Connor KC, López-Amaya C, Gagne D, et al. Anti-myelin antibodies modulate clinical expression of childhood multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2010 Jun;223(1-2):92-99. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.019.
- 94. Vargas-Lowy D, Kivisäkk P, Gandhi R, et al. Increased Th17 response to myelin peptides in pediatric MS. Clin Immunol 2013 Mar;146(3):176-184. doi: 10.1016/j. clim.2012.12.008.
- 95. Fernández O, Tintoré M, Saiz A, et al. Revisión de las novedades del Congreso ECTRIMS 2017, presentadas en la X Reunión Post-ECTRIMS (I). Rev Neurol 2018;67(1):15-27. https://doi.org/10.33588/rn.6702.2018193.
- Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, et al. Multiple sclerosis in pediatrics: current concepts and treatment options. Neurol Ther 2016;5:131-143. DOI: 10.1007/s40120-016-0052-6.
- Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenembaum S. Pediatric multiple sclerosis. Conven-



- tional first-line treatment and general management. Neurology 2016;87(Suppl 2):S97-S102. doi: 10.1212/WNL.000000000002823.
- 98. Tenembaum SN 2013. Treatment of multiple sclerosis and neuromielitis optica in children and adolescents. Clin Neurol Neurosurg 2013 Dec;115(Suppl 1):S21-S29. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.016.
- Fragoso YD, Alves-León SV, Barreira AA, et al. Fingolimod prescribed for the treatment of multiple sclerosis in patients younger than age 18 years. Pediatr Neurol 2015 Aug;53(2):166-168. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.024.
- 100. Van Haren K, Waubant E. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. J Peds 2013 September;163(3):631-637. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.028.

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 y Rinitis Alérgica¹

- Controla por más tiempo la inflamación de vías respiratorias^{2,3}
- Disminuye el uso de esteroides inhalados³
- Mejora la calidad de vida del paciente^{4,5}
- Protección antiinflamatoria por 24 horas⁴





De 6 meses a zaños Sobres con granulado de 4 mg

De 2 a 5 años

El **poder** de la *inspiración*



Everest

De 15 años en adelanTe

Tabletas de 10 mg







Everest

De 6 a 14 años Tabletas masticables de 5 mg







El médico internista del siglo XXI y la tecnología

The 21st century internist and technology.

Rodolfo Palencia-Vizcarra,¹ Rodolfo Palencia-Díaz²

Resumen

El médico internista actualmente se enfrenta a grandes retos, entre ellos destaca la gran cantidad de información que se produce todos los días y tener que tomar decisiones en cuanto a la atención de los pacientes con esta gran cantidad de información disponible. La tecnología de la información y comunicación nos permite acercar la información al mismo sitio de la atención, haciendo mejor uso de los recursos de que dispone el médico para beneficio de los pacientes que atiende.

PALABRAS CLAVE: Medicina interna; tecnología de la información; comunicación.

Abstract

The internist is currently facing major challenges, among them the large amount of information produced every day and having to make decisions regarding the care of patients with this large amount of available information. The information and communication technology allows us to bring the information to the same site of care, making better use of the available resources in benefit of patients.

KEYWORDS: Internal medicine; Information technology; Communication.

- ¹ Internista certificado por el CMMI. Práctica privada.
- ² Internista certificado por el CMMI. Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 12 de octubre 2018 Aceptado: 23 de octubre 2018

Correspondencia

Rodolfo Palencia Vizcarra rokoyuse@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Palencia-Vizcarra R, Palencia-Díaz R. El médico internista del siglo XXI y la tecnología. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):772-774. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2642



El médico internista del siglo XXI se enfrenta a grandes retos, como son: el envejecimiento de la población, la concomitancia de diversas enfermedades y la polifarmacia, el incremento de los costos de la atención y recursos limitados, la carga de trabajo en cuanto a la cantidad de pacientes y procedimientos a realizar, la gran cantidad de información que se produce todos los días y tener que tomar decisiones de la atención de los pacientes ante estas condiciones adversas. Por ello, la tecnología de la información y comunicación (TIC) nos permite acercar la información al mismo sitio de la atención, lo que hace posible la capacitación continua del médico al enfrentar con información basada en evidencia la resolución de problemas y ofrecer mayor seguridad al paciente, haciendo mejor uso de los recursos limitados con los que cuentan los sistemas de salud.

El perfil del buen internista que proponemos debe tener en los tiempos actuales, debería basarse en las siguientes recomendaciones:

- Atender al paciente adulto de manera integral (> 15 años).
- Atender a personas "sanas" para preservar su salud y su calidad de vida.
- Atender al paciente con enfermedades de mayor incidencia y prevalencia, al paciente con múltiples padecimientos y polifarmacia, además del paciente con diagnósticos difíciles de establecer.
- Trabajar en equipo.
- Atender al paciente con profesionalismo y humanismo, que le permitan tener buena comunicación con el paciente y su familia.
- Contar con una amplia base de conocimientos.

- Tener como principal herramienta de trabajo una buena historia clínica y exploración física.
- Resumir, organizar, analizar, razonar a partir de la información obtenida de la historia clínica.
- Generar hipótesis diagnósticas (con razonamiento analítico y no analítico).
- Solicitar y apoyarse en estudios de laboratorio y uso adecuado de las tecnologías diagnósticas, basado en las hipótesis generadas y haciendo uso racional de esos recursos.
- Establecer diagnósticos lo más certeros y cercanos a un diagnóstico definitivo o volver a realizar el procedimiento de análisis si la hipótesis diagnóstica es desechada.
- Establecer el pronóstico del paciente.
- Indicar tratamientos solo si éstos se basan en la evidencia, tratando de evitar la polifarmacia no justificada, vigilando siempre los efectos colaterales de los medicamentos o las interacciones medicamentosas.
- Tomar las decisiones en conjunto con el paciente, basado en una buena información de su padecimiento.
- Dedicar parte de su tiempo a la formación de nuevas generaciones, dándole prioridad al conocimiento, el aprendizaje de la clínica, el razonamiento clínico, la atención integral del paciente, el trabajo en equipo y la capacitación continua, el aprendizaje basado en competencias y el aprendizaje basado en problemas en la atención diaria del paciente.
- Realizar investigación clínica.

- Practicar el uso adecuado y crítico de la tecnología de la información y comunicación (TIC) para contar con información basada en la evidencia en el sitio mismo de la toma de decisiones para evitar zonas de incertidumbre y tener áreas de oportunidad de aprendizaje continuo.
- Ofrecer seguridad en la atención del paciente.

Es la propuesta que como mínimo debería cumplir y tener el internista de este siglo, por lo que su capacitación en la clínica, el razonamiento clínico y las nuevas tecnologías deberán ser enseñados, aprendidos y practicados a través de nuestro Colegio de Medicina Interna de México, en todos sus diferentes foros, con el fin de ofrecer una medicina de calidad, personalizada, profesional y humanista.

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.



INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLORI

FFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS. 3,5,6

SÍNTOMAS²

DOLOR

ARDOR

FORMIGUEO



RENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN*.3

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



Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.4

Baia incidencia de eventos adversos.⁵

Buena tolerabilidad.6

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.7

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

OUEM AZÓN DOSIS EGURIDAD **Garbican Garbican**

> LIOMONT www.liomont.com

- To Carrieteo CM. Pregabelina. Actividad analgiesica y antiepileptica. OFFARM 2005;24(11):123-125

 1. Carrieteo CM. Pregabelina. Actividad analgiesica y antiepileptica. OFFARM 2005;24(11):123-125

 2. Comes-libres G. Diotro

- Grozalez J. Pregabalina en el tratamiento del dobr neuropiátoo periférios. Rev Soc Esp Dobr 2005(12):168-180
 Honga de la Parte J. Honga A, Honga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dobr neuropiátos. Actualidad en Farra J. Bert-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-18
 Información Para Prescribir Carlicato.
- Reg. Núm. 088M2015 SSA IV. No. de Ingreso: 173300202C0751



Los padres de la Medicina Interna The parents of Internal Medicine.

Guillermo Murillo-Godínez

Resumen

En medicina, cada especialidad ha considerado padre a determinado personaje por el hecho de sus obras en relación con ella. De tal manera que, partiendo de Hipócrates de Cos (c. 460-370 a.n.e.) como el padre de la medicina en general,¹ podemos encontrar a quienes se consideran los padres de la medicina interna; la descripción de sus vidas y obras nos pueden ilustrar el porqué de su consideración.

PALABRAS CLAVE: Medicina interna.

Abstract

In medicine, each specialty has considered father a certain person because of the fact of his works in relation to it. Thus, starting from Hippocrates de Cos (c. 460-370 bC.) as the father of medicine in general, we can find those who are considered the parents of internal medicine. The description of their lives and works can illustrate the reason for their consideration.

KEYWORDS: Internal medicine.

Medicina interna, práctica privada.

Recibido: 27 de noviembre 2018 Aceptado: 10 de enero 2019

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Los padres de la Medicina Interna. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):775-782. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2756

www.medicinainterna.org.mx 775

Los padres de la Medicina Interna

Quizá pudiera considerarse a Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (Paracelso) (1493-1541) el padre de la Medicina Interna por haber sido el primero en usar este término el 5 de junio de 1527² o, también, podría proponerse que lo fuera Louis-Vincent Cartier (1768-1839), por el hecho de haber escrito el que puede considerarse el primer texto con el título de Medicina Interna (*De la Médicine Interne appliqué aux maladies chirurgicale*. Imprenta de J.M. Barret, Lyon, Francia, 1807).³ Sin embargo, como padre de la Medicina Interna se ha mencionado a dos personajes: Jean Nicolás Corvisart⁴ y William Osler (**Figuras 1 y 2**).⁵

Jean Nicolas Corvisart des Marets (1755-1821)

"No creo en la medicina, pero sí creo en Corvisart" Napoleón Bonaparte

"Antes de Corvisart, la percusión era el secreto de unos pocos; después de Corvisart, la percusión se convirtió en propiedad de la profesión" V Robinson, 1931 (citado en 10)

Jean Nicolás Corvisart también se considera padre de la Cardiología clínica^a;^{6,22} en el campo de esta especialidad escribió el texto titulado Essai sur les maladies et les lésions organiques



Figura 1. Jean Nicolás Corvisart.

du coeur et des gros vaisseaux^b (1806, reimpreso 1818).³⁹

Nació el 15 de octubre de 1775, en Dricourt, Francia. Obtuvo el grado de maestro en Artes, en el Colegio Sainte-Barbe, trabajó como ayudante de enfermería en el Hôtel-Dieu de París¹⁵ para mantenerse economicamente^c y en su tiempo libre estudiaba medicina; alcanzó el grado de docteur-regent el 14 de noviembre de 1782 con la tesis titulada Est-ce que plethora est suffisant pour produire l'évacuation menstruelle? Trabajó

^a Los méritos para esta consideración, entre los fundadores de la Cardiología, son: su texto de Cardiología, que fue considerado la Biblia de la Cardiología durante casi un siglo; describió el "estremecimiento catario" en la estenosis mitral, estableció la diferencia entre hipertrofia ("aneurisma activo") y dilatación ("aneurisma pasivo") del corazón, considerando esta última patológica. Hizo la diferenciación entre cardiopatías orgánicas y funcionales, describió la pericarditis fibrinosa y la tuberculosis del pericardio, describió las lesiones valvulares congénitas y adquiridas, llamó la atención sobre la asociación frecuente entre endocarditis, miocarditis y pericarditis, introduciento el término carditis. ^{15,22}

^b Ensayo sobre las enfermedades y las lesiones orgánicas del corazón y de los grandes vasos, ¹⁴ escrito con la ayuda de Horeaut y Mérat. ⁴⁰

^c Su padre, el abogado Pierre Corvisart, deseaba que el hijo siguiera la misma profesión, pero, al optar por la medicina, le retiró el subsidio.¹²





Figura 2. William Osler.

en Saint-Sulpice^d. Fue nombrado profesor de clínica médica, en el Hospital de La Charité, donde ocupaba el puesto de *médecin expectant*, y en 1788 llegó a ser *médecin-en-second*. En 1795 fue profesor de la École de Santé. En 1797, comenzó a dar clases en el *Collège de France* y el mismo año tradujo del latín al francés^e (*Aphorismes sur la connaissance et la curation des fièvres*) la obra de Maximillian Stoll (1742-1787) (*Aphorismi de cognoscendis et curandis febribus*); fue editor fundador del *Journal de médecine, chirurgie et pharmacie*.⁷ En 1808, tra-

dujo del latín al francés^f la obra de Josef Leopold Auenbrugger (1722-1809), *Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi* (1761),^{8,13} que trata sobre la percusión como método clínico exploratorio.⁴ Napoleón lo nombró: oficial de la *Légion d'Honneur*, barón y *commandeur de l'Ordre de la Réunion*. Fue nombrado miembro de la Academia de Ciencias en 1811 y de la Academia de Medicina en 1820.⁹

Falleció el 18 de septiembre de 1821, tras varios ataques de apoplejía^g, en Courbevoie. Entre sus discípulos destacados estuvieron: René Laennec, Guillaume Dupuytren, Georges Cuvier, Pierre Bretonneau, Bichat, Broussais, Bayle, y Bouillaud.^{7,11} Corvisart está enterrado en el cementerio de *Athis-Mons el Essonne*. Una calle y una estación de metro de París llevan su nombre. En 1964, un timbre con su efigie de 0.20 francos fue emitido por el Correo de la República francesa.¹¹

William Osler (1849-1919)

William Osler^h es considerado padre de la Medicina Interna aun en nuestro medio, aunque debería serlo sólo de la Medicina Interna anglosajona (canadiense-estadounidense-inglesa), pues su vida y obra transcurrieron en estas regiones.²¹

Nació el 12 de julio de 1849, en Bon Head, Ontario (antes Canadá Oeste), Canadá. Se graduó de médico en 1872, en la Universidad de McGill en Montreal, Quebec, Canadá. Entre 1872 y 1874 hizo estudios de posgrado en Londres, Inglaterra, Berlín y Viena. En 1874 fue profesor

^d No quiso trabajar en el Hôpital des Paroisses, pues la fundadora del mismo, la señora Necker, lo obligaba a usar peluca.

^e La estancia infantojuvenil con su tío materno, párroco de Vimille, le permitió aprender latín.

^f Rosière de la Chassagne, había hecho una traducción previa en 1770, pero pasó inadvertida.³⁹

g De hemorragia cerebral.40

^h En 1884, utilizó el pseudónimo de Egerton Yorrick Davis, para publicar un caso ficticio de *penis captivus*, en The Philadelphia Medical News⁴¹).

(lecturer) en la Universidad de McGill.²¹ En 1878 trabajó como patólogo e internista en el Hospital General de Montreal. En 1884 fue nombrado jefe de medicina clínica en la Universidad de Pensilvania. En 1889 ocupó el puesto de jefe de Medicina Interna en el Hospital Universitario de la Universidad Johns Hopkins.¹⁶

En 1892 publicó su obra cumbre, considerada el primer libro moderno de Medicina Interna:16,17 The principles and practice of Medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine, con un tiraje de 26,000 ejemplares;²¹ la obra fue traducida al francés (1908), alemán (1909), ruso, portugués, español (1925 y 1945) y chino (1910 y 1925). Durante 24 años Osler publicó nueve nuevas ediciones (1898, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1909, 1912, 1916), según el avance de conocimientos médicos; en las ediciones 8^a a 10^a participaron como coautores Lewellyn F Barker y William S Thayerⁱ; a la muerte de Osler (1919), Thomas McCrae dirigió la obra hasta la 12ª edición (1935), a la muerte de éste, continuó como director Henry Christian hasta la 16^a y última edición en 1947, con un tiraje aproximado de 500,000 ejemplares.18 En la misma carta a L Barker citada, Osler también decía: "... Considero que sería posible tomar algunas acciones para que la obra fuese un Tratado de Medicina de la Universidad Johns Hopkins..."; tomando esto en cuenta, se revisó la obra y se concibió como un Tratado de Medicina Johns Hopkins, presentándolo como la 17ª edición la editorial Appleton-Century-Crofts; la 21^a edición, dirigida por A McGehee Harvey y colaboradores, fue publicada en 1984 y traducida al español en 1988;19 la 23ª edición fue dirigida por John D Stobo y colaboradores y publicada en 1996 por Appleton & Lange.

Otra de sus obras escritas se tituló: *Aequanimitas* (1904).²⁰ Fue editor fundador del *Quarterly Journal of Medicine*, en 1908.²¹

En 1905, Osler fue nombrado profesor real de medicina, en Oxford, Inglaterra. En 1911 se le concedió el título de *baronet*, motivo por el que se antepone el *Sir* a su nombre.

Murió en Oxford, en 1919, de bronconeumonía y empiema^k.

La donación de sus libros (7000 volúmenes) a la Universidad de McGill formaría la base de la llamada biblioteca osleriana, fundada en 1929, ahí reposan sus cenizas.²¹

Su apellido es epómimo de varios términos médicos: fenómeno de Osler (aglutinación plaquetaria), síndrome de Osler-Weber-Rendú-Dimitri (telangiectasia hemorrágica hereditaria), enfermedad de Osler-Vaquez (policitemia rubra vera), enfermedad de Osler-Libman-Jaccoud (endocarditis bacteriana subaguda), síndrome de Osler-Libman-Sacks (endocarditis verrugosa en el lupus eritematoso sistémico), maniobra de Osler (para detectar pseudohipertensión), nódulos de Osler (en endocarditis), síndromes de Osler (litiasis en el ámpula de Vater, síndrome de vena cava inferior), angioedema herodofamiliar de Osler, signo de Osler (pigmentación ocre, en la esclerótica, en la ocronosis), tríada de Osler-Heschl (asociación de neumonía, endocarditis y meningitis, por neumococo; también se le conoce como tríada de Austrian), filaria de Osler (Oslerus osleri, nemátodo que parasita la tráquea de los cánidos). 16,21 Al cumplir 50 años de su fallecimiento, en 1969, el gobierno de Canadá

¹ Cuando llegó la fecha para la 7ª edición, Osler le escribió en una carta a L Barker: "... Esta nueva edición no puede ser una revisión muy importante, pues insisten en no desbaratar los grabados, pero en la siguiente edición podemos hacer lo que mejor nos parezca. Sería magnífico que usted y Thayer me acompañaran como coautores...".¹⁹

i "Aequanimitas es la calma, la serenidad, la ecuanimidad y la transparencia que debe tener el médico ante cualquiera adversidad relacionada con el acto médico" (W. Osler, 01-05-1889, ceremonia de graduación, Universidad de Pensilvania).^{21,34}

^k Durante la pandemia de gripe española.⁴¹



lo honró con una estampilla.²¹ Se han reunido 78 de sus frases famosas y pueden consultarse en línea³⁵ y algunas en impreso.³⁶

En México

En México, si se propusiera dar el título de padre de la Medicina Interna, es muy probable que la elección recayera en José Terrés (**Figuras 3 y 4**).

José Terrés

José Luis Juan Maximiliano Terrés Jimeno¹ (1864-1924) nació en el antiguo callejón de la Polilla (hoy Meave),26 en la Ciudad de México, el 6 de julio de 1864.23 El 30 y 31 de marzo de 1886 presentó su examen profesional en la Escuela Nacional de Medicina. Aún siendo estudiante de medicina, en 1882, fue miembro de la Sociedad Metodófila Gabino Barreda, por sus conocimientos filosóficos. En 1884 fue vicepresidente del segundo congreso estudiantil.38 El 3 de agosto de 1886 obtuvo el puesto de Jefe de la Cátedra de Clínica Interna, en el Hospital de San Andrés. En 1888 obtuvo por oposición el puesto de profesor adjunto de Clínica Interna.²⁶ El 2 de abril de 1897 obtuvo la plaza de profesor de Patología Médica. Fue Jefe del Pabellón de Tifosos del Hospital General. Fue secretario de la Escuela Nacional de Medicina en 1901. Ingresó a la Academia Nacional de Medicina el 13 de noviembre de 1895, con una ponencia titulada: Historia de la gripa en México; en la Academia, ocupó diversos cargos en las mesas directivas: secretario (1896-1897), vicepresidente (1899-1900 y 1906-1907) y presidente (1900-1901, 1907-1908 y 1911-1912). Fue director del Instituto Médico Nacional de 1909 a 1915. Fue presidente del VI Congreso Médico Nacional (Toluca, del 18 al 25 de abril de 1920).²⁴ En 1888, fundó junto con Ricardo Cicero y presidió la Sociedad Mexicana de Patología Interna, que contaba con 40 socios activos más

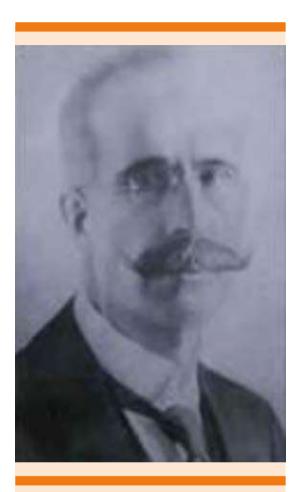


Figura 3. José Terrés.²⁹



Figura 4. Firma autógrafa de José Terrés.³⁰

los correspondientes;⁴⁴ dirigió el órgano divulgativo de esta sociedad, la *Revista Médica*.^{42,43} En el extranjero fue nombrado miembro honorario de *The National Association for the Study of Epilepsy and the Care and Treatment of Epileptics*;^{23,24} fue

¹O José Luis Juan Fernando Terrés Jimeno.²⁴

presidente de la sección de enfermedades de niños en el V Congreso Médico Panamericano (celebrado en Guatemala)²³ y presentó trabajos en el Congreso Médico, celebrado en Moscú, en 1897.²⁶

Escribió varios textos: Métodos de exploración (tipografía de la Oficina Impresora de Estampillas-Imprenta del Gobierno Federal en el ex-Arzobispado, 1892-1893), El paludismo en México (imprenta del Gobierno Federal en el ex-Arzobispado, 1893), Manual de Propedéutica Clínica (Tipografía Económica, 1914, que incluyó la obra previa Métodos de exploración), Introducción a la Clínica Médica (Imprenta Franco-Mexicana, 1918), Sumarísimo Manual de Anatomía, Fisiología e Higiene (Imprenta Franco-Mexicana, 1919), Guía del estudiante de Clínica Médica, La etiología del Tabardillo47 y el primer libro en México que cubría todos los aspectos que se consideran en el área de la Medicina Interna, el Manual de Patología Interna; la primera edición data de 1901 (tomo 1)²⁷ y 1903 (tomo 3) [Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento]; la segunda edición data de 1909 (tomos 1 y 2) y 1910 (tomo 3) [Tipografía Económica]. La tercera edición, en 6 tomos, quedo inédita;23 la obra fue texto para varias generaciones.²⁵

Además de los libros publicados, también escribió más de 200 artículos para diversas revistas médicas (*Anales del Instituto Médico Nacional, Gaceta Médica de México*, etc.). ^{45,46} A iniciativa de Terrés, se debió la publicación de la Farmacopea Nacional (1913). ^{42,46}

Fue catedrático (1914-1915) de Fisiología, Anatomía e Higiene en la Escuela Nacional Preparatoria; en esa escuela (antiguo Colegio de San Idelfonso), en donde había sido alumno (1876), fue director (1905-1906, el cargo lo asumió el 19 de febrero de 1905). Fue director general de educación primaria en el Distrito Federal en 1912 y miembro del Consejo Superior

de Educación Pública.^{24,31} Fue inspector de las escuelas municipales de la Ciudad de México.⁴⁷

Tres de los anales de la Escuela Nacional de Medicina (1907-1910) están dedicados a la transcripción de sus lecciones de clínica.²⁴

Murió el 3 de febrero de 1924, en la Ciudad de México, de tuberculosis; sus restos reposan en el Panteón Español. El 8 de mayo de 1924 se llevó a cabo en el anfiteatro de la Escuela Nacional Preparatoria una velada fúnebre organizada por 19 instituciones; el 6 de julio de 1925 se le puso el nombre de José Terrés a un aula del Hospital General; el 14 de junio de 1930 el Departamento del Distrito Federal le puso el nombre de José Terrés a una calle de la colonia Doctores^m;^{24,26} en 1944 la Academia Nacional de Medicina instituyó el premio anual José Terrés; el 12 de septiembre de 1945 se inauguró el Hospital José Terrés, en Sultepec, Estado de México.^{23,28}

Luego entonces, José Terrés, por haber escrito el que puede considerarse el primer libro de Medicina Interna en México (Manual de Patología Interna, 1901), por haber fundado y presidido la que podría ser la primera sociedad médica de Medicina Interna en México (Sociedad Mexicana de Patología Interna, 1888) y por todos sus demás méritos, es un fuerte candidato (quizá el único), al título de padre de la Medicina Interna en México.

En Colombia

En Colombia se considera padre de la Medicina Interna a José María Lombana Barreneche (**Figura 5**)ⁿ.³²

 $^{^{\}rm m}$ Calle que sale de 3a. Dr. Barragán y termina en el Hospital General (antes Zona Postal 7). 26

ⁿ Sin embargo, la Asociación Colombiana de Medicina Interna, en 2012, estableció como Día del Internista el 12 de julio, en honor al natalicio de W Osler.^{33,34}





Figura 5. José Lombana.

José María Lombana Barreneche

José María Lombana Barreneche (1854-1928) nació en Santa Marta, Magdalena. Egresó en 1874 de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional (Bogotá); en 1891 fue vinculado a su *Alma Mater*, donde ejerció las cátedras de anatomía patológica y de clínica médica. Formó la primera generación de internistas del país. Fue miembro de la Academia Colombiana de Medicina y en 1908, su presidente.³⁷

Falleció a los 75 años, en Bogotá, el 20 de noviembre de 1928, siendo sepultado en el Cementerio Central de Bogotá. Lombana se dedicó al manejo de las enfermedades internas, dando la base para la creación de la Medicina Interna como especialidad en Colombia. ³² La Asociación Colombiana de Medicina Interna creó la Conferencia José María Lombana Barreneche, que se

dicta cada dos años.³⁷ La Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias Forenses otorga una medalla con su nombre.

REFERENCIAS

- Hipócrates. Tratados. Edit. Gredos-RBA contenidos editoriales y audiovisuales, coleccionables, Madrid, 1982-2015:1a. solapa
- Pontificia Universidad Católica de Chile. Apuntes de historia de la medicina. Figuras de la medicina del Renacimiento. Paracelso (http://publicacionesmedicina.uc.cl/HistoriaMedicina/FigurasParacelso.html) (consultado el 20-11-2018).
- Medrano GF. Un apunte a la Historia de la Medicina Interna: ni en Alemania ni por Strümpell. Medicina Interna. Bitácora de Francisco Medrano González 2013 ene. 7 (http:// fmedranogmedicinainterna.wordpress.com/2013/01/07/ un-apunte-a-la-historia-de-la-medicina-interna-ni-enalemania-ni-por-strumpell/) (consultado el 20-11-2018).
- Flores FRA. Antecedentes históricos de la estetoscopia. Percusión, en: Flores FRA, Gómez SLM. La estetoscopia. Teoría, práctica y enseñanza-aprendizaje. Edit. Trillas, México, 2018:12.
- Serra VMÁ. Sir William Osler: el padre de la medicina moderna. Aportes a la reumatología. Rev Cub Reu 2015;17(S1):162-168.
- Cornejo L. Desde Corvisart hasta la medicina digital. La Prensa 2010 ago. 10 (https://impresa.prensa.com/opinion/ Corvisart-medicina-digital_0_2905209595.html) (consultado el 21-11-2018).
- Fresquet JL. Jean Nicolas Corvisart (1755-1821). Historia de la medicina. Biografías (https://www.historiadelamedicina. org/corvisart.html) (consultado el 21-11-2018).
- Schott H (dir.). Invención de la percusión, en: Crónica de la medicina. Intersistemas, México, 2008:225.
- TSW. Jean Nicolas Corvisart. Ame J Surg 1935 jan.;27(1):176-177
- Cantwell JD. Jean-Nicolas Corvisart. Clin Cardiol 1988 nov.;11:801-803.
- Riaud X. «No creo en la medicina, creo en Corvisart».
 Instituto Napoleónico México-Francia[®] (http://inmf.org/riaudcorvisart.htm) (consultado el 21-11-2018).
- 12. Halls DJF. Life and times of Jean Nicolas Corvisart (1755-1821). Proc R Soc Med 1941 mar;34(5):239-246.
- Acierno LJ. Historia de la Cardiología. Exploración física. Intersistemas, México, 1997;II:267-271.
- Estañol B. Jean Nicolás Corvisart. El descubrimiento de la percusión, en: La invención del método anatomoclínico. UNAM, Coordinación de Humanidades. Facultad de Medicina, México, 1996:35-37.
- Barquín CM. La medicina contemporánea. Escuela de París, en: Historia de las ciencias de la salud. UNAM, Di-

- rección General de Publicaciones, Facultad de Medicina, 1989:327-329.
- González-Vélez M. Sir William Osler. Desde el nacimiento de los hospitales universitarios hasta la satisfacción por la medicina moderna. Rev CES Med 2012;26(1):121-129.
- Rozman C. Sobre los textos de medicina interna: pasado, presente y futuro. Med Clin (Barc) 1998;111(8):298-301.
- Espinosa BAD. La clínica y la medicina interna. Pasado, presente y futuro. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba. 2011:passim.
- Los editores. Prefacio a la decimoséptima edición, en: McGehee HA, Johns RJ, McKusick VA, Owens AH, Ross RS. Tratado de Medicina Interna. Nueva Editorial Interamericana, México, 1988.
- Osler W. Aequanimitas. Con otros discursos pronunciados ante estudiantes de medicina, enfermeras y médicos recibidos. The Blakiston Co.-The Maple Press Co., York, Filadelfia, 1942.
- Young P, Finn BC, Bruetman JE, Emery JDC, Buzzi A. William Osler: el hombre y sus descripciones. Rev Med Chile 2012 sept.;140(9):1218-1227.
- Holtz D, Mena JC. (edits.). El boom revolucionarrio: la Cardiología del siglo XIX. Francia, centro de la enseñanza clínica, en: Corazón de principio a fin. Recuento histórico de la Cardiología. Trilce Ediciones, México, 2009:67-68.
- Bada TJJ. "Terrés". Estudio biográfico. Saber y magisterio de la medicina de su tiempo. El espíritu de la época. s.p.d.i., México, s.f.:passim.
- Fajardo-Dolci G, Becerra PC, Garrido C, de Anda BE. El doctor José Terrés y su tiempo. Rev Med Hosp Gen Mex 1999;62(3):219-225.
- Martín-Abreu L. Propedéutica y Medicina Interna, en: Méndez CF. Francisco Méndez Oteo y nuestros autores en la Medicina Mexicana del siglo XX. Méndez Editores, México, 2001:449-468.
- 26. Morales DC. Quien es quien en la nomenclatura de la Ciudad de México (Apuntes biográficos de las personas cuyos nombres aparecen en dicha nomenclatura). B. Costa-Amic Editor, México, 1971:574 (ítem: Terrés, Dr. José).
- Rodríguez PCA, Carreón BRM. El médico Terrés. Gac Fac Med UNAM 1992 may. 10 (http://www.qualitat.cc/id104. html) (consultado el 23-11-2018)
- Carrillo AM. José Terres y la rigurosa observación del enfermo, en: Biografías de profesores de la Facultad de Medicina. Gac Fac Med UNAM 1999 mar. 10 (http:// www.facmed.unam.mx/publicaciones/gaceta/mar1099/ profesores.html) (consultado el 24-11-2018).
- Somolinos PJ. El doctor don José Terrés y su tiempo. México, 1973.
- Terrés J. El paludismo en México. Imprenta del Gobierno Federal en el ex-Arzobispado, 1893.
- Díaz y de OC. La Escuela Nacional Preparatoria. UNAM, Instituto de Investigaciones Estéticas, México, 1972;I(Los afanes y los días 1867-1910):passim.

- D'Achiardi R. Conferencia Lombana Barrenche. La medicina interna en Colombia. Relevancia de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Acta Med Colomb 2009 ene.-mar.;34(1):42-47.
- Hurtado DY. Asociación colombiana de Medicina Interna celebra el día del internista. La Crónica del Quindio 2012 jul. 12 (http://www.cronicadelquindio.com/noticia-completatitulo-asociacion_colombiana_de_medicina_interna_celebra_el_dia_del_internista-seccion-salud-nota-49199.htm) (consultado el 25-11-2018).
- Esguerra GR. La medicina interna. El Espectador 2012 jul.
 (https://www.elespectador.com/opinion/la-medicina-interna-columna-363584) (consultado el 25-11-2018).
- William Osler quotes (http://thinkexist.com/quotes/william_osler/) (consultado el 25-11-2018).
- 36. Huth EJ, Murray TJ. Medicine in quotations. Views of health and disease through the ages. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, Philadelphia, 2000:passim.
- de Francisco Z A. Doctor José María Lombana Barreneche. encolombia (https://encolombia.com/libreria-digital/ lmedicina/humanismo/humanismo-josemarialombana/) (consultado el 25-11-2018).
- Cerecedo CVB, Cerecedo OJF, Romero SG, Camacho AJ. El Hospital General de San Andrés. Reuniones y Sociedades Médicas del siglo XIX (2a. de 3 partes). Rev Fac Med UNAM 2008 ene-feb;51(1):33-38.
- Garrison FH. An introduction to the History of Medicine with medical chronology, suggestions for study and bibliographic data. WB Sauders Co, Philadelphia, 1929:414.
- 40. Pérez TR. ¿Qué es y en donde está la enfermedad?, en: El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia. Facultad de Medicina, UNAM-Conacyt-FCE, México, 1988;II:74.
- Rooney A. La Historia de la Medicina. Desde la curación primitiva hasta los milagros de la medicina moderna. Grupo Editorial Tomo, México, 2013:196
- Enciclopedia de México. Barsa Planeta, México, 1999-2004 (ítem: Terrés, José).
- Méndez CF. Revistas Médicas Mexicanas, en: Barquín CM, Méndez CF. Historia Gráfica de la Medicina. Méndez Editores, México, 2009:795-799.
- 44. Saldaña JJ, Azuela LF. De amateurs a profesionales. Las sociedades científicas en México en el siglo XIX. Quipu (Revista Latinoamericana de Historia de las Ciencias y la Tecnología) 1994;11(2):135-171.
- Palomar de M J. Diccionario de México. Edit. Trillas, México, 2005:1300 (ítem: Terrés, José).
- León-Portilla M. (dir.) Diccionario Porrúa. Historia, biografía y geografía de México. Edit. Porrúa, México, 1995:3478 (ítem: Terrés. José).
- Musacchio H. Milenios de México. Diccionario enciclopédico de México. Hoja Casa Editorial, México, 1999;III:2991 (ítem: Terrés, José).



LO ÚLTIMO NOTICIAS REPORTAJES LA FAMILIA







erreión inmediatra

Rapidez de acción en el alivio sintomático.1

Supresión sostenida del pH esofágico.²

Control efectivo de los síntomas de la ERGE durante la noche.2





Gastritis



Reflujo



Acidez



Agruras

#TENRÉPIDOCOMOUNTWIT

BIBLIOGRAFÍA: 1.- Howden C. (2005). Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy –potential advantages. Aliment Pharmacol Ther. 22(s3), 25–30. 2.- Gerson L. B., Mitra, S., Bleker, W. F., & Yeung, P. (2012). Control of intra-oesophageal pH in patients with Barrett's oesophagus on omeprazole-sodium bicarbonate therapy. Aliment Pharmacology & Therapeutics, 35(7), 803–809.

Reg. Núm. 144M2015 SSA IV. No. de Aviso SSA: 163300202C4588



El reporte matutino. Una actividad educativa única

Morning report. A unique learning experience.

Carlos A Andrade-Castellanos

Resumen

El término reporte matutino se utiliza para describir un foro de discusión en donde los médicos presentan y discuten uno o más casos clínicos. Las metas educativas del reporte matutino son, entre otras, la enseñanza basada en casos, facilitar las habilidades de presentación de los becarios y promover la capacidad de toma de decisiones. Además, esta actividad permite evaluar la calidad del cuidado otorgado facilitando acciones que podrían reducir la morbilidad y mortalidad hospitalaria. La discusión de los casos clínicos debe ser en un ambiente propicio; será preciso, por tanto, conocer los elementos del proceso de enseñanza para así cumplir los objetivos de programa académico. Se realiza una revisión bibliográfica de los beneficios teóricos del foro denominado reporte matutino.

PALABRAS CLAVE: Reporte matutino; enseñanza; medicina interna.

Abstract

Morning report is a case based conference where physicians present and discuss clinical cases. While its primary goal is medical education (it was design to improve residents knowledge, leadership, presentation and problem-solving skills), the advantages for actual patients are many and include monitoring care and reviewing management decisions in a supportive, intellectually stimulating and controlled environment. Didactic style education, proper case selection and organizational characteristics are of upmost importance in designing a proper morning report. In this paper it is reviewed the theoretical benefits of implementing a morning report conference in an academic or university hospital.

KEYWORDS: Morning report; Teaching; Internal medicine.

Profesor de tiempo parcial de la especialidad de Medicina Interna, Universidad de Guadalajara. Internista adscrito al Servicio de Urgencias Adultos, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 17 de diciembre 2018 Aceptado: 10 de enero 2019

Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Andrade-Castellanos CA. El reporte matutino. Una actividad educativa única. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):783-788. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2809

www.medicinainterna.org.mx 783

"El profesor mediocre dice. El buen profesor explica. El profesor superior demuestra. El gran profesor inspira" William Arthur Ward

El término reporte matutino se utiliza para describir un foro de discusión en donde los médicos presentan y discuten uno o más casos clínicos. Este foro basado en casos favorece la abstracción y conceptualización de aspectos fundamentales del aprendizaje del médico en formación.

El reporte matutino es un componente importante en los programas de educación médica en nuestro país (aunque no todos los hospitales escuela lo han implementado). A través de la discusión académica, propiciada por la presentación de casos clínicos, se puede evaluar a los becarios y la calidad del cuidado médico otorgado por ellos y del sistema de salud en el que se desenvuelven. 1 La enseñanza basada en casos es, sin lugar a dudas, mejor que la ofrecida a través de conferencias y sesiones,2 además de ser una oportunidad para discutir diagnósticos diferenciales y planes de manejo con médicos de mayor experiencia que verbalizan sus ideas aterrizando el cuidado diario de los pacientes. Lo anterior hace honor al viejo proverbio chino de "Dime y lo olvido. Muéstrame y recuerdo. Involúcrame y entiendo". El reporte matutino tiene, además, la ventaja sobre las conferencias anatomopatológicas de poder detectar a tiempo las complicaciones potenciales de algunos pacientes en riesgo, facilitando acciones inmediatas que podrían reducir la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria.

Un reporte matutino típico se compone de internos de pregrado, residentes y uno o varios médicos adscritos al departamento o servicio médico en cuestión. El facilitador de las discusiones es, por lo general, el jefe de residentes o

el coordinador de enseñanza de la especialidad, cuya función es moderar la presentación de uno o más de los nuevos ingresos que se dieron en la guardia e interrogar o hacer participar al resto de los becarios con base en las jerarquías típicas de un hospital escuela. Lo anterior para ver, entre otras cosas, si lo hecho hasta ahora con el paciente fue acertado. Algunas de las preguntas a responder a este respecto son, por tanto: a) ;el abordaje del paciente, con base en sus síntomas, fue el adecuado?; b) ;el manejo y demás intervenciones establecidas fueron correctos?; c) ¿qué se requiere a continuación para confirmar la sospecha diagnóstica si es que ésta aún no se ha aclarado totalmente? En pocas palabras, la meta del reporte matutino es asegurar el bienestar y la seguridad del paciente, a la vez que se utiliza como método de enseñanza de la práctica médica hospitalaria. El reporte matutino también puede extenderse más allá de los casos que ingresaron a sala general durante la guardia; puede abarcar, también, pacientes de consulta externa,3,4 pacientes ingresados a sala de urgencias⁵ y pacientes admitidos en la unidad de terapia intensiva.

El modelo utilizado en el reporte matutino insiste en el pensamiento crítico a través de la discusión en tiempo real del conocimiento médico en general, dejando a un lado el conocimiento de las ciencias básicas, las anécdotas médicas y el conocimiento subespecializante (aunque siempre es deseable una breve explicación fisiopatológica de lo que está ocurriendo con el enfermo).

La mayoría de los residentes consideran al reporte matutino la actividad educativa más importante de su adiestramiento médico.⁶ Esto no es de extrañar, pues el análisis grupal de los síntomas, la síntesis de los hallazgos a la exploración física y de los apoyos paraclínicos son la experiencia más valiosa adquirida por un médico durante la etapa de su formación.



El desarrollo de la curiosidad intelectual y del autoaprendizaje son algunos de los resultados que se obtienen al llevar adecuadamente el reporte matutino. Utilizar casos clínicos de la vida real ofrece la oportunidad de perfeccionar el razonamiento clínico. El razonamiento analítico de los casos es el ideal a seguir, en lugar de la vía no analítica (intuitiva) o basada en patrones o guiones de enfermedades en donde puede existir un cierre prematuro del diagnóstico (**Figura 1**).

El análisis inicia con la generación de una hipótesis. Una hipótesis inicial puede ser general (por ejemplo, síndrome febril) o específica (por ejemplo, endocarditis). Una vez realizada la hipótesis, debe acumularse información que la apoye (asociaciones, debilidades y fortalezas que sugieran el diagnóstico presuntivo). La relevancia y la coherencia se refieren a que los hallazgos presuntivos sean compatibles con la fisiopatología alterada del hipotético estado patológico. La suficiencia se refiere a que la hipótesis en cuestión explique todos los hallazgos encontrados; esto es, que no haya cabos sueltos.

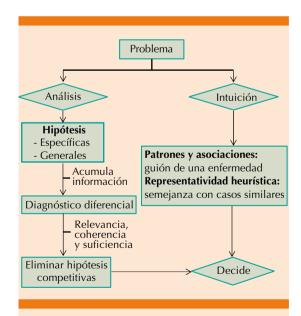


Figura 1. Razonamiento clínico por la vía analítica y la vía intuitiva.

La intuición utiliza la experiencia y el juicio para reconocer patrones y asociaciones de las enfermedades (algo así como el guión de una enfermedad; aquel que leemos en los libros de texto y que vemos personificado o puesto en escena por nuestros pacientes) y la semejanza de casos similares (representatividad heurística). Este método es el más adecuado cuando el clínico tiene buena cantidad de experiencia y poco tiempo para tomar una decisión. El método analítico, por otro lado, es una reflexión sistematizada orientada en procesos (prueba de hipótesis); tiene la desventaja de ser un proceso lento que requiere una carga cognitiva considerable. Este método es el más adeudado para el clínico con poca experiencia o con suficiente tiempo para realizar el análisis.7

La intuición del médico, sin duda, es importante: esto es parte del arte del diagnóstico –algo así como un sexto sentido del clínico–, fundamentado, claro está, en ver muchos pacientes y casos similares (algo preconcebido). Por otro lado, el análisis metódico tiene el potencial de evitar el error médico, especialmente si la información de la recogida de datos de la historia clínica y la exploración física se combina para dar una probabilidad numérica o matemática al diagnóstico: esto es la ciencia del diagnóstico. El equilibrio entre la intuición y el análisis distingue al médico internista. Después de todo, la principal técnica, el principal "procedimiento" del internista es el raciocinio.

Las metas educativas del reporte matutino son, entre otras, la enseñanza basada en casos (resolución de problemas), revisar y planear el manejo del paciente, promover y facilitar las habilidades de presentación de los becarios y promover la habilidad de toma de decisiones.⁸ Por lo general, el reporte matutino inicia con la presentación detallada del caso clínico en cuestión, seguida de la discusión y la formulación de preguntas con respecto al caso. Los residentes conside-

ran el mejor formato el que es interactivo, con preguntas y respuestas seguidas de la discusión por el médico adscrito. El equilibrio interactivo óptimo es a través del método socrático de preguntas, en el que el facilitador o moderador pregunta y el becario responde, seguido de la discusión didáctica por parte del moderador (el moderador habla y el becario escucha). El método socrático de preguntas es ideal para facilitar y retroalimentar el conocimiento. Este método se basa en realizar preguntas en relación con el caso clínico para determinar el grado de conocimiento previo del médico en formación, aumentando el grado de dificultad de las preguntas con base en las respuestas, llevando al médico en formación a un nivel superior de conocimiento. Cuando el médico formador ignora el conocimiento previo y pregunta cosas muy por encima de las habilidades del médico en formación se le denomina pimping, que se traduce al español como padrotear; es decir, que el médico formador se hace lucir y presume su conocimiento. Este último método genera ansiedad, aleja las funciones mentales de los lóbulos cerebrales y el hipocampo (comprensión y memoria) hacia la amígdala (reacción de lucha o huida), lo que dificulta el aprendizaje. 9 Las ventajas del método socrático es que sigue la línea fisiopatología de la enfermedad, pues induce al médico en formación a retomar su conocimiento adquirido en la facultad de medicina, uniendo el entendimiento científico a la medicina clínica (Cuadro 1).

Muchos médicos que forman recursos humanos creen que la enseñanza de la medicina se basa en la diseminación del conocimiento. Es inconsecuente que el estudiante tenga un conocimiento vasto si no lo sabe aplicar en beneficio de un paciente. La traducción del conocimiento a la práctica y su aplicación (desempeño o *performance*) es realmente lo que importa.

La interacción del médico formador y el médico en formación en un ambiente hospitalario pue-

Cuadro 1. Ejemplo del método socrático

Médico adscrito: Este paciente tiene insuficiencia hepática, ¿cómo podrías evaluar su severidad?

Médico interno: No lo sé, doctor.

Médico adscrito: Recuerda las principales funciones

del hígado, ¿qué hace este órgano?

Médico interno: Pues sintetiza factores de coagulación, albúmina, secreta bilirrubina hacia la vesícula...

Médico adscrito: ¡Exacto! Entonces, las concentraciones de bilirrubina y albúmina podrían darnos un pauta del funcionamiento, ¿cómo podríamos saber qué tan bien o mal se sintetizan los factores de coagulación?

Médico interno: Bueno, si mal no recuerdo, a través de la medición de los tiempos de coagulación.

Médico adscrito: ¡Así es! Existen varios modelos para estadificar la severidad de la insuficiencia hepática, como el puntaje de Child-Turcotte-Pugh que toma en cuenta las concentraciones de bilirrubina, de albúmina y los tiempos de coagulación...

de ser en ocasiones hostil, debido, en parte, a que la gran mayoría de los profesores no están capacitados para la formación de recursos humanos. Una circunstancia desfavorable de esa interacción es la rivalidad que puede suscitarse si el becario está más actualizado en alguna cuestión por interés propio en algún tema. No es infrecuente que el médico formador interprete esto erróneamente como un reto o prueba de su conocimiento por parte del becario. Definitivamente el médico formador debe ser paciente, comprensivo y dejar a un lado su ego con el fin de orientar al médico en formación. Por su parte, el médico en formación debe ser respetuoso de la autoridad y de la experiencia del médico formador para evitar roces innecesarios y permitir que la experiencia del aprendizaje sea de lo más confortable para ambas partes. A fin de cuentas se busca un bien común: la salud y seguridad del paciente.

Los casos clínicos a presentar en el reporte matutino se seleccionan como casos sencillos al inicio del año académico y casos más complejos al final del mismo. Otra opción es dividir



a los becarios en foros para afinar las habilidades diagnósticas (para internos y residentes de primer año), foros para afinar las habilidades terapéuticas (para residentes de segundo año), o foros de casos complejos o fuera de lo común para residentes de tercer y cuarto años.10 Los casos a analizar deben presentarse sin adornos o excesos. Debe presentarse solo lo que es preciso y suficiente (pertinentes positivos y pertinentes negativos), sin omitir datos importantes con el pretexto de hacer la discusión más interesante. El moderador debe determinar los objetivos de la sesión una vez que el caso es presentado y luego formular preguntas basadas en tales objetivos. Lo anterior con la finalidad de formular preguntas clínicas precisas y relevantes, como paso previo al aprendizaje basado en problemas.

Una vez planteadas adecuadamente las preguntas, y sí éstas no son fáciles de responder en el momento, se debe promover la habilidad de obtener la información médica que dé respuesta a tal interrogante (aspecto fundamental de la práctica médica basada en evidencias). 11 Los objetivos no deben ser más de cinco por sesión y deben ser claros y de interés para el becario y el currículo establecido en el programa académico. En sí, los objetivos pueden estructurarse para enunciar un verbo activo al final de una frase, como: "al final del reporte matutino, el residente será capaz de enlistar las principales causas de fiebre de origen oscuro". Según lo que se espera del becario, estos verbos activos pueden dividirse con base en lo que se busca: la comprensión, el análisis, la aplicación, la síntesis, el conocimiento o la evaluación,9 como se enlista a continuación:

- Enlista el diagnóstico diferencial.
- Diferencia, compara y contrasta las posibilidades diagnósticas.
- Organiza un diagnóstico de trabajo con los signos y síntomas.

- Define una enfermedad.
- Describe y explica la fisiopatología de la enfermedad.
- Identifica las causas del estado mórbido.
- Construye, demuestra e ilustra su abordaje diagnóstico razonado.
- Analiza y compara las opciones disponibles de diagnóstico y tratamiento.
- Escoge la prueba diagnóstica ideal y el tratamiento óptimo.
- Clasifica, evalúa y critica la evidencia actual en relación con el mejor tratamiento.
- Resuelve sus dudas en relación con el último punto.
- Predice el pronóstico del paciente.

Los objetivos pretenden que los becarios vinculen la teoría con la práctica, con la finalidad de que sean protagonistas activos de la construcción de sus propios conocimientos (la esencia del aprendizaje basado en problemas).

CONCLUSIONES

Existe evidencia de que el reporte matutino acorta la estancia hospitalaria. 12-14 Sin embargo, no hay evidencia que documente la efectividad del reporte matutino en relación con desenlaces clínicos importantes, como la mortalidad. Esto podría explicarse por las dificultades de llevar a cabo investigación científica en un contexto situacional multifacético y multifactorial, en diferentes organizaciones y audiencias. No obstante, estamos convencidos de que es el método docente ideal de aprendizaje de la medicina clínica en los hospitales escuela de nuestro país.

REFERENCIAS

 Parrino TA, Villanueva AG. The principles and practice of morning report. JAMA 1986;256:730-733.

- Freeman S, Eddy SL, McDonough M, Smith MK, et al. Active learning increases student performance in science, engineering, and mathematics. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:8410-8415. https://doi.org/10.1073/pnas.1319030111.
- Malone ML, Jackson TC. Educational characteristics of ambulatory morning report. J Gen Intern Med 1993;8:512-514. DOI: 10.1007/bf02600116.
- Spickard A 3rd, Ryan SP, Muldowney JA 3rd, Farnham L, et al. Outpatient morning report: a new conference for internal medicine residency programs. J Gen Intern Med 2000;15:822-824. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2000.91109.x.
- Sabbagh C, Chaddad M, El Rassy E. Experience of morning reports in the emergency department. Intern Med J 2015;45:780-783. doi: 10.1111/imj.12809.
- Ways M, Kroenke K, Umali J, Buchwald D. Morning report. A survey of resident attitudes. Arch Intern Med 1995;155:1433-1437. DOI: 10.1001/archinte.155.13.1433.
- Andrade CA. Manual de medicina interna hospitalaria. 1ª ed. México: Ed. Alfil, 2015;7-11.
- Amin Z, Guajardo J, Wisniewski W, Bordage G, et al. Morning report: focus and methods over the past three

- decades. Acad Med 2000;75(10 Suppl):S1-S5. DOI: 10.1097/00001888-200010001-00002
- Wiese J. Teaching in the hospital.1^a ed. Filadelfia: American College of Physicians, 2010.
- Ramratnam B, Kelly G, Mega A, Tilkemeier P, et al. Determinants of case selection at morning report. J Gen Intern Med 1997;12:263-266. doi: 10.1046/j.1525-1497.1997.012005263.x.
- Reilly B, Lemon M. Evidence-based morning report: a popular new format in a large teaching hospital. Am J Med 1997;103:419-426. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00173-3.
- Banks DE, Shi R, Timm DF, Christopher KA, et al. Decreased hospital length of stay associated with presentation of cases at morning report with librarian support. J Med Libr Assoc 2007;95:381-387. doi: 10.3163/1536-5050.95.4.381.
- Boushehri E, Khamseh ME, Farshchi A, Aghili R, et al. Effects of morning report case presentation on length of stay and hospitalisation costs. Med Educ 2013;47:711-716. doi: 10.1111/medu.12152.
- Wolfe JD, Gardner JR, Beck WC, Taylor JR, et al. Morning report decreases length of stay in trauma patients. Trauma Surg Acute Care Open 2018;3:e000185. doi: 10.1136/tsaco-2018-000185.

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.



es Quadriacción









Referencias: Quadriloid®. Información para prescribir. Laboratorios Liomont Reg. Núm. 033M2019 SSA VI. Aviso de Publicidad No. 1993300202C3187















Insuficiencia hepática fulminante por paracetamol

Fulminant hepatic failure due to paracetamol.

Rommel Jesús Rivas-Salazar, José Ángel Baltazar-Torres, Saily Guadalupe Centurión-Mora

Resumen

La insuficiencia hepática aguda es una enfermedad poco común pero que amenaza la vida y afecta con mayor frecuencia a pacientes que no tienen enfermedades preexistentes del hígado. El paracetamol (acetaminofén) es uno de los medicamentos analgésicos-antipiréticos prescritos con más frecuencia por los médicos y automedicados por las personas, cuyos efectos adversos son desde molestias leves hasta efectos adversos letales, que no necesariamente requieren la dosis tóxica para causar tales efectos graves. No es sorprendente que el paracetamol sigue siendo causa importante de sobredosis: desde intoxicaciones intencionadas (suicida) y no intencionadas (consumo crónico), cuyos efectos graves van desde la insuficiencia hepática fulminante relacionada con sobredosis hasta la muerte; la mitad de estos episodios se atribuyen al paracetamol y estos casos parecen estar aumentando cada vez más debido a su fácil acceso y venta libre. El objetivo de este artículo es comunicar un caso y revisar la bibliografía al respecto.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia hepática aguda; insuficiencia hepática fulminante; paracetamol; acetaminofén.

Abstract

Acute liver failure is a rare disease but life-threatening, and occurs more frequently in patients without preexisting liver disease. Paracetamol (acetaminophen) is one of the analgesic-antipyretic drugs most frequently prescribed by physicians and self-medicated by people, whose adverse effects are mild discomfort and even lethal side effects that do not necessarily require the toxic dose to cause such serious effects. Not surprisingly, acetaminophen remains a major cause of overdose: from intentional poisoning (suicide) and unintentional (chronic use), whose major effects are ranging from fulminant hepatic failure related to overdose to death; half of these episodes are attributable to paracetamol, and these cases seem to be increasing more and more, because of its easy access and free sale. The aim of this paper is to present a case report and a literature review.

KEYWORDS: Acute liver failure; Fulminant hepatic failure; Paracetamol; Acetaminophen.

Unidad de Cuidados Intensivos, UMAE, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 6 de septiembre 2018 Aceptado: 19 de septiembre 2018

Correspondencia

Rommel Jesús Rivas Salazar rommeljesus@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rivas-Salazar RJ, Baltazar-Torres JA, Centurión-Mora SG. Insuficiencia hepática fulminante por paracetamol. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):789-794.

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2519

www.medicinainterna.org.mx 789

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia: padres con diabetes, abuela materna con cirrosis hepática criptogénica, padre fallecido por cirrosis hepática alcohólica, tío con esclerodermia, primo con lupus eritematoso sistémico. La paciente era alérgica a cefalosporinas y sulfamidas; tenía infertilidad primaria con protocolo de salpingografía, administración terapéutica de hormonales por hiperpolimenorrea, con vitíligo desde hacía seis años tratado con medicina herbal o de origen botánico, consumo irregular de medicamentos herbolarios y complejo B.

Padecimiento iniciado cuatro semanas previas al ingreso, caracterizado con fiebre de 39ºC, dolor abdominal, diarrea acuosa, mialgias, artralgias, fatiga que le incapacitaba laborar. Tratada por médico extra-IMSS con acetaminofén 3-4 g/día en las últimas cuatro semanas. Por ausencia de mejoría se le agregó trimetoprim/sulfametozaxol (TMP/SMZ), la paciente tuvo urticaria, que se trató con clorfenamina y parametasona. Continuó con fiebre, por lo que se indicó claritromicina, ranitidina, dexametasona y paracetamol; sin embargo, continuó con adinamia e hiporexia; se agregó tos no productiva, se cambió el antibiótico por ciprofloxacino. A un mes de iniciado el padecimiento, se agudizaron los síntomas con ictericia, transaminasemia, hiperbilirrubinemia hipoprotrombinemia, anemia, encefalopatía e hipoglucemia. La paciente ingresó al Hospital de Especialidades del CMN La Raza, con dolor en el hipocondrio derecho, ictericia, coluria, pérdida de peso de 5 kg, edema y datos de hepatitis aguda. Se estudió desde el punto de vista tóxico (sobredosis de paracetamol, administración de hormonales, idiosincrasia a antibióticos, medicina herbolaria), infeccioso (virus, bacterias que produzcan síndrome de Weil, Listeria monocytogenes, Leptospira, Ricketsia, espiroquetas) e inmunológico (la paciente tenía vitíligo, carga familiar para lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y hepatitis autoinmunitaria). Las causas infecciosas se descartaron con el hemocultivo sin desarrollo, reacciones febriles, panel TORCH y virus de hepatitis no reactivos. La paciente fue valorada por el servicio de gastroenterología y reumatología debido a los anticuerpos ANA que fueron positivos, opinando que la necrosis hepática puede elevar los ANA y la negatividad de los antimitocondriales y normalidad de las inmunoglobulinas descartaba una hepatitis autoinmunitaria. La hipocomplementemia encontrada no es diagnóstica porque todas la enfermedades inflamatorias, infecciones que activen la vía del complemento, la vía clásica, alterna y de la lecitina pueden consumirse el complemento. El servicio de toxicología consideró que la paciente, debido a la administración crónica de acetaminofén, a pesar de estar en rangos terapéuticos, por tener fenotipo de esteatosis hepática y con cierto grado de inflamación hepática, puede ser susceptible y, ante casos reportados en la bibliografía médica de pacientes con cierta disfunción hepática, una dosis de 50% de la tóxica puede ser suficiente para la acumulación de su metabolito tóxico y causar insuficiencia hepática aguda (Cuadro 1). Los servicios que atendieron a la paciente concluyeron que la insuficiencia hepática aguda fue causada por la administración crónica de paracetamol.

Diagnósticos: hepatitis aguda de origen a determinar, probable daño hepático inducido por fármacos. Otros diagnósticos: anemia microcítica hipocrómica, acidosis metabólica compensada, hipocalemia, vitíligo.

La paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por deterioro clínico, con datos de encefalopatía hepática grado IV, edema cerebral, Glasgow 8, hipotensión, taquicardia, taquipneica, pupilas 2 mm, reflejos osteomusculares 1+, ictericia 4+, deshidratada, por lo que se indujo sedación e intubación, con ven-



Cuadro 1. Estudios complementarios

- Ultrasonido hepático (27-05-13): hepatomegalia de origen a determinar (hepatitis), vesícula y vías biliares y riñones normales.
- · Gasometría arterial.
- pH: 7.48, pCO₃: 24 mmHg, pO₃: 71 mmHg, SatO₃: 95%, HCO₃: 17.9 mmol/L, DB -4.0 mmol/L.
- pH: 7.41, pCO₂: 24 mmHg, pO₂: 102 mmHg, SatO₃: 100%, HCO₂:15 mmo/L, DB -9 mmol/L
- Examen general de orina: aspecto rojizo, muy turbio, densidad 1.030, pH 7.5, albúmina 30 mg/dL, glucosa, cetonas, esterasa leucocitaria y nitritos negativos, sangre 200, bilirrubinas +++, urobilinógeno 0.2 mg/dL, sedimento leucocitos 3/5 x campo, eritrocitos incontables, células epiteliales moderadas.
- Hemocultivo sin desarrollo.
- Reacciones febriles: tífico O negativo. Tífico H positivo 1:160, paratífico A y B negativo, Brucela y Proteus OX 19 negativo.
- TORCH: negativo.
- Hepatitis A, B, C y VIH: no reactivos.
- Inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA normales.
- Complemento C3 (32 mg/dL), C4 (7 mg/dL) (hipocomplementemia).*
- Anticuerpos antinucleares ANA: positivo dilución 1:160, moteado fino (negativo < 1:80).*
- Anti-mitocondriales positivo 1:160 (negativo).*
- Anti-SSA (Ro) (03.61), anti-SSB (La): 02.17, anti-Sm: 03.46, anti-RNP: 03.63, anti-Scl-70: 05.04. Todos negativos.

TORCH: toxoplasma, otros, rubéola, citomegalovirus, hepatitis.

tilación mecánica (VM) tenía derrame pleural bilateral, PaO₂/FiO₂ 204 torr, dependiente de norepinefrina, con presión arterial media de 86 mmHg; tenía hipoglucemia, el abdomen sin dolor con ascitis, hepatomegalia 2-2-2, en anasarca, anuria, acidosis metabólica. Tratamiento: sedación, soporte multiorgánico, ventilación mecánica, aminas, medidas antiedema cerebral, antiamonio, retos hídricos, diuréticos, solución glucosada en infusión, se mantendría con terapia de N-acetilcisteina y sustitución hepatorrenal (PRISMARS). Fue valorada por la unidad de trasplante para incluirla en la lista para recibir trasplante hepático como prioridad 0; sin embargo, la paciente falleció 23 horas después de su ingreso a la UCI.

La paciente fue sometida a necropsia total con hallazgos de necrosis masiva hepática, por lo que se concluyó el diagnóstico de insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia orgánica múltiple (**Cuadro 2 y Figuras 1 a 3**).

Ante las valoraciones en conjunto del equipo multidisciplinario (gastroenterología, reumatología, unidad de trasplantes y toxicología),

Cuadro 2. Resultados de la necropsia: diagnósticos anatomopatológicos finales

Enfermedad principal y causa de la muerte

Necrosis hepática masiva

Alteraciones concomitantes

Necrosis tubular aguda de ambos riñones Edema y congestión intersticial de ambos pulmones Edema y congestión intersticial cerebral Congestión pasiva y crónica del bazo

Alteraciones independientes

Laringitis crónica leve Cistitis crónica leve Hiperplasia folicular

junto con los hallazgos histopatológicos de la necropsia, puede concluirse que la insuficiencia hepática aguda se debió al paracetamol.

DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática aguda es una enfermedad poco frecuente con deterioro rápido de la función hepática que produce alteraciones en el estado mental y coagulopatía en los individuos sin enfermedad hepática conocida preexistente.^{1,2} Su incidencia es de 10/millón/año.^{2,3} Sinónimos: insuficiencia hepática fulminante,

^{*} Anormal.

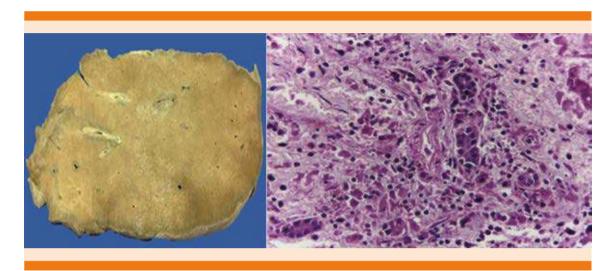


Figura 1. Imágenes macro y microscópicas del hígado.

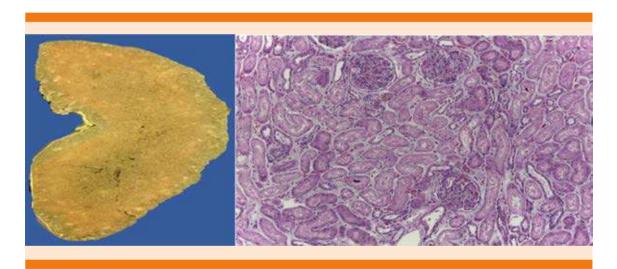


Figura 2. Imágenes macro y microscópicas del riñón.

hepatitis fulminante, necrótica. 4,5 Se clasifica en hiperaguda (< 7 días), aguda (7-21 días) y subaguda (21 días a 26 semanas). 6 Afecta a jóvenes sanos (de alrededor de 30 años), tiene alta morbilidad y mortalidad (sin trasplante hepático la supervivencia es de 10 a 15% y con trasplante de 65 a 70%) y representa un reto único en el tratamiento. 7

Diagnóstico

Síndrome clínico caracterizado por cualquier evidencia de cambio subclínico del estado mental (encefalopatía hepática), tiempo de protrombina prolongado > 4-6 segundos, INR > 1.5, en un paciente sin cirrosis hepática preexistente o con enfermedad hepática subyacente



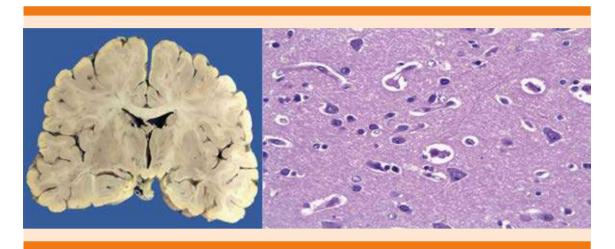


Figura 3. Imágenes macro y microscópicas del encéfalo.

con menos de 26 semanas de duración.⁶⁻⁸ La causa determina el mejor indicador del pronóstico y orienta al tratamiento específico; las más frecuentes son: daño hepático inducido por fármacos, que es el responsable de 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, entre los fármacos, el paracetamol o acetaminofén es el más frecuente (50-70%), otras causas corresponden a drogas ilícitas, hepatitis viral, enfermedad hepática autoinmunitaria y choque o hipoperfusión (isquemia) y 15% no tienen causa discernible.^{9,10}

Cuadro clínico

Desde fatiga, malestar general, anorexia, náuseas, dolor abdominal, fiebre, ictericia, estos síntomas progresan a encefalopatía, hipoglucemia, coma, hemorragia gastrointestinal, coagulopatía, hipotensión, insuficiencia respiratoria y renal, hasta disfunción orgánica múltiple. 11 Solo ante la ingestión intencionada (suicidio), las concentraciones séricas del paracetamol son útiles (dosis tóxica > 10 g/día); incluso 50% de los pacientes tiene antecedentes de ingestión no intencionada de paracetamol (administración crónica de dosis no tóxicas), en muchos de estos pacientes la

dosis ingerida sobrepasa la dosis recomendada (< 4 g/día); de éstos, 50% ingieren dosis en intervalos de 4-10 g/día y 38% ingiere múltiples productos con características hepatotóxicas, 12,13 consideramos que si el hígado por una razón tenía daño preestablecido por otra causa (hígado graso no alcohólico, autoinmunidad, consumo de alcohol, antibióticos, infeccioso, etc.), incluso 60% de la dosis tóxica de paracetamol puede desencadenar insuficiencia hepática fulminante.

Tratamiento

Debe darse de manera temprana antídoto Nacetilcisteína, independientemente de que la causa de la insuficiencia hepática aguda sea por consumo de paracetamol o no, medidas de soporte, evitar la hipotensión con vasopresores, la hipoglucemia con infusión de solución glucosada, reposición de volumen intravascular, medidas antiedema cerebral (sedación, ventilación mecánica, terapia hiperosmolar), antiamonio, inhibidores de protones, terapia con hemocomponentes, soporte hepatorrenal (PRISMARS) como medida de soporte hepático o como puente hacia el trasplante hepático ortotópico.¹⁴⁻¹⁸

CONCLUSIONES

La insuficiencia hepática aguda por paracetamol es una condición poco frecuente que debe sospecharse ante la ingestión intencionada o no intencionada de paracetamol, en pacientes jóvenes sanos, con ictericia, encefalopatía, elevación desproporcionada de las transaminasas (> 400 veces), hipoglucemia, hipoprotombinemia (INR > 1.5), insuficiencia renal, acidosis, porque se asocia con elevada mortalidad sin trasplante hepático urgente. Es suficiente una dosis de 50% de la tóxica ante la administración crónica de paracetamol y un hígado con daño subclínico puede ser el detonante para padecer insuficiencia hepática aguda. Incluso 50% de los pacientes tiene antecedentes de ingestión no intencionada, consumo crónico de dosis no tóxicas de paracetamol (< 4 g/día).

REFERENCIAS

- Polson J, Lee W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. Hepatology 2005;41(5):1179-1197. Doi: 10.1002/hep.20703.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med 2013;369:2525-34. Doi: 10.1056/NEJMra1208937.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010;376:190-201. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7.
- Sass D, Shakil A. Fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin N Am 2003;32:1195-1211.
- Khan S, Shah N, Williams R. Acute liver failure: a review. Clin Liver Dis 2006;10:239-58. Doi: 10.1016/j. cld.2006.05.010.

- Lee W, Larson A, Stravitz R. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011. Hepatology 2012;55(3):965-67. Doi: 10.1002/hep.25551.
- Fontana F. Acute liver failure. Liver 2008;10:1557-68.
- Stravitz T, Kramer A, Davern T, Shaikh O, Caldwell S, Mehta, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med 2007;35:2498-2508. Doi: 10.1097/01. CCM.0000287592.94554.5F
- Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354:731-9. Doi: 10.1056/NEJMra052270.
- Aragon G, Younossi Z. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. Cleveland Clin J Medicine 2010;77(3):195-204. Doi: 10.3949/ ccjm.77a.09064.
- Stolze-Larsen F, Nissen-Bjerring P. Acute liver failure. Curr Opin Crit Care 2011;17:160-164.
- Fontana F. Acute liver failure including acetaminophen overdose. Med Clin N Am 2008;92:761-794. Doi: 10.1016/j. mcna.2008.03.005.
- Schilsky M, Honiden S, Arnott L, Emre S. ICU management of acute liver failure. Clin Chest Med 2009;30:71-87.
- Lee W, Hynan L, Rossaro L, Fontana R, Stravitz R, Larson A, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplantfree survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;6:1-9. Doi: 10.1053/j. gastro.2009.06.006.
- Mohsenin V. Assessment and management of cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure. J Critical Care 2013;28:783-791. Doi: 10.1016/j. icrc.2013.04.002.
- Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. Curr Opin Crit Care 2008;14:179-88.
- Trotter J. Practical management of acute liver failure in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2009;15:163-67. Doi: 10.1097/MCC.0b013e3283293114.
- Stadlbauer V, Jalan R. Acute liver failure: liver support therapies. Curr Opin Crit Care 2007;13:215-221. Doi: 10.1097/ MCC.0b013e328052c4cc





TAMBIÉN



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

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

Aviso no. de entrada: 183300202C6982

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











Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Creutzfeldt-Jakob disease.

Yessica Eleanet García-Ortega,¹ Oscar Leonardo Bravo-Ruiz,¹ Mario Alberto Mireles-Ramírez,¹ José Juan Ramírez-Márquez,¹ David Alejandro Cabrera-Gaytán²

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una afección neuroselectiva y neurodegenerativa, de curso fatal, poco frecuente, que representa un desafío para el diagnóstico clínico. Se comunica el caso de un paciente de 52 años de edad con antecedente de ingesta de mamíferos silvestres durante su vida, con cuadro de disminución de la agudeza visual, demencia rápidamente progresiva, mioclonías, movimientos anormales y disfunción motora; con estudios auxiliares de diagnóstico diferencial dentro de parámetros normales y la determinación de la proteína TAU reactiva.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; proteína TAU; enfermedad por priones.

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is a neuroselective and neurodegenerative illness, with fatal course, which is rare and represents a challenge for clinical diagnosis. This paper reports the case of a 52-year-old male with a history of ingestion of wild mammals during his life, with a picture of diminished visual acuity, rapidly progressive dementia, myoclonus, abnormal movements and motor dysfunction; with auxiliary studies of differential diagnosis within normal parameters and the determination of reactive TAU protein.

KEYWORDS: Creutzfeldt-Jakob disease; TAU protein; Prion disease.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

² Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

Recibido: 26 de septiembre 2018 Aceptado: 2 de octubre 2018

Correspondencia

David Alejandro Cabrera Gaytán dcpreventiva@gmail.com david.cabrerag@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como

García-Ortega YE, Bravo-Ruiz OL, Mireles-Ramírez MA, Ramírez-Márquez JJ, Cabrera-Gaytán DA. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):795-801. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2583

www.medicinainterna.org.mx 795

ANTECEDENTES

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una afección neuroselectiva y neurodegenerativa, de curso fatal, poco frecuente en el quehacer diario de la práctica clínica; establecer el diagnóstico clínico representa un desafío para el médico tratante. En México se han reportado casos, pero de forma escasa^{1,2} y en el estado de Jalisco raramente.² Debe sospecharse clínicamente ante la existencia de demencia rápidamente progresiva, concomitante con mioclonías, afección cerebelosa, trastornos visuales o afección psiquiátrica. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiforme transmisible más común en humanos, 85% de los casos son reportados de tipo esporádico.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad, empleador de constructores que tenía los siguientes antecedentes heredo-familiares: padre finado en su juventud secundario a un accidente, madre finada, se desconoce edad y causa. El paciente negó antecedentes familiares de enfermedades neurológicas, cardiopatías, neoplasias y enfermedades crónico-degenerativas. Antecedentes personales no patológicos: habitaba en vivienda tipo urbana con todos los servicios, negó hacinamiento y antecedente de contacto con tosedores crónicos, así como exposición ocupacional a tóxicos o biomasas. Los familiares refirieron que durante su infancia y adolescencia el paciente consumía animales silvestres (armadillos, mapaches, ardillas, etc.); negaron zoonosis, así como viajes recientes. Antecedentes personales patológicos: dislipidemia diagnosticada seis meses previos a su padecimiento sin tratamiento farmacológico, sin otras enfermedades crónicodegenerativas. Se le realizó corrección de hernia hiatal hacía cuatro años sin complicaciones aparentes; tabaquismo negado, consumo de alcohol ocasional sin llegar a la embriaguez,

negó exposición a tóxicos, pesticidas, órganofosforados y metales pesados. Traumatismos y alergias negados.

El interrogatorio fue indirecto por medio de su cónyuge, quien reportó que inició su padecimiento aproximadamente cinco meses atrás, caracterizado por disminución de la agudeza visual, ataxia de la marcha y vértigo, que progresaron y se exacerbaron; en los últimos dos meses se agregaron alucinaciones visuales, que se caracterizaban por distorsión de objetos comunes. No tenía fiebre ni cefalea. Posteriormente, se añadió disminución del habla hasta llevarlo al mutismo, con indiferencia al medio y movimientos anormales caracterizados por mioclonías de miembros torácicos. Se realizó una tomografía de cráneo en medio privado que reportó hallazgos dentro de parámetros normales, además de citoquímico de líquido cefalorraquídeo dos semanas previas a su ingreso con pleocitosis de 51 células por campo, con 100% mononucleares, proteínas de 62 mg/dL y glucosa normal. La primera resonancia magnética con gadolinio (RM) de encéfalo se apreció a sus cortes axiales, sagitales y coronales ponderados en secuencias T1, t2, FLAIR, T1+GAD, DWI y ADC donde no se observaron colecciones epidurales o subdurales; los surcos y las cisuras mostraron moderada atrofia córtico-subcortical, en el parénguima no se observaron lesiones, el sistema ventricular era de características normales, el cerebelo y el tallo cerebral sin lesiones visibles. En secuencia difusión se observó el fenómeno de encintamiento cortical que abarcó los cortes frontal, parietal, occipital y temporal de forma bilateral. Ante la evolución desfavorable (11 días después de la resonancia magnética) el paciente fue llevado a la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico de Occidente, con mutismo, movimientos oculares tipo opsoclonus mioclonus y de movimientos anormales caracterizados por mioclonías, con predominio en las extremidades superiores. Como tratamiento inicial se prescri-



bieron valproato de magnesio 600 mg cada 8 horas y clonazepam 1 mg cada 12 horas con respuesta adecuada.

Exploración física: paciente con edad igual a la cronológica, cráneo normocéfalo, cuello cilíndrico sin adenomegalias, tórax simétrico con uso de musculatura accesoria para la respiración, con taquicardia, sin soplos ni ruidos agregados, pulmones con disminución de murmullo vesicular bilateral, con estertores crepitantes en el hemitórax derecho. Las funciones mentales en mutismo, no respondía a estímulos verbales, dirigía la mirada al explorador ante estímulos intensos. No cooperaba con la exploración. Los nervios craneales con pupilas isocóricas, con miosis de 2 mm y con hiporreflexia; fondo de ojo no valorable. Los movimientos oculocefálicos completos durante la exploración, se observaron movimientos oculares giratorios alternados con versión oculocefálica alterna a la izquierda y derecha, reflejo corneal preservado, gesticulación simétrica a la maniobra de Foix, reflejo nauseoso presente. El sistema motor con hipotrofia generalizada, movimientos articulares sin espasticidad y sin rigidez, movilizaba al estímulo álgico y de forma espontánea las cuatro extremidades. Los reflejos osteotendinosos, +++/+++ generalizados, con mioclonías espontáneas asincrónicas en las cuatro extremidades, que estaban disparadas o exacerbadas a la manipulación. La respuesta plantar flexora-bilateral, Hoffman y Trömmer ausentes de forma bilateral. El sistema sensitivo con gesticulación y movilización al estímulo álgico en las cuatro miembros. El sistema cerebeloso fue no valorable. Sin datos de irritación meníngea. A su ingreso se reportó eritrocitos 3.71%, hemoglobina 11.2 mg/dL, hematócrito 34.9 L/L, VCM 94 f/L, HCM 30.1 pg, plaquetas 331,000 109/L, leucocitos 8,53 mm³, neutrófilos 6.23%, VSG 34, anticoagulantes lúpicos 1.3, procalcitonina 0.49 pg/mL, glucosa sanguínea 87 mg/dL, urea 2.0 mmol/L, creatinina sérica 45.9 µmol/L, GGT 412 mU/mL, bilirrubina

total 0.4 mg/100 mL, albúmina 2.8 g/100 mL, ALT 83 mU/mL, AST 60 mU/mL, fosfatasa alcalina 132 mU/mL, fósforo 1.0 mEq/L, calcio 2.0 mEq/L, cloro 102 mEq/L, potasio 3.7 mEq/L, sodio 136 mEq/L, magnesio 0.8 mEq/L y DHL 671 mU/mL. Se realizó punción lumbar, con hallazgos de acelular, glucosa 88 mg/dL y proteínas 83 mg/dL. Gasometría arterial: pH 7.47, pCO₂ 46, PO₂ 91.5, HCO₃ de 33.3, saturación de 97.4%. Posteriormente, el paciente tuvo taquipnea, por lo que se auxilió con oxígeno suplementario. Al segundo día de estancia, el líquido cefalorraquídeo reveló eritrocitos, crenocitos de 99%, leucocitos negativo, glucosa 88 mg/dL y proteínas 83 mg/dL.

La tomografía axial computada de cráneo con rastreo abdomino-pélvico realizada al cuarto día mostró como único hallazgo neumonía basal derecha y el resto fue normal en términos imagenológicos, por lo que se inició tratamiento empírico con levofloxacino 750 mg intravenoso cada 24 horas con respuesta parcial al mismo, por lo que al tercer día se decidió escalar tratamiento a piperaciclina tazobactam 4 mg/0.5 g cada 6 horas.

Al séptimo día de estancia hospitalaria el paciente fue trasladado al servicio de imagenología para la realización de resonancia magnética (Figura 1) de encéfalo durante la que mostró deterioro respiratorio que se caracterizó por desaturación hasta 75% con apoyo de oxigeno suplementario (puntas nasales a 3 L por minuto) y uso de musculatura accesoria; se decidió la colocación de mascarilla reservorio con logro de saturación máxima de 86%. Pese a esto, el paciente continuó con deterioro respiratorio de forma gradual hasta 65-50%, por lo que se ofreció a los familiares terapia de manejo avanzado de la vía aérea, misma que no fue aceptada con la firma del desistimiento correspondiente. El tratamiento farmacológico continuó de forma empírica, con picos febriles

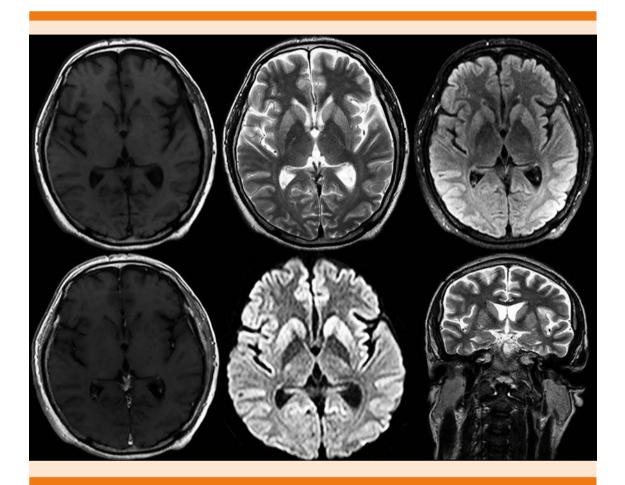


Figura 1. Resonancia magnética de encéfalo.

de 38.5°C. Ante esto, se tomó radiografía de tórax en la que se encontraron infiltrados difusos bilaterales, de igual forma, se evidenció elevación de tres unidades en procalcitonina, sin leucocitosis; debido a estos hallazgos se otorgó tratamiento con vancomicina a dosis de 3 g cada 24 horas en tres dosis. Los auxiliares de diagnóstico por laboratorio del séptimo día revelaron: eritrocitos 3.86%, hemoglobina 11.7 mg/dL, VCM 94 f/L, HCM 30.4, plaquetas 365 x 10⁹/L), leucocitos 11,000 mm³, neutrófilos 9.14%, VSG 36, procalcitonina 0.18 pg/mL, fósforo 0.8 mEq/L, calcio sérico 2.0 mEq/L, potasio 4.2 mEq/L, cloro 96.0 mEq/L,

sodio 132.0 mEq/L, magnesio 0.7 mEq/L, T4L 1.43 μ g/100 mL, TSH 1.32 mU/L, concentraciones séricas de vitamina B₁₂ 1408 pg/mL, VDRL negativo, anticuerpos SSA 2.644, anti-LA 2.38 y antinucleares negativo.

A su día 10 de estancia, el electroencefalograma reportó encefalopatía moderada con paroxismos de ondas bi y trifásicas generalizadas (**Figura 2**). El resultado del cultivo del líquido cefalorraquídeo a su ingreso fue negativo a crecimiento bacteriano y micótico; tinta China negativa. Se realizaron serologías para VIH, virus de hepatitis B y C, que fueron negativas.



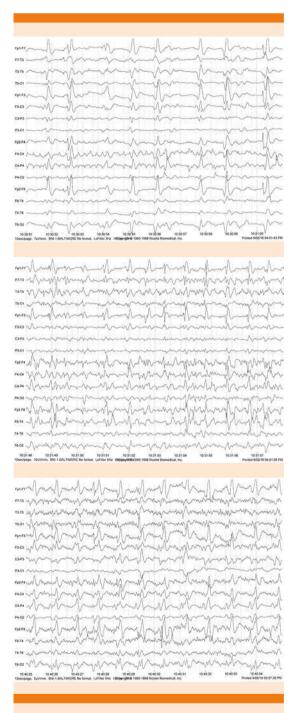


Figura 2. Electroencefalograma del paciente.

A 20 días de estancia hospitalaria, se tomó muestra de líquido cefalorraquídeo para deter-

minación de proteína TAU y proteína 14-3-3, que fue enviada al Laboratorio de Patología Clínica del Hospital Médica Sur, en la Ciudad de México. Los resultados se encuentran en la **Cuadro 1**.

El paciente egresó después de 18 días de hospitalización para continuar tratamiento a un segundo nivel de atención en Nayarit, en donde falleció siete días después. Se consultó a la familia respecto de la posibilidad de realizar la necropsia, que decidió no llevar a cabo este procedimiento.

DISCUSIÓN

En el paciente del caso comunicado se sospecha, por demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad priónica. Los estudios auxiliares de diagnóstico de laboratorio y gabinete se solicitaron, cuando se está ante un paciente con demencia rápidamente progresiva se hacen inicialmente estudios de laboratorio generales, que descartan enfermedad sistémica que se asocie con encefalopatía metabólica; asimismo, deben descartarse otras encefalopatías y panencefalitis infecciosas, mediante análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo. De igual forma, para descartar enfermedad vascular o tumoral se solicitó resonancia magnética. Una vez descar-

Cuadro 1. Resultado de las pruebas de laboratorio

Inmunoensayo	Resultado	Valor de referencia
Proteína 14-3-3	Negativo. No concluyente debido a la existencia de san- gre en la muestra	Negativo
Prueba confirmatoria RT-QuIC*	Positivo	Negativo
Proteína TAU	> 4000 pg/mL	0-1150 pg/mL

*Se realizó prueba confirmatoria de RT-QulC debido a que había sangre en la muestra y el valor de proteína 14-3-3 no pudo valorarse; sin embargo, el resultado positivo de la confirmación de la proteína priónica indica probabilidad de padecer el padecimiento.

tados estos padecimientos, debe considerarse la enfermedad por priones o encefalopatía espongiforme entre las causas de demencia rápidamente progresiva.

La mayoría de los pacientes (60%) refieren los síntomas clásicos de demencia y mioclonías vinculados con un patrón electroencefalográfico específico; de acuerdo con los criterios propuestos,5,6 se considera el diagnóstico posible, probable o definitivo de la enfermedad según los siguientes criterios: 1) Definido: diagnosticado por técnicas neuropatológicas, inmunocitoquímicas; Western blot con PrP resistente a proteasas o los tres. 2) Probable: demencia rápidamente progresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: mioclonías, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales-extrapiramidales, mutismo acinético, aunado a un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas de laboratorio: electroencefalograma típico (complejos de ondas agudas periódicas) en cualquier momento de la enfermedad, análisis positivo del líquido cefalorraquídeo 14-3-3 en pacientes con duración de la enfermedad de menos de dos años (o ambos), hiperintensidades en la resonancia magnética en el núcleo caudado, putamen en las imágenes ponderadas por difusión (DWI) [o ambos] o recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR). 3) Posible: Demencia rápidamente progresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: mioclonías, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales-extrapiramidales, mutismo acinético y la ausencia de un resultado positivo en electroencefalograma, resonancia magnética o proteína 14-3-3 y la duración de la enfermedad menor de dos años.7

El paciente tuvo los criterios de probable enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; esto por el hecho de que el paciente tenía antecedente de demencia rápidamente progresiva, los exámenes de neuroimagen mostraron encintamiento cortical, hiperintensidad del putamen y el núcleo caudado, electroencefalografía con complejos de ondas periódicas trifásicos y prueba RT-QuIC positiva, la sensibilidad de estos criterios para el diagnóstico de enfermedad esporádica de Cruetzfeld-Jakob es de 83% y la especificidad de 71%.8 La sensibilidad es de 94% y la especificidad de 90% con concentración de 1300 pg/mL.5

El ensayo RT-QuIC (real time quaking-induced conversion analysis) detecta fentogramas de proteína priónica anómala específica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (PrPCJD por sus iniciales en inglés) de todas las formas esporádicas de la enfermedad,8 aumenta la especificidad entre 97 y 100% y la sensibilidad a 96% para el diagnóstico probable de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, por lo que es la prueba con que se estableció el diagnóstico en nuestro paciente, aunque el patrón de referencia para el diagnóstico definitivo es el estudio histopatológico post mortem. Sin embargo, debido a que en nuestro medio institucional se carece de las condiciones necesarias dictadas por la Organización Mundial de la Salud para la realización de la necropsia y comprobar el diagnóstico definitivo mediante biopsia del tejido cerebral, no se contó con el beneficio diagnóstico de este estudio.¹⁰ A este paciente se le dio monitoreo continuo a través de tomografía axial computada y resonancia magnética, por lo que destaca la importancia del diagnóstico imagenológico, como en otros estudios.11

El promedio anual de mortalidad entre 1999 y 2002 fue de 1.67 por cada millón para todos los casos y de 1.39 por millón para la forma esporádica.¹² La media de supervivencia de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica es de cinco meses, 80% fallece durante el primer año.¹³

El diagnóstico diferencial en el contexto de demencia rápidamente progresiva es amplio,



incluye infecciones, intoxicaciones, trastornos metabólicos, autoinmunidad, vasculopatías y neoplasias. Sin embargo, el neurólogo tratante sospechó el diagnóstico ante el deterioro progresivo de meses sin explicación clínica de otro diagnóstico alternativo, de ahí su consecuente notificación al sistema de vigilancia epidemiológica. Hasta la fecha no hay un tratamiento que altere el cuadro clínico de las enfermedades por priones y lo único que puede ofrecerse son métodos paliativos.

El último caso comunicado en el Instituto (previo a este caso) fue en una paciente de 61 años de edad, residente de San Mateo Atenco en el Estado de México, registrado en julio de 2015, con detección de la proteína TAU, que no fue publicado en la bibliografía científica. En un reporte de India en casi tres años documentaron diez casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.¹⁴

Las limitaciones del estudio fueron no poder determinar la proteína 14-3-3, así como no contar con el diagnóstico histopatológico del encéfalo por necropsia.

REFERENCIAS

- Reyes MT, Aguilar S, Corona R, Vega I, Montalvo Colón C. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Médica Sur 9(2);2002:79-87.
- Calderón-Garcidueñas AL, Sagastegui-Rodríguez JA, Canales-Ibarra C, Farías-García R. Un caso de Creutzfeldt-Jakob en el noreste de México y revisión de conceptos actuales sobre enfermedad por priones. Gac Méd Méx 2001;137(6):589-594.
- Brandel JP, Delasnerie-Lauprëtre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alpérovith A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. Neurology 2000;54(5). DOI: 10.1212/wnl.54.5.1095.

- Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Med Int Mex 2007;23:34-46.
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence end the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979;5:177-188. DOI: 10.1002/ ana.410050212.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2009;132(10):2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191.
- Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2002;58:192-7. DOI: 10.1212/ wnl 58.2.192.
- McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, Wilham JM, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2012;72:278. doi: 10.1002/ana.23589.
- Bongianni M, Orrú C, Groveman BR, et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. JAMA Neurology 2017;74(2):155-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4614.
- Manix M, Kalakoti P, Thakur J, Menger R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. Neurosurg Focus. 2015 Nov;39(5):E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
- Madhusudhan K S, Das CJ. Creutzfeldt-Jakob disease: Importance of early magnetic resonance imaging. Ann Indian Acad Neurol 2009;12:52-3. doi: 10.4103/0972-2327.48859.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P. Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. Neurology 2003;61(6):783-91. DOI: 10.1212/01.wnl.0000084000.27403.15.
- Nuñez Cuerda L, Matías Salce ML, Colas Rubio J, Martín Barranco MJ, Marcos Sánchez F. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: dos nuevos casos en Talavera de la Reina. Rev Clin Esp 2008;208:193-6. https://doi.org/10.1157/13117041.
- Biswas A, Khandelwal N, Pandit A, Roy A, Guin DS, Gangopadhyay G, Senapati A. Case series of probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease from Eastern India. Ann Indian Acad Neurol 2013;16:659-63. doi: 10.4103/0972-2327.120486.

Suprime el dolor

Indicado en¹ Cefaléa Migraña Dolor de tipo:

- Ginecológico
- Odontológico
- Musculoesquelético

Ver IPP Supradol Familia









Hemoglobinuria paroxística nocturna y absceso hepático: asociación poco frecuente

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hepatic abscess: A little frequent association.

Ricardo Bedón-Galarza, 1,3 Julián Carrero, 2 Alexandra Condo-Guato, 1,3 Andrea Abad-Sojos 1,3

Resumen

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un trastorno adquirido de las células madre hematopoyéticas que se caracteriza por episodios de hemólisis intravascular. Aunque es una enfermedad poco frecuente, afecta en su mayor parte a adultos jóvenes, sin distinción de sexo. Comunicamos el caso de un paciente de 32 años de edad, que acudió a consulta con cuadro clínico de palidez, ictericia, hemoglobinuria y dolor en el hipocondrio derecho. El estudio de citometría de flujo de médula ósea reportó la ausencia de marcadores CD55 y CD59, indicativos del diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna, además de una imagen tomográfica hipodensa en el hígado compatible con absceso. En la bibliografía médica éste es el primer caso en el que se describe la coexistencia de estas dos afecciones.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobinuria paroxística nocturna; absceso hepático; anemia hemolítica.

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is an acquired disorder of hematopoietic stem cells characterized by episodes of intravascular hemolysis. Although it is a rare disease, it mostly affects young adults, regardless of sex. We present the case of a 32-year-old man with acute symptoms of paleness, jaundice, hemoglobinuria and pain in the right hypochondrium. The study of flow cytometry of bone marrow reported the absence of CD55 and CD59 markers, diagnostic indicators of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria in addition to a hypodense tomographic image in the liver compatible with abscess. In the medical literature, this is the first case in which the coexistence of these two medical conditions is described.

KEYWORDS: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Hepatic abscess; Hemolytic anemia.

- ¹ Servicio de Medicina Interna.
- ² Servicio de Hematología.
- Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.
- ³ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Recibido: 1 de octubre 2018 Aceptado: 9 de enero 2019

Correspondencia

Ricardo Bedón Galarza rgbedon@uce.gob.ec

Este artículo debe citarse como

Bedón-Galarza R, Carrero J, Condo-Guato A, Abad-Sojos A. Hemoglobinuria paroxística nocturna y absceso hepático: asociación poco frecuente. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):802-806.

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5 2614



ANTECEDENTES

La hemoglobinuria paroxística nocturna, también llamada síndrome de Marchiafava-Micheli,^{1,2} es un trastorno adquirido de la célula madre hematopoyética, muy poco frecuente, que se manifiesta con un cuadro clínico variado, en el que destacan: hemólisis intravascular, hemoglobinuria, aplasia medular y episodios trombóticos.^{3,4} Puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta preferentemente a adultos jóvenes en la tercera década de la vida.^{4,5}

La incidencia de hemoglobinuria paroxística nocturna en todo el mundo es de 1 a 10 casos por millón de habitantes, en la etapa adulta afecta en igual proporción a hombres y mujeres.^{6,7} En la actualidad no existen en Ecuador datos epidemiológicos de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad, obrero de construcción, sin antecedentes familiares de importancia, con antecedente personal de dos hospitalizaciones (hacía cinco y dos años) en otra casa de salud por episodios de ictericia, anemia, astenia, adinamia e hiporexia; en la última hospitalización recibió una transfusión de dos concentrados de glóbulos rojos y tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg/día durante seis semanas. Ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital General Docente de Calderón, con dolor abdominal, localizado en el hipocondrio derecho, de tipo cólico, de moderada intensidad (escala visual análoga: 6/10), irradiado hacia la región lumbar y al hombro derecho, se acompañaba de astenia, sensación de alza térmica y hematuria macroscópica.

En sus signos vitales se evidenció presión arterial de 140/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 112 latidos por minuto, 18 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 37°C y 99% de

saturación de oxígeno en la pulsioximetría. Piel: palidez generalizada e ictericia en las escleras y la mucosa sublingual (**Figura 1**). Abdomen: suave y depresible, doloroso a la palpación profunda en el epigastrio y en el hipocondrio derecho, no se palparon visceromegalias.

En las pruebas complementarias los hallazgos más destacados fueron: leucocitos: 5240/mm³, neutrófilos: 68.8%, hemoglobina: 7.81 g/dL, hematócrito: 25%, reticulocitos 4.27, plaquetas: 224,000/mm³, Coombs directo negativo, creatinina: 0.96 mg/dL, glucosa plasmática: 127 mg/dL, triglicéridos: 346 mg/dL, proteína C reactiva: 12 mg/dL, velocidad de eritrosedimentación globular: 28 mm/h, ALT: 16 U/L (0-55), AST: 53 U/L (5-34), bilirrubina total: 16.7, bilirrubina directa: 1.3, bilirrubina indirecta: 15.4 y hemoglobinuria (**Cuadro 1**).

El estudio de citometría de flujo en la médula reportó: hiperplasia eritroide (42%) con cambios diseritropoyéticos e identificó dos poblaciones celulares patológicas, una (44%) débilmente positiva a CD55 y CD59 y otra (30%) constituida por células tipo 3 que no expresaban CD55 y CD59.



Figura 1. Manifestación clínica: ictericia generalizada en la piel y las mucosas al ingreso.

Fecha		Frotis en sangre periférica						
	Leucocitos	Neutrófilos (%)	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas	Reticulocitos	Serie roja: macrocitosis redonda++, basofilia difu-	
31-05-18	5.24	68.8	7.81	25	224	14.27	sa++, dacriocitos++, esfe	
01-06-18	4.54	71.9	6.25	20	154	15.51	TOCILOS+	
02-06-18	4.81	87.7	8.8	26.2	170		Serie blanca: cantidad normal, morfología con- servada	
04-06-18	6.95	75.2	9.9	31	190			
12-06-18	4.1	47.4	11.1	35.5	249			
17-06-18	4.9	67.2	11.3	34.5	248		Serie plaquetaria: cantidad normal, morfología normal	

Cuadro 1. Valores de biometría hemática durante la hospitalización y frotis en sangre periférica al ingreso.

El paciente recibió transfusión de dos concentrados de glóbulos rojos, hidratación intravenosa, antipiréticos y profilaxis antitrombótica.

La tomografía de abdomen evidenció una lesión hipodensa localizada en el segmento VII del hígado, con tamaño de 3 x 3.4 cm, hallazgos compatibles con absceso hepático (**Figura 2**). Se realizó punción el absceso y se drenaron aproximadamente 20 mm³ de líquido purulento, además, se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y metronidazol, el cultivo



Figura 2. Estudio tomográfico de abdomen; se evidencia lesión hipodensa en el segmento hepático VII, de 3 x 3.4 cm y densidad de 24 UH con realce periférico a la administración de contraste intravenoso.

del líquido purulento drenado no reportó crecimiento bacteriano.

El paciente evolucionó favorablemente al tratamiento prescrito. Luego de 15 días de tratamiento antibiótico intravenoso fue dado de alta para continuar el tratamiento de forma ambulatoria dos semanas más.

DISCUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna se distingue por anemia hemolítica intravascular, tendencia a trombosis y afectación variable de insuficiencia medular.⁸

Una mutación clonal somática adquirida del gen PIGA, situado en el brazo corto del cromosoma X, que codifica el GPI (glucosil-fosfatidil-inositol) del grupo A, ocasiona deficiencia en las concentraciones de este glicerofosfolípido necesario para el anclaje de proteínas de membrana. Esto conlleva a un defecto en la expresión de los inhibidores fisiológicos de la activación del complemento: inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55),^{1,9} que concluye en la lisis eritrocitaria de las células más sensibles. La mutación de la célula multipotencial puede producirse en pocas células, pero la posterior expansión clonal determina la expresión clínica.¹



Existen tres variantes clínicas: 1) hemoglobinuria paroxística nocturna clásica: afecta a individuos jóvenes, con anemia intravascular crónica. 2) Hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con anemia aplástica: representa 10% y se vincula con dos o tres citopenias (Hb < 10 g/dL, neutrófilos < 1000/L, plaquetas < 80,000/L), y 3) hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica: se manifiesta cuando el clon de hemoglobinuria paroxística nocturna es < 1%.3,10,11

En términos clínicos, el paciente tuvo algunos de los síntomas patognomónicos de la enfermedad comenzando por la anemia normocítica, normocrómica, con reticulocitosis, Coombs directo negativo, manifiesta en palidez, astenia y hemoglobinuria, ictericia generalizada; estas manifestaciones clínicas episódicas duraron un periodo de cinco años aproximadamente.^{4,8,11,12}

Los episodios de hemólisis se relacionan con procesos infecciosos que se atribuyen a alteraciones de los leucocitos, mismos que pueden mostrar defectos en la quimiotaxis y fagocitosis debido al aumento de su lisis mediada por complemento, así como también disminución de la expresión de proteínas de membrana.¹

En el caso del paciente se plantea que el proceso hemolítico se exacerbó secundario al absceso hepático, cuya génesis se relacionó con la inmunosupresión generada por la exposición prolongada a corticoesteroides (**Figura 2**).

Se descartaron, además, otras citopenias (trombocitopenia, leucopenia) y mediante métodos de imagen la no relación con fenómenos trombóticos concomitantes, se sabe que estos últimos representan la principal causa de morbilidad y mortalidad (40-67%).

En los últimos años se ha asociado con terapias conocidas: andrógenos, eritropoyetina, trasplante de médula ósea, administración del anticuerpo

monoclonal eculizumab como inhibidor del complemento, que disminuye la hemólisis, la necesidad transfusional, el riesgo trombótico, lo que permite mejorar la calidad de vida del paciente.^{4,13-15}

La supervivencia media es de 10 a 15 años tras el diagnóstico y está influida por la variabilidad de manifestación y fenómenos trombóticos, que se relacionan principalmente con aumento de la mortalidad.

Se presume que la hemoglobinuria paroxística nocturna está infradiagnosticada en Ecuador por la falta de recursos del sistema de salud, problemática común en países en vías de desarrollo por la limitación de los métodos diagnósticos que representan alto costo y difícil acceso a pacientes y profesionales de la salud. También existen limitaciones en cuanto al tratamiento, los anticuerpos monoclonales son la mejor alternativa, pero tienen costo elevado, lo que complica la oferta de tratamiento a los pacientes y disminuye su expectativa y calidad de vida.²

Éste es el primer caso en el que se describe la coincidencia de estas dos enfermedades.

REFERENCIAS

- Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Internet]. Vol. 3, Nat Rev Dis Primers 2017 [cited 2018 Jun 17]:17028. doi: 10.1038/ nrdp.2017.28.
- Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J Haematol [Internet] 2011 Dec [cited 2018 Jun 17];87(6):473-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x.
- Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. Haematologica [Internet] 2014 May 1 [cited 2018 Jun 16];99(5):922-9. doi: 10.3324/ haematol.2013.093161.

- In: Medicina Clinica [Internet] Elsevier; 2016 [cited 2018 Jun 16]:278e1-278e7. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012.
- Correia RP, Bento LC, Bortolucci ACA, Alexandre AM, Vaz A da C, Schimidell D, et al. Technical advances in flow cytometry-based diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Einstein (São Paulo) [Internet] 2016 Sep [cited 2018 Jun 16];14(3):366-73. doi: 10.1590/ S1679-45082016AO3641.
- Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet] Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 [cited 2018 Jun 16]. doi: 10.1002/14651858.CD010340.pub2.
- Marrero WMB, Luna YV, Marrero WAB. Revista Médica del Centro Hospital Arnaldo Milián Castro. [Internet]. Vol. 11, Acta Médica del Centro. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro; 2017 [cited 2018 Jul 11]. 82-95. Available from: http://www.revactamedicacentro. sld.cu/index.php/amc/article/view/795/980.
- Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytom Part B Clin Cytom [Internet] [cited 2018 Jun 16];78B(4):211-30. doi: 10.1002/cyto.b.20525.
- Shichishima T, Noji H. A new aspect of the molecular pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology [Internet] 2002 Jan 4 [cited 2018 Jun 17];7(4):211-27. Doi: 10.1080/1024533021000024094.

- Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné J-M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. Eur J Haematol [Internet] 2015 Sep [cited 2018 Jun 16];95(3):190-8. doi: 10.1111/ejh.12543.
- Madkaikar M, Gupta M, Jijina F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Diagnostic tests, advantages, & limitations [Internet] Vol. 83. Eur J Haematol. Wiley/ Blackwell (10.1111); 2009 [cited 2018 Jun 16]:503-11. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01338.x.
- Preis M, Lowrey CH. Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol [Internet] 2014 [cited 2018 Jun 16];89(3):339-41. doi: 10.1002/ajh.23612.
- Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant [Internet] 2009 Jun 1 [cited 2018 Jun 17];15(6):656-61. doi: 10.1016/j. bbmt 2008 12 507.
- Varela JC, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the age of therapeutic complement inhibition [Internet] Vol. 9, Expert Rev Clin Immunol 2013 [cited 2018 Jun 17]:1113-24. doi: 10.1586/1744666X.2013.842896.
- Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, De Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A treatment versus no-treatment study. Am J Hematol [Internet] 2016 Jun [cited 2018 Jun 16];91(4):366-70. doi: 10.1002/ ajh.24278.

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.





Aprobado por la FDA como el tratamiento de elección para la náusea y vómito durante el



liberación prolongada por la noche



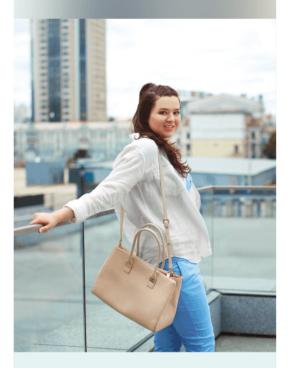
FEST-01AT-19 NO. DE ENTRADA: 173300202C0213











Está indicado en el tratamiento de:

- · Sobrepeso y obesidad exógena.
- Pacientes con factores de riesgo asociados como:
 - a) Hiperlipidemia
 - b) Intolerancia a la glucosa
 - c) Hiperinsulinemia
 - d) Diabetes tipo 2
 - e) Hipertensión arterial



CONA-01A/ter-18 No. de entrada: 183300202C1387





Síndrome de Stauffer como manifestación de carcinoma renal de células claras

Stauffer's syndrome as manifestation of clear cell renal carcinoma.

Luis Roberto Núñez-Barreiro, 1 Jorge Alberto Echave-Ávalos, 2 Fernando Gutiérrez-Cota3

Resumen

La incidencia de carcinoma renal de células claras representa cerca de 2% de todas las neoplasias malignas. La tríada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable se estima en 10% de los casos. Stauffer describió en 1961 el primer caso llamado síndrome de disfunción hepato-nefrogénica no metastásica, este padecimiento puede encontrarse en 3 a 20% de los casos. La afectación de las enzimas hepáticas puede estar en relación con la infiltración metastásica del hígado o, bien, por disfunción no metastásica. Es una manifestación poco frecuente en cáncer renal. Ante el hallazgo de enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina elevadas y al descartar alteración hepática anatómica y funcional, debe sospecharse el síndrome de Stauffer, lo que puede hacer la diferencia entre que éste pase inadvertido o establecer el diagnóstico de manera oportuna. Se comunica una manifestación poco frecuente de síndrome paraneoplásico en cáncer renal de células claras.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stauffer; carcinoma renal de células claras; síndrome paraneoplásico.

Abstract

The incidence of clear cell renal carcinoma corresponds to about 2% of all malignant neoplasms. The classic triad of hematuria, abdominal pain and palpable mass is estimated in 10% of cases. Stauffer described in 1961 the first case called nonmetastatic hepatophrenic dysfunction syndrome, this condition can be found in 3 to 20% of cases. The involvement of liver enzymes may be related to metastatic liver infiltration or also due to non-metastatic dysfunction. It is a rare manifestation in renal cancer. Before the finding of elevated liver enzymes and alkaline phosphatase, ruling out both anatomic and functional hepatic impairment, Stauffer syndrome should be suspected, being able to make the difference between going unnoticed or being a timely finding. This paper reports a little frequent manifestation of paraneoplastic syndrome of clear cell renal carcinoma.

KEYWORDS: Stauffer syndrome; Clear cell renal carcinoma; Paraneoplastic syndrome.

- ¹ Médico pasante de servicio social.
- ² Químico, Servicio de Laboratorio. Clínica Hospital ISSSTE Ensenada, Baja California, México.
- ³ Servicio de Medicina Interna, Jefatura de Hospital, ISSSTECALI, Ensenada, Baja California, México.

Recibido: 4 de octubre 2018 Aceptado: 30 de julio 2019

Correspondencia

Fernando Gutiérrez Cota fugutierrez@issstecali.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Núñez-Barreiro LR, Echave-Ávalos JA, Gutiérrez-Cota F. Síndrome de Stauffer como manifestación de carcinoma renal de células claras. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):807-812. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2628

www.medicinainterna.org.mx

ANTECEDENTES

La incidencia de carcinoma renal de células claras corresponde a cerca de 2% de todas las neoplasias malignas, se trata de un tumor con amplias variaciones clínicas. La tríada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable se estima en 10% de los casos y los síntomas sistémicos y paraneoplásicos se manifiestan en 20% durante el curso de la neoplasia. En 1961 Stauffer describió un síndrome paraneoplásico con disfunción hepática sin ictericia en ausencia de metástasis u obstrucción hepática. Este síndrome es una manifestación rara del carcinoma renal de células claras caracterizado por la elevación de la fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas, que puede ser la primera manifestación de carcinoma renal.1

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad que acudió al servicio de urgencias por padecer dolor punzante en el hombro izquierdo, con irradiación a la escápula, qu se exacerbaba al momento de realizar actividad física y disminuía con el reposo y medicamentos (analgésicos y antiinflamatorios), con evolución de cinco meses, calificando el dolor como 7/10 en la escala EVA. El cuadro se acompañaba de astenia, adinamia, disnea de mínimos esfuerzos, insomnio y polifagia cuatro días previos a la consulta, pérdida de peso de 15 kg en 6 meses. Antecedentes de importancia: pinzamiento subacromial izquierdo, sin toxicomanías. Al interrogatorio el paciente negó hematoquecia, melena, hematemesis, acolia o dolor abdominal, comentó haber tenido orina oscura durante dos días hacía un mes. En el examen físico se encontró palidez generalizada, sin alteraciones pulmonares, cardiacas ni abdominales. Signos vitales al ingreso: frecuencia cardiaca: 80 lpm, frecuencia respiratoria: 12 rpm, presión arterial: 138/85 mmHg, temperatura: 36°C. Los resultados relevantes de

laboratorio fueron: anemia severa normocítica normocrómica, hemoglobina 6.5 g/dL, hematócrito 23%, en hemograma, pruebas de función hepática elevadas (**Cuadro 1**), química sanguínea y bilirrubinas dentro de parámetros normales. El examen general de orina reveló: hematuria microscópica, proteinuria, leucocitosis. sangre oculta en heces positiva, antígeno S del virus de la hepatitis B y anticuerpos contra el virus de hepatitis C negativos.

El paciente ingresó al hospital con el diagnóstico de síndrome anémico y probable hepatopatía en estudio. Se trasfundieron dos concentrados eritrocitarios y 24 horas después se reportó hemoglobina de 8.6 g/dL. El ultrasonido hepático no reveló datos ecográficos que sugirieran enfermedad del hígado o vías biliares por el momento. Al tener en cuenta el antecedente de la micción y la pérdida de peso, se solicitó tomografía computada abdominal que detectó gran tumoración renal izquierda heterogénea en el polo superior con infiltración al polo inferior y seno renal, con medidas de 90 x 80 mm, que se extendía al seno renal condicionando infiltración de la vena renal, la vena cava inferior y la fascia de Gerota. El páncreas, el bazo y el hígado tenían forma y tamaño normales, bordes regulares, sin lesión, vía biliar sin dilatación, vena porta y colédoco de calibre normal (Figura 1).

La tomografía computada de tórax evidenció lesión tumoral de tejidos blandos que infiltraba y destruía la escápula en relación con metástasis.

Cuadro 1. Pruebas de función hepática

Examen	Resultados (U/L)	Valores de referencia (U/L)
AST	483	0-37
ALT	414	0-41
GGT	92	8-61
ALP	222	35-129
LDH	1005	240-480



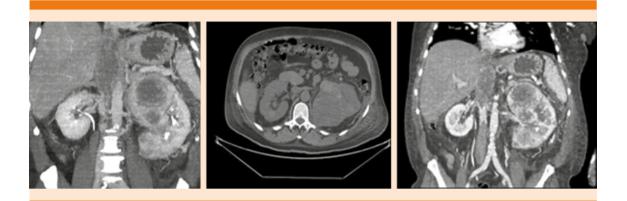


Figura 1. Diferentes cortes con gran tumoración renal izquierda en el polo superior e hidronefrosis izquierda.

Las pleuras íntegras sin derrame, el parénquima pulmonar de la base mostraba múltiples nódulos pulmonares relacionados con metástasis con medidas de 5 a 20 mm, T4NOM1, Robson IV (**Figura 2**).

En la evaluación multidisciplinaria se decidió la realización de una angiotomografía en la que se describía gran tumoración hipodensa, heterogénea (90 x 69 mm) en el tercio medio y superior del riñón izquierdo, con trombo tumoral a la vena renal izquierda, gran trombo tumoral en la vena cava inferior, Robson IVB (**Figura 3**).

De acuerdo con los hallazgos obtenidos en la angiotomografía, se optó por la toma de biopsia tumoral guiada por ultrasonido, se realizó punción a nivel subcostal, línea axilar posterior



Figura 2. Tomografía computada que muestra múltiples lesiones nodulares relacionadas con metástasis.

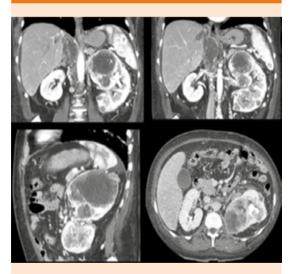


Figura 3. Múltiples cortes que muestran tumoración renal y trombo en la vena renal.

con aguja tipo trucut, y se obtuvieron tres muestras de calibre adecuado de diversas porciones tumorales.

Resultados

El reporte histopatológico reveló hallazgos consistentes con carcinoma renal de células claras, Fuhrman 3, que ocupaba la totalidad de dos de los fragmentos en una superficie de 30% (**Figura 4**).

Se obtuvo participación multidisciplinaria para este caso, se solicitó el apoyo de medicina interna y urología y, con base en el resultado del estudio integral del paciente, no se consideró apto para resección quirúrgica, se optó por tratamiento paliativo por parte de oncología médica.

Consideraciones éticas

El caso comunicado corresponde a un paciente masculino de 52 años de edad, cuya enfermedad fue atendida en la Clínica Hospital ISSSTE de Ensenada, Baja California, al que se le practicó biopsia tumoral por solicitud del equipo médico encargado, con autorización del paciente, según lo exige el convenio de Oviedo, artículo 5. Este trabajo cuenta con la autorización de la

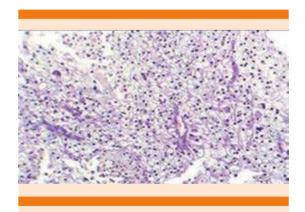


Figura 4. Muestra histopatológica teñida con hematoxilina y eosina. Lesión neoplásica maligna de estirpe epitelial.

jefatura de enseñanza e investigación y dirección médica de ese hospital para la revisión de protocolo, preparaciones histológicas y fotografías y tiene en cuenta las normas vigentes sobre investigación en seres humanos, contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía médica, nuestro paciente no tenía factores de riesgo, no padeció un cuadro clínico compatible con la enfermedad estudiada, como la tríada de cáncer renal, solo síntomas aislados (pérdida de peso y diagnóstico previo de pinzamiento subacromial) a partir de los hallazgos en las pruebas de citología hemática y función hepática alterada (FAL y transaminasas elevadas), descartando hepatomegalia, metástasis, infección u obstrucción; la causa de la alteración en nuestro paciente se inclina a la posible secreción de hepatotoxinas, secundaria a tumoración renal, de acuerdo con teorías establecidas en diversos artículos médicos.

Frente a esto, el procedimiento más eficaz es la realización de ultrasonido hepático, que permite diagnosticar enfermedad obstructiva y afección parenquimatosa; aunque en este caso las enzimas eran específicas de lesión hepática, la demostración de una masa renal en la tomografía computada descartó el daño hepático y se obtuvo un hallazgo maligno, lo que cambió el panorama. Al tratar al paciente de manera integral, se tomó en cuenta cada detalle, teniendo presente este tipo de manifestación, ya que puede ser la primera o la única en un carcinoma renal y puede hacer la diferencia entre que éste pase inadvertido o establecer el diagnóstico de manera oportuna.

En el cáncer renal, la tríada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa abdominal palpable



solo es apreciable en menos de 10% de los casos.¹⁻³

La afectación de las enzimas hepáticas puede estar en relación con la infiltración metastásica del hígado o deberse a disfunción no metastásica, como lo describió Maurice Stauffer en 1961 como síndrome de disfunción hepatonefrogénica no metastásica, mejor conocido como síndrome de Stauffer; este padecimiento puede encontrarse en 3 a 20% de los casos de cáncer de riñón, se manifiesta con elevación de las transaminasas y la fosfatasa alcalina y puede retornar a la normalidad tras la cirugía. También puede encontrarse en leucemia linfocítica crónica, linfomas, leiomiosarcomas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata y schwannoma maligno. Se ha reportado acompañando a afecciones como el quiste renal simple hemorrágico. Alrededor de 40% del cáncer de riñón se diagnostica incidentalmente al efectuar un ultrasonido abdominal.2,4-6

La fisiopatología del síndrome de Stauffer se desconoce, aunque se piensa que el tumor secreta hepatotoxinas o enzimas lisosomales que estimulan a catepsinas o a fosfatasas, que conducen al daño hepatocelular. Otras hipótesis plantean que el deterioro hepático, causado por las enzimas mencionadas, activa las células T del sistema inmunitario y la producción de anticuerpos contra los antígenos hepáticos. Por último, se especula que en estos pacientes existe producción de citocinas (IL- 6), con relación directa entre sus concentraciones y las de la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamil transpeptidasa, además de que con el tratamiento de anticuerpos monoclonales anti-IL-6 se ha logrado revertir a la normalidad la mayor parte de los parámetros de la función hepática alterados en el síndrome de Stauffer.^{5,7}

La poca supervivencia de los pacientes con carcinoma renal es muy conocida, los que no son tratados llegan al año de vida y solo 10% alcanza

supervivencia de cinco años. Con base en esto, el síndrome de Stauffer como manifestación paraneoplásica puede ser la forma de manifestación inicial de cáncer renal, su reconocimiento puede significar el diagnostico temprano. La interleucina 2 y el interferón 2 alfa recombinante han sido los tratamientos fundamentales prescritos a los pacientes con carcinoma renal metastásico. Estos fármacos son citocinas no específicas que se piensa tienen acción antitumoral, por medio de la estimulación de la respuesta inmunitaria antitumoral, que no es adecuada en estos pacientes. Sin embargo, el interferón 2 alfa recombinante no se prescribe como monoterapia por mucho tiempo. Se ha administrado la combinación de éste con el anticuerpo monoclonal Avastin® (bevacizumab), aunque de modo particularizado según el caso, porque esta mezcla suele producir efectos tóxicos, como fatiga, anorexia, hipertensión arterial y proteinuria.⁷

CONCLUSIÓN

En un paciente con enzimas hepáticas elevadas en quien se hayan descartado alteraciones anatómicas y funcionales, debe sospecharse el síndrome de Stauffer; se sugiere individualizar a cada paciente, realizando un diagnóstico integral y no centrarse en un solo órgano. Debe tomarse en cuenta la importancia del reconocimiento de un síndrome paraneoplásico como manifestación de lesiones tumorales comunes. Difícilmente los síntomas se manifiestan al comienzo, lo que demora el diagnóstico definitivo.

Recomendaciones

Indagar a profundidad ante síntomas inespecíficos y hallazgos de laboratorio, una vez descartadas las posibilidades, rastrear los órganos adyacentes para identificar de manera oportuna enfermedades y evitar errores en los medios de abordaje, así como estudios innecesarios, que retrasan el diagnóstico y la recuperación.

Agradecimientos

Los autores agradecemos la colaboración de la Coordinación de Enseñanza e Investigación de la Clínica Hospital ISSSTE Ensenada, Baja California, al permitirnos los documentos del protocolo, historia clínica y fotografías del caso comunicado para su revisión.

REFERENCIAS

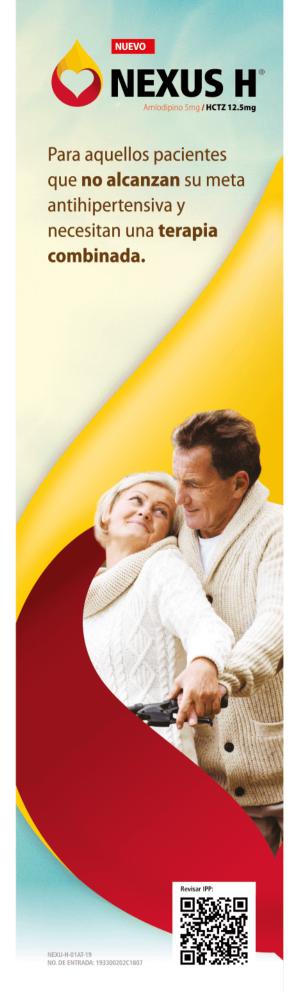
- Busato Junior WFS, Laurino de Almeida G, Sonalio Busato F. El síndrome de Stauffer: Disfunción hepática reversible en carcinoma renal. Revista Chilena de Urología 2010;75(2).
- Fernández Delgado C, Rovai BG, Rapado Errazti A, Vela Navarrete R. Síndrome de Stauffer o hiperfosfatemia como síndrome paraneoplásico del hipernefroma. REEMO 2001;10(4).
- Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Neoplasm of the upper urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC,

- Partin AW, Craig CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Chapter 47 [CD-ROM]. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
- Tomadoni A, García C, Márquez M, Ayala J, Prado F. Síndrome de Stauffer con ictericia, una manifestación paraneoplásica del carcinoma renal: a propósito de un caso. Archivos Españoles de Urología 2010;63(2):154-156.
- Hinostroza Yanahuaya J, Mon-Mon C, Ortega Marcos O, Herrero Berrón JC, Ortiz Libreros M, Vigil Medina A. Síndrome de Stauffer y carcinoma de próstata, dos casos en pacientes de hemodiálisis crónica. Nefrología 2013. doi: 10.3265.Nefrologia.pre2013.May.10953
- Motta-Ramírez GA, Cabrera-Aleksandrova T, Velázquez-Martínez E, Urbina-De la Vega F, Herrera-Ascencio E, Velasco M. Síndromes paraneoplásicos y cáncer renal, presentación de 2 casos. Acta Médica Grupo Ángeles 2010;8(2).
- Rodríguez Collar T, Pérez Pérez M, Borges Sandrino R, Romero Calderón D. Síndrome de Stauffer en paciente con adenocarcinoma renal. Revista Cubana de Urología 2017;6(2):84-92.

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.





2 tabletas cada 12 h, UN SOLO DÍA.





LURM-01AT-19 NO. DE ENTRADA: 173300202C0216



Senosiain_®

PAL



Choque séptico por Mycobacterium tuberculosis

Septic shock due to Mycobacterium tuberculosis.

Erick Magdiel Ramírez-Rayón,¹ Diana Fabiola López-Velázquez,² Elizabeth García-Torres,³ Francisco Javier García-Jiménez,⁴ José Francisco Guadarrama-Quintana,⁴ José Manuel Blancas-Cervantes,⁴ Aureo Ángel Castro-Campos,⁵ Mayra Lara-Cortez,⁶ Javier Miguel Ávalos-Ríos,¹ Belén Centeno-Ramírez¹

Resumen

La tuberculosis típicamente se considera una enfermedad crónica, aunque puede manifestarse de forma aguda, cuya manifestación se revisa en este caso clínico. La patogenia de la tuberculosis aguda suele estar relacionada con factores epidemiológicos y genéticos del huésped. El choque séptico debido a *Mycobacterium tuberculosis* es poco frecuente, pero está bien reconocido, se comporta de manera similar al choque séptico bacteriano, conocido como sepsis tuberculosa *gravissima*. Nuestra paciente ingresó con afectación hemodinámica y diagnóstico de choque séptico que evolucionó a insuficiencia multiorgánica; a pesar del tratamiento antimicrobiano y antituberculoso establecido, falleció a los cinco días del ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El espectro de la enfermedad por *M. tuberculosis* dificulta el diagnóstico, a menos que la sospecha clínica sea alta, pero la alta mortalidad exige su consideración. El inicio temprano del tratamiento es decisivo para optimizar el resultado clínico.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis; choque; sepsis; Mycobacterium tuberculosis.

Abstract

Tuberculosis is typically considered a chronic disease, although it can be manifested acutely, whose form is reviewed in this clinical case. The pathogenesis of acute tuberculosis is usually related to epidemiological and genetic factors of the host. Septic shock due to *Mycobacterium tuberculosis* is rare, but it is well recognized, behaving similarly to bacterial septic shock, known as sepsis tuberculosa *gravissima*. Our patient was admitted with hemodynamic compromise and diagnosis of septic shock that evolved to multiorganic failure; despite antimicrobial and antituberculous management, patient died five days after admission to the intensive care unit. The spectrum of *M. tuberculosis* disease makes diagnosis difficult, unless clinical suspicion is high, but high mortality requires consideration. The early start of therapy is decisive to optimize the clinical outcome.

KEYWORDS: Tuberculosis; Shock; Sepsis; *Mycobacterium tuberculosis*.

- ¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.
- ² Residente de segundo año de Medicina Interna.
- 3 Neumólogo.
- ⁴ Internista.
- 5 Patólogo.
- ⁶ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Hospital General de Acapulco, Acapulco

Hospital General de Acapulco, Acapulco de Juárez, Guerrero, México.

Recibido: 10 de octubre 2018 Aceptado: 4 de diciembre 2018

Correspondencia

Erick Magdiel Ramírez Rayón erick_ok1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramírez-Rayón EM, López-Velázquez DF, García-Torres E, García-Jiménez FJ y col. Choque séptico por *Mycobacterium tuberculosis*. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):813-818. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2640

www.medicinainterna.org.mx

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa causada por Mycobacterium tuberculosis o bacilo de Koch, a pesar de los importantes avances médicos desde su descubrimiento, la tuberculosis sigue siendo un desafío diagnóstico,1,2 es una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo.³ Aunque típicamente se considera una enfermedad crónica con manifestación clásica de varios meses de síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna) y localizados (tos y hemoptisis), la tuberculosis también puede manifestarse de forma aguda (duración de los síntomas-signos ≤ 30 días) en casi cualquier sistema orgánico e imitar otros procesos infecciosos o no infecciosos. Aunque su patogenia aún no se comprende por completo, puede estar relacionada con factores epidemiológicos y genéticos del huésped; la enfermedad se reporta casi exclusivamente en huéspedes inmunodeprimidos, especialmente pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).²

Una vez que M. tuberculosis se inhala en los pulmones, ocurre una serie de eventos inmunológicos que conduce a tres resultados posibles: erradicación, infección primaria o infección latente. La tuberculosis aguda puede surgir como una enfermedad primaria o de reactivación de infección latente,2 de estas formas agudas las más frecuentes son meníngea, miliar, abdominal y pulmonar. La tuberculosis aguda puede progresar en severidad y entre 1 y 3% de los casos requiere tratamiento en unidades de cuidados intensivos. La manifestación como sepsis o choque es infrecuente,1 generalmente se manifiesta como insuficiencia respiratoria y, a pesar de la disponibilidad de terapias efectivas, las tasas de mortalidad se mantienen entre 15.5 y 65.9%. El espectro de la enfermedad dificulta el diagnóstico de tuberculosis aguda, a menos que la sospecha clínica de la enfermedad sea alta,

pero la alta mortalidad exige su consideración, además, el inicio temprano del tratamiento es decisivo para optimizar el resultado clínico.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, originaria y residente del estado de Guerrero; proveniente de medio rural, nivel socioeconómico bajo, no refirió convivencia con paciente tosedor crónico o con antecedente de tuberculosis. La paciente cursó con hospitalización previa por aborto incompleto hacía siete meses, de ocho semanas de gestación, en esa intervención se realizó aspiración manual intrauterina, sin reporte de hallazgos histopatológicos.

En agosto de 2016, seis días previos a su ingreso, consultó en el servicio de urgencias de su hospital regional por sangrado uterino anormal en cantidad moderada, con prueba inmunológica de embarazo negativa. El cuadro clínico se acompañó de taquipnea, taquicardia e hipotensión; por lo que se realizó legrado uterino instrumentado hemostático, sin hallazgos histopatológicos durante la intervención; además, la paciente tuvo complicaciones por daño hemodinámico y choque séptico y fue referida a nuestra unidad. La paciente no tenía tos, expectoración ni hemoptisis, pero se comprobó insuficiencia respiratoria aguda tipo 1.

A su ingreso al departamento de urgencias sus signos vitales fueron: presión arterial: 70/50 mmHg, frecuencia cardiaca: 154 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 25 por minuto, temperatura: 40°C, saturación a 89%, sopor superficial, ictericia generalizada ++, disminución del esfuerzo ventilatorio y murmullo vesicular disminuido, hepatomegalia, distensión abdominal con signo de la ola y matidez cambiante presente, facies álgica a la palpación, extremidades con edema ++, dermatosis diseminada, acentuada en el hombro izquierdo



y el miembro torácico ipsilateral, con placas de aspecto verrugoso, bordes bien definidos, úlceras centrales. Al examen oftalmológico se observaron tubérculos coroideos, a la exploración genital edema vulvar y pérdida transvaginal hemática fétida escasa. Se calcularon escalas de APACHE II (27 puntos) y SAP II (64 puntos) que predice mortalidad estimada de 60.5 y 75.3%, respectivamente.

La paciente evolucionó con progresión de la insuficiencia respiratoria, por lo que requirió ventilación mecánica invasiva, apoyo hemodinámico con cristaloides y coloides para mantener presión arterial media y presión venosa central estables, más norepinefrina a 2.2 µg/kg/min. Se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, donde mantuvo volúmenes urinarios bajos de 0.21 cc/kg/h (TFG 36.9 mL/min/1.73 m²) y saturación a 75% a pesar del manejo. Se trató con doble esquema antibiótico y requirió transfusión de hemoderivados (2 U de concentrados eritrocitarios, 5 U de plasma fresco congelado y un concentrado plaquetario).

La radiografía de tórax mostró múltiples nódulos finos, de aproximadamente 3 mm, de distribución azarosa, bilateral, con patrón miliar. La tomografía pulmonar mostró imágenes micronodulares de aspecto miliar, mal definidas, de distribución difusa y opacidades periféricas con morfología de árbol en gemación más adenopatías mediastínicas y neumotórax derecho menor de 10%. La tomografía abdominal mostró líquido libre en la cavidad. Se realizó estudio de líquido de ascitis con resultado de gradiente de albúmina sérica ascitis menor a 1.1 g/dL.

Con base en los hallazgos de los estudios de imagen y la baciloscopia de aspiración bronquial positiva, se inició tratamiento antituberculoso a dosis plena (4 tabletas) el día 27 de agosto de 2016 para asegurar resultados clínicos satisfactorios, sin medidas de hepatoprotección. A

pesar del tratamiento, el mismo día se acentuó la inestabilidad hemodinámica, se manejó con apoyo aminérgico dual con norepinefrina (0.9 µg/kg/min) y dopamina (10 µg/kg/min), se acentuó la insuficiencia renal con datos francos de hipoperfusión tisular.

Los parámetros de laboratorio (**Cuadro 1**) y hemodinámicos eran compatibles con choque séptico, con resistencia a las medidas señaladas; la paciente tuvo insuficiencia orgánica múltiple, por lo que falleció el 31 agosto de 2016 a cinco días de estancia en la unidad. Los cultivos bacterianos de secreciones bronquiales, orina y sanguíneos fueron negativos. Los estudios histopatológicos de líquido de ascitis y endometrial fueron negativos para malignidad.

La autopsia clínica reveló diagnósticos anatómicos finales de tuberculosis miliar, con afección pulmonar bilateral, pleural, ganglionar, cerebral, tiroidea, diafragmática, esplénica, peritoneal, pancreática y cutánea. Ascitis y derrame pleural bilateral. Sin datos anatómicos ni histológicos de embarazo (**Figuras 1 a 3**).

DISCUSIÓN

La diseminación hematógena de Mycobacterium tuberculosis puede ocurrir con o sin enfermedad miliar, conocida esta última como septicemia Landouzy o sepsis tuberculosa acutissima. Cuando la tuberculosis se manifiesta en forma diseminada puede cursar como sepsis tuberculosa gravissima, cuadro caracterizado por choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple.1 La sepsis relacionada con tuberculosis es más común en pacientes con infección por VIH o estados de inmunodepresión, que pueden avanzar rápidamente a insuficiencia multisistémica antes de que sea evidente cualquier signo de tuberculosis, pero algunas formas agudas, especialmente la forma gravissima, pueden provocar la muerte en pacientes inmunocompetentes.^{1,4}

Cuadro 1. Datos bioquímicos de acuerdo con los días de estancia hospitalaria

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Hemoglobina (g/dL)	11.7	8.8	9.8	12.8	8.1
Hematócrito (%)	37.8	26.6	29.8	41	25.2
MVC (fL)	73.68	70	71	79	79
MCH (pg)	23.27	23.4	23.2	24.2	29
Leucocitos (K/μL)	17,099	11,600	11,200	16,300	21,200
Plaquetas (K/μL)	200,000	69,000	63,000	53,000	43,000
Bandas (%)	12	8	5	9	6
Urea (mg/dL)	73	66	68	70.62	74.9
Creatinina (mg/dL)	2.5	1.6	1.2	0.91	0.79
Ácido úrico (mg/dL)	5.7	9.6	9.3	5.8	4.3
Bilirrubina total (mg/dL)	4.39	4	5.3	8.8	8.5
Bilirrubina directa (mg/dL)	3.87	2.6	3.6	5.8	5.7
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.52	1.4	1.7	3.0	2.8
TGO (U/L)	161	89	124	140	207
TGP (U/L)	94	37	48	48	62
TP	27.6	No coagula	16.8	No coagula	Mayor a 1 minuto
TPT	104	No coagula	80.5	No coagula	No coagula
INR	2.7	-	1.48	-	-
Fosfatasa alcalina (U/L)	983	179	192	465	336
VIH	Negativo				
VDRL	Negativo				
Dímero D (mg/dL)	0.2				
Procalcitonina (ng/dL)	2.1	4.37			
Antígeno carcinoembrionario (ng/mL)	<1				
Alfafetoproteína (ng/mL)	54.37				

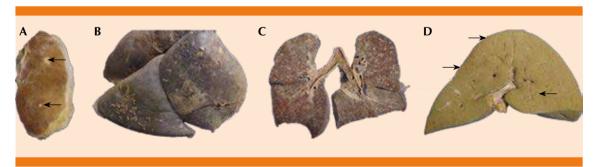


Figura 1. A. Superficie de corte de la glándula tiroides con lesiones tuberculosas (flechas). B y C. La superficie pleural visceral muestra paquipleuritis y numerosas lesiones "en grano de mijo", menores de 2 mm. Los ganglios linfáticos muestran antracosis. D. En la superficie del hígado también se ven lesiones tuberculosas (flechas).



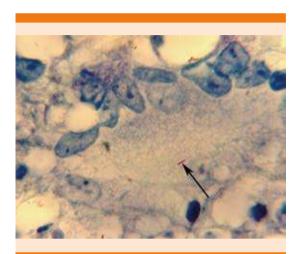


Figura 2. Corte histológico teñido con Ziehl-Neelsen donde se observa el bacilo tuberculoso (flecha) en una célula gigante multinucleada. Objetivo de inmersión.



Figura 3. Lesiones dérmicas asociadas con tuberculosis diseminada.

La variante séptica de la tuberculosis es poco frecuente en pacientes inmunocompetentes y comúnmente se vincula con tuberculosis miliar, pero se han descrito casos de sepsis tuberculosa severa sin tuberculosis miliar, en los que el choque séptico asociado con la infección micobacteriana estaría relacionado con la producción de factor de necrosis tumoral alfa, factor que juega un papel mayor en estos pacientes, que es estimulado por un componente de la pared celular de *M. tuberculosis* denominado lipoarabinomanano, un glicolípi-

do que puede enlazar leucocitos y modular la respuesta inmunitaria. M. tuberculosis también produce lipopolisacáridos que pueden provocar sepsis a través de un mecanismo semeiante a las bacterias gramnegativas, aunque el mecanismo exacto aún no está determinado. 1,5 Además, Mycobacterium tuberculosis puede invadir, inflamar y destruir la médula ósea y potencialmente cualquier otro órgano. El choque hipovolémico puede deberse a adrenalitis por tuberculosis con insuficiencia subsiguiente o hemoptisis masiva, que puede asociarse con la rotura del aneurisma de Rasmussen. El choque cardiogénico puede ser consecuencia de miocarditis, endocarditis, pericarditis o taponamiento pericárdico.²

Hay pocos casos de sepsis tuberculosa gravissima descritos en la bibliografía. En una serie de tres casos publicada en 2002, todos los pacientes fallecieron por insuficiencia multiorgánica, evolución que también tuvo nuestra paciente.6 Mycobacterium tuberculosis se aísla sólo en 14% de los hemocultivos e incluso 25% de los casos se diagnostican *premortem*.^{2,4} Por tal motivo, el inicio temprano del tratamiento antituberculoso es esencial y parece asociarse con mejor supervivencia, particularmente en pacientes con enfermedad muy severa. Esto no solo requiere alto índice de sospecha clínica, también significa que, en muchos casos, los medicamentos antituberculosos deben iniciarse empíricamente con base en factores individuales del paciente y la manifestación clínica, incluso en ausencia de un resultado positivo del frotis de esputo.^{3,7-11}

CONCLUSIÓN

Este caso fue una paciente con diagnóstico de infección generalizada por *M. tuberculosis* y requirió tratamiento en la unidad de cuidados intensivos, que tuvo evolución séptica e insuficiencia orgánica múltiple concomitante con su enfermedad tuberculosa, sin otros focos que expliquen su

evolución, configurando el cuadro de sepsis tuberculosa gravissima, lo que finalmente ocasionó la muerte.^{1,4} Por tanto, nos parece razonable recomendar y considerar la tuberculosis en el diagnóstico diferencial de una variedad de síndromes clínicos, especialmente en los pacientes con síntomas prolongados antes del ingreso, cultivos negativos y sin respuesta a tratamientos estándar. Un alto nivel de sospecha de tuberculosis aguda, respaldado por área de procedencia geográfica, hallazgos clínicos, radiológicos, patológicos y de laboratorio, debe impulsar el inicio temprano de la terapia antituberculosa como maniobra diagnóstica y terapéutica. En la práctica, esta estrategia beneficiará los resultados de pacientes y sistemas de formas agudas de tuberculosis, al mismo tiempo que rompen la cadena de transmisión y la consiguiente carga de la enfermedad.1,6

REFERENCIAS

 Silva R, Jara J, Soto T, Sepúlveda P. Sepsis tuberculosa gravissima: Una presentación infrecuente en paciente con tratamiento inmunosupresor. 2018.

- Jacob J, Mehta A, Leonard M. Acute forms of tuberculosis in adults. Am J Med 122(1), pp.12-17.
- Otu A, Hashmi M, Mukhtar A, Kwizera A, et al. The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. J Crit Care 2018;45:184-196.
- Duro R, Figueiredo Dias P, Ferreira A, Xerinda S, et al. Severe tuberculosis requiring intensive care: a descriptive analysis. 2018.
- Bridges D, Bedimo R. Severe tuberculosis sepsis in an immunocompetent patient. Am J Med 119(3):e11-e14.
- Michel P, Barbier C, Loubiere Y. Three cases of septic shock due to tuberculosis without HIV pathology. Intensive Care Med 2002;28:1827-8
- Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, et al. Surviving Sepsis Campaign. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- Kethireddy S, Light R, Mirzanejad Y, Maki D et al. Mycobacterium tuberculosis septic shock. Chest 2013;144(2):474-482
- Caminero Luna J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. 2018.
- Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. En: Disease IUATaL, editor. Paris: Imprimerie Chirat; 2003;1-390. 4. Farga V, Caminero
- Underwood J, Cresswell F, Salam A, Keeley A, Cleland C, et al. Complications of miliary tuberculosis: low mortality and predictive biomarkers from a UK cohort. BMC Infectious Diseases 2017;17(1).

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.



Miocardiopatía periparto: afección subvalorada

Peripartum cardiomyopathy: An undervalued disease.

Blanca Estela Herrera-Morales. 1 Juan Lara-Cruz. 1 Alfredo Arellano-Ramírez 2

Resumen

El embarazo es un estado que impone un verdadero reto para el sistema cardiovascular materno. Existe remodelamiento cardiaco, que, junto con el incremento de la masa miocárdica y del tamaño del ventrículo izquierdo y la contractilidad miocárdica disminuida agravada por los cambios del embarazo, pueden condicionar insuficiencia cardiaca aguda durante el periodo periparto. Se considera miocardiopatía periparto cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo y los síntomas de insuficiencia cardiaca ocurren en el último mes del embarazo y en los cinco meses posteriores al parto con incidencia de 1 por cada 1300 a 15,000 embarazos. Se comunica el caso de una paciente de 26 años, con antecedente de catarata congénita, que tuvo embarazo normoevolutivo, con parto eutócico, durante el puerperio tuvo disnea y datos de hipoperfusión, mediante evaluación ultrasonográfica pulmonar y cardiaca mostró datos de miocardiopatía dilatada periparto, fue trasladada a un hospital de tercer nivel, donde a pesar del tratamiento intensivo multidisciplinario, falleció. La miocardiopatía periparto es una enfermedad subvalorada con alta mortalidad materna y perinatal; sin embargo, la detección oportuna puede mejorar el tratamiento y el pronóstico. Con la comunicación de este caso, se pretende demostrar la importancia de la detección temprana de una afección poco diagnosticada, como es la miocardiopatía periparto.

PALABRAS CLAVE: Puerperio; miocardiopatía periparto; insuficiencia cardiaca aguda.

Abstract

Pregnancy is a state that imposes a real challenge for the maternal cardiovascular system. There is a cardiac remodeling, which along with an increase in myocardial mass, in left ventricular size and decreased myocardial contractility aggravated by changes in pregnancy, can condition acute heart failure during the peripartum period. Peripartum cardiomyopathy is when the systolic function of the left ventricle and the symptoms of heart failure occur in the last month of pregnancy and in the five months after delivery with an incidence ranging from 1/1300 to 1/15,000 pregnancies. This paper reports the case of a 26-year-old female patient, who had a history of congenital cataract, with normal pregnancy and eutocic delivery; during the puerperium patient showed dyspnea, hypoperfusion data and pulmonary and cardiac ultrasonographic evaluation of peripartum dilated cardiomyopathy, being transferred at a third level, where despite intensive multidisciplinary treatment, the patient died. Peripartum cardiomyopathy is an undervalued disease that has a high maternal and perinatal mortality; however, a timely detection can improve treatment and prognosis. The purpose of this case report is to demonstrate the importance of early detection of a poorly diagnosed entity, such as peripartum cardiomyopathy.

KEYWORDS: Puerperium; Peripartum cardiomyopathy; Acute heart failure.

Recibido: 25 de agosto 2018 Aceptado: 19 de diciembre 2018

Correspondencia

Blanca Estela Herrera Morales blanquis_k9@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-Morales BE, Lara-Cruz J, Arellano-Ramírez A. Miocardiopatía periparto: afección subvalorada. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):819-826. https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.2661

www.medicinainterna.org.mx

¹ Servicio de Terapia intensiva, Hospital General Regional núm. 196, IMSS, Estado de México.

² Servicio de Terapia Intensiva, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

ANTECEDENTES

El embarazo es un estado que impone un verdadero desafío para el sistema cardiovascular materno, como lo es el incremento de la frecuencia cardiaca y gasto cardiaco, disminución de la presión arterial media y resistencias vasculares sistémicas; con remodelamiento cardiaco que conlleva a la disminución de la función cardiaca, lo que sumado a los cambios en el periodo periparto, ocasionan insuficiencia cardiaca aguda.¹

En el puerperio se espera que la mujer cardiópata tenga complicaciones en 25-30% y que los recién nacidos padezcan complicaciones (prematurez, asfixia, restricción en el crecimiento, muerte) hasta en 54%.²

Bauersachs y su grupo (2016)³ en un consenso definen que la miocardiopatía periparto (MCPP) es el trastorno en el que la función sistólica del ventrículo izquierdo y los síntomas de insuficiencia cardiaca ocurren en el último mes del embarazo y los cinco meses posteriores al parto en pacientes sin afección cardiaca conocida.

La enfermedad es relativamente poco común, pero su incidencia está aumentando. Hace poco se refirió que muchos casos de cardiomiopatía periparto tienen bases genéticas.⁴

Kao, Hsich y Lindenfeld (2013)⁵ mencionaron que los factores de riesgos importantes son: ascendencia africana (OR: 1.79, IC95%: 1.37-2.31), hipertensión (OR: 6.41, IC95%: 4.81-8.44), obesidad (OR: 1.42, IC95%: 0.84-2.24), anemia (OR: 4.89, IC95%: 3.95-6.03), diabetes (OR: 1.42, IC95%: 0.73-2.49), tabaquismo (OR: 1.43, IC95%: 0.89-2.22), enfermedades autoinmunitarias (OR: 3.61, IC95%: 1.42-7.43) 0.002, eclampsia (OR: 5.93, IC95%: 2.88-10.9) y desnutrición. La existencia de un solo factor aporta poco riesgo y al agregarse otros se va incrementando el riesgo de forma exponencial.

Polanía y Navarrete⁶ describieron en 2006 algunas teorías, entre las que destacan la teoría inflamatoria, en la que se involucra el sistema inmunológico de la paciente y la formación de anticuerpos contra las proteínas de actina y miosina. La teoría viral, en la que hay una respuesta inmunitaria humoral atenuada y la adquisición de infecciones que dan origen a miocarditis virales. La teoría de la apoptosis que afirma que hay desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos entre la proliferación celular no controlada y la muerte celular excesiva. Mientras que la teoría hormonal involucra la cascada del estrés oxidativo.

Hilfiker-Kleiner y Sliwa⁷ presentaron en 2014 una teoría que está dada por la prolactina liberada de la pituitaria y que, en condiciones del estrés oxidativo en el miocardio, se adhiere por proteólisis a un fragmento de 16 kDa por proteasas, como la catepsina D. El aumento del estrés oxidativo se debe a la regulación a la baja de los factores de transcripción STAT3 (transductor de señal y activador de transcripción 3) y PGC-1α (coactivador y del receptor activado por el proliferador de peroxisoma 1α), suprimiendo la expresión cardiaca de SOD2 (superóxido dismutasa mitocondrial 2). La prolactina de 16 kDa aumenta la expresión de microARN-146a en el endotelio donde ejerce efectos angiostáticos y perjudica la actividad metabólica de los cardiomiocitos; esta misma mejora la expresión de CCL2 (quimiocina 2 del motivo C-C) en células endoteliales a través de la señalización NF-κB (factor nuclear kappa-beta), con incremento del IFN-γ (interferón gamma), generando inflamación local en el corazón. El STAT3 y PGC-1α protegen la vasculatura cardiaca de factores antiangiogénicos en la fase periparto, como sFlt-1 (factor soluble similar a tirosina cinasa 1); mientras que el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) neutraliza los efectos adversos de sFlt-1 (Figura 1).



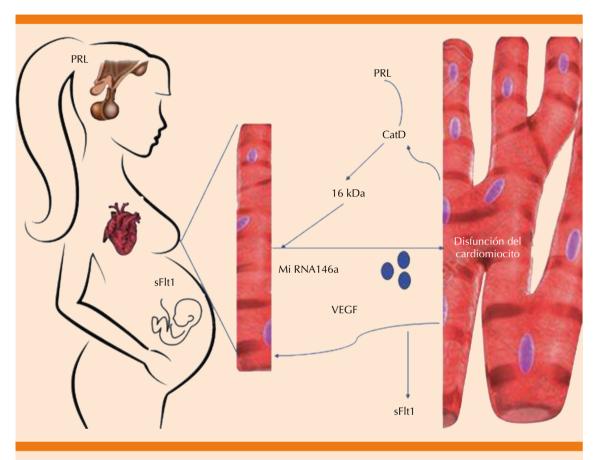


Figura 1. En el periodo periparto hay secreción de prolactina (PRL) y en la placenta factor soluble similar a tirosina cinasa 1 (sFlt1). La prolactina se convierte en 16 kDa por la catepsina D (CatD) secretada a partir de los cardiomiocitos. Estas inhibiciones de los vasos sanguíneos generan apoptosis y secreción de miRNA146a, que es encapsulado en exosomas y son internalizados por las células cardiacas, donde miRNA146 activa otra vía causando disfunción y apoptosis celular. Al mismo tiempo, sFlt1 se une e inhibe la señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y, por tanto, mayor insuficiencia cardiaca.

En la actualidad el consenso del diagnóstico se basa en que la insuficiencia cardiaca aparezca en el último mes de embarazo o en los primeros cinco meses del puerperio, FEVI < 55%, por ecocardiografía o fracción de acortamiento > 30% y dilatación del ventrículo izquierdo mayor a 6 cm.⁸

Fett⁹ en 2016 revisó los biomarcadores séricos observados durante el embarazo que pueden ayudar a establecer el diagnóstico temprano, como son: péptico natriurético cerebral (BNP por sus siglas en inglés) y pro-BNP-NT, ambos

predicen eventos maternos adversos, tienen alta sensibilidad para incluir y alta especificidad para excluir insuficiencia cardiaca. Las concentraciones menores de 100 pg/dL de BNP tienen alto valor predictivo negativo. Las concentraciones de pro-BNP-NT mayores de 300 pg/mL antes del embarazo se vinculan con complicaciones durante el periodo periparto en mujeres con cardiomiopatía dilatada.

Otros biomarcadores son: el factor-1 soluble endotelial vascular tipo tirosina cinasa (sFlt1),

biomarcador de preeclampsia que disminuye posterior al embarazo y que aumenta en caso de MCPP. La relaxina sérica, cuyas concentraciones altas predicen mayor recuperación a dos meses porque se identifica como factor protector. La relaxina-2 tiene propiedades antinflamatorias, angiogénicas y antifibróticas, además de expresar efectos, como incremento del gasto cardiaco, del volumen plasmático, de la frecuencia cardiaca, del flujo renal y bajas resistencias vasculares. Algunos anticuerpos cardiacos desempeñan un papel importante en la patogénesis y pueden ser inhibidos por beta-bloqueadores, como el autoanticuerpo beta-1, adrenoreceptor capaz de colocarse en los receptores efectuando sobremarcha de las células cardiacas. El micro-ARN 146 aa, éste se eleva en MCPP más que en mujeres sanas en el periodo posparto y en pacientes con miocardiopatía dilatada. La más importante es la prolactina de 16 kDa, ésta se escinde de la prolactina normal por acción de la catepsina D. Por ello, la bromocriptina es parte del tratamiento. 9,10

El tratamiento de la cardiomiopatía periparto es similar al tratamiento convencional de la insuficiencia cardiaca aguda según las condiciones clínicas de la paciente. Debe dentificarse y evaluarse la condición cardiopulmonar mediante signos vitales y el diagnóstico se confirma mediante pruebas de laboratorio y gabinete, el siguiente paso es determinar si hay insuficiencia cardiaca aguda o no, de ahí el tratamiento farmacológico inicial, considerando en caso de fallo de éste, soporte mecánico circulatorio que puede ser puente para un trasplante cardiaco. En caso de tratar la insuficiencia cardiaca, deberá mantenerse el tratamiento durante 12 meses (**Figura 2**).^{3,11}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 26 años de edad con los siguientes antecedentes: carga genética para diabetes mellitus, cardiopatía e insuficiencia renal crónica. Antecedentes patológicos per-

sonales: catarata congénita con resección y colocación de lente intraocular hacía siete años. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 13 años, ritmo 45 x 3 días, parejas sexuales: 2, método de planificación familiar: preservativo. FUM: 29/03/2017, FPP: 16/01/2018. Embarazo con control prenatal, infección urinaria a las 16 semanas e infección vaginal a las 24 semanas. Inmunizaciones completas, prueba rápida de VIH negativa. Ganancia ponderal de 4 kg. Padecimiento actual: ingresó al hospital por dolor obstétrico el 06/01/18 con los siguientes signos vitales: presión arterial: 105/70 mmHg, frecuencia cardiaca: 81 por minuto, frecuencia respiratoria: 20 por minuto, temperatura: 36.5°C. Exploración física ginecológica: feto en situación longitudinal, FCF: 145 lpm, tacto vaginal con 1-2 cm de dilatación, 80% de borramiento, la paciente ingresó con trabajo de parto en fase latente para vigilancia y conducción del parto. Se decidió programar cesárea por antecedente de cirugía oftálmica. Estudios de laboratorio iniciales: hemoglobina 14 g, hematócrito 44.7%, plaquetas 233 mil, TP 13.7 seg, TPT 26.9 seg. En la valoración preanestésica se encontró taquicardia sinusal de 140 por minuto con presión arterial de 115/80 mmHg, saturación de oxígeno 89% y frecuencia respiratoria de 20 por minuto, se aplicó bloqueo peridural en ese momento. Durante el transoperatorio se reportó presión arterial de 113/83 mmHg, saturación de O2 89%, frecuencia cardiaca 142 lpm, electrocardiograma ritmo sinusal, con balance de líquidos +250 mL, uresis 150 mL, sangrado 450 mL con hallazgos de recién nacida de 3220 g, talla 50 cm, Apgar 7/9. Sangrado 500 mL. La paciente salió de procedimiento con taquicardia sinusal remitida, ingresó a piso seis horas después con evolución a la mejoría y egresó al tercer día. El mismo día reingresó a hospitalización por padecer de forma súbita disnea, calosfríos y somnolencia. A la exploración física se encontró angustiada, con palidez de tegumentos, taquicardia, abdomen blando, sin datos de irritación peritoneal, útero involucio-



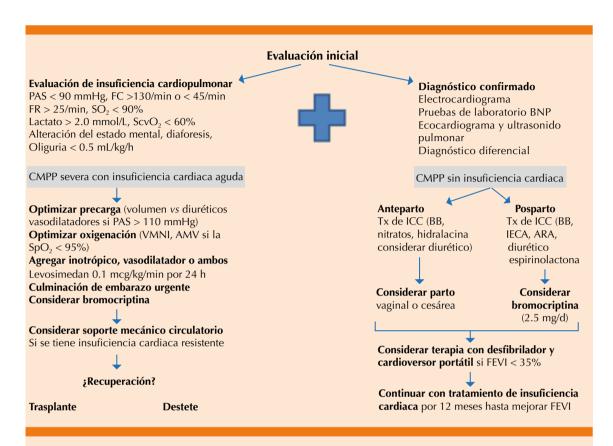


Figura 2. Evaluación y tratamiento de la miocardiopatía periparto.

PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; BB: beta-bloqueadores; IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonista de receptores de angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo iquierdo.

Adaptada de la referencia 3.

nado, con edema vulvar y loquios escasos, no fétidos. Se decidió su ingreso por datos clínicos de síndrome anémico. Durante su estancia la paciente tuvo deterioro clínico, se decidió la activación del código de Equipo de Respuesta Inmediata-Obstétrica (ERI-O) debido a probable choque hipovolémico; se encontró a la paciente con diaforesis, disnea, estertores crepitantes bilaterales, taquicardia, con soplo mitral sistólico grado II/IV, extremidades frías, cianosis distal y llenado capilar de más de 3 segundos, signos vitales: presión arterial 90/50 mmHg, frecuencia cardiaca 128 por minuto, frecuencia respiratoria 24 por minuto, saturación de O₂ 87%. Se inició

reanimación tratando de canalizar una vía periférica sin tener éxito, por lo que se colocó catéter venoso central, se colocó oxígeno suplementario y se realizó ventana ultrasonográfica pulmonar y cardiaca por médico intensivista, con hallazgos de patrón B en ambos campos pulmonares, ventana cardiaca con discinesia del ventrículo izquierdo y el ventrículo izquierdo dilatado. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 30% (**Figura 3**). Se estableció el diagnóstico de choque de origen cardiogénico y edema agudo pulmonar secundario a probable miocardiopatía dilatada, se inició la administración de vasopresores inotrópicos y

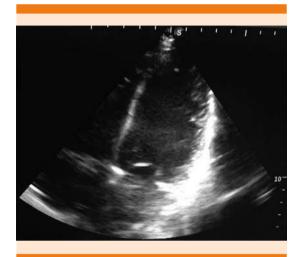
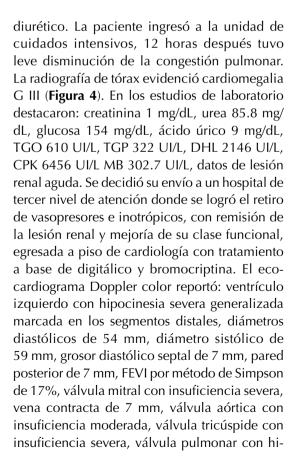


Figura 3. Ventana ultrasonográfica cardiaca monofocal que evidencia importante dilatación del ventrículo izquierdo.



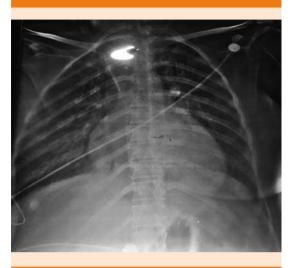


Figura 4. Radiografía de tórax que muestra cardiomegalia grado III.

pertensión arterial pulmonar leve a moderada, tronco de la arteria pulmonar de 21 mm, rama derecha de 12 mm, rama izquierda de 10 mm, aurícula derecha de 53 x 43 mm, aurícula izquierda de 63 x 40 mm. Con lo anterior se concluyó probable miopericarditis, ventrículo izquierdo dilatado con disfunción sistólica severa, disfunción diastólica con tendencia a la restricción del llenado ventricular, insuficiencia mitral severa, insuficiencia aórtica moderada sin gradiente significativo, insuficiencia tricuspídea severa, con hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. La resonancia magnética mostró miocardiopatía dilatada con fibrosis intramural y ventricular con disfunción sistólica severa, FEVI 13%, hipocinesia severa generalizada con datos de insuficiencia tricuspídea y mitral, derrame pericárdico, se completó el protocolo de estudio con realización de cateterismo diagnóstico derecho e izquierdo con resultados de miopericardiopatía dilatada periparto. Durante la evolución de la paciente en piso de cardiología se continuó tratamiento para insuficiencia cardiaca aguda, se mantuvo estable hemodinámicamente, se iniciaron beta-bloqueadores y



requirió digitálicos; sin embargo, 20 días después la paciente tuvo choque cardiogénico, por lo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) con evolución desfavorable por falla de bomba y fue tratada nuevamente con dobutamina y norepinefrina a dosis altas, sin lograr presiones arteriales perfusorias, nuevamente tuvo lesión renal aguda con elevación importante de azoados, a pesar del tratamiento tuvo poca respuesta, requiriendo bicarbonato por acidosis metabólica severa, se mantuvo para protocolo de trasplante cardiaco y potencialmente apta a oxigenación por membrana extracorpórea, valorada por electrofisiología para colocación de desfibrilador automático implantable; sin embargo, no fue apta por insuficiencia renal agudizada, con insuficiencia hepática aguda secundaria a hepatitis isquémica. Nueve días después de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos coronarios la paciente tuvo actividad eléctrica sin pulso, salió al primer ciclo de reanimación y requirió apoyo mecánico ventilatorio, con sedación y analgesia, persistió con lesión renal aguda AKIN III con acidosis metabólica y oliguria, estudios de laboratorio con pro-BNP: 1020 UI/L glucosa: 88 mg/dL, creatinina: 2.29 mg/dL, Na: 124 mmol/L, K: 5.1 mmol/L, Cl: 89 mmol/L, ALT: 1223 UI/L, AST: 1168 UI/L, DHL: 1409 UI/L, CPK: 2121 UI/L, CK-MB: 137 UI/L, hemoglobina: 10.3 g/dL, hematócrito: 32.3, leucocitos: 10,800, neutrófilos %: 88.7, linfocitos %: 2.6, plaquetas: 134,000. La gasometría venosa reportó pH: 7.11, pCO₃: 58, pO₂: 26, HCO₂: 18.4, be: -11.1, SO₂vc: 27%, con disminución de oxemia hasta 70% sin respuesta a pesar de parámetros altos ventilatorios, tuvo bradicardia, posterior asistolia; se dio reanimación cardiopulmonar avanzada durante 20 minutos, sin retorno de circulación espontánea; se dio egreso por defunción.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía periparto es una enfermedad poco frecuente, que afecta a mujeres en edad reproductiva y su incidencia se relaciona con el ciclo embarazo-puerperio. Las hipótesis consideradas de sus causas relacionan la interacción fisiológica del embarazo y el puerperio con factores metabólicos, inflamatorios, infecciosos, genéticos y hormonales. ^{1,6} La detección de la miocardiopatía periparto está muy relacionada con los antecedentes, factores predisponentes, experiencia del especialista y sospecha clínica, junto con la evaluación ultrasonográfica pulmonar y cardiaca, lo que se llevó a cabo con nuestra paciente y se estableció el diagnóstico temprano y, por tanto, se dio el tratamiento de manera oportuna.

Los factores de riesgo más relacionados incluyen la edad mayor de 30 años, multiparidad, embarazos múltiples, mujeres afroamericanas, tratamiento a largo plazo con β -agonistas adrenérgicos, enfermedad hipertensiva, adicción materna a la cocaína y deficiencias nutricionales; los factores de riesgo que tuvo la paciente fueron desnutrición y alteraciones congénitas.

La sospecha clínica es muy importante, porque en este caso la paciente tuvo episodios de taquicardia y desaturación, que fueron compensadas en el puerperio; sin embargo, se debe sospechar algún problema cardiopulmonar ante estos signos vitales. La miocardiopatía periparto se asocia con disfunción ventricular y crecimiento de las cavidades izquierdas, como en el caso de nuestra paciente, además de fracción de eyección de 17%. Estos resultados son comparables con los obtenidos por Lim y Sim, 12 quienes también detectaron insuficiencia mitral severa, que también acompaña a la miocardiopatía periparto. El diagnóstico se establece mediante métodos de imagen, como el ecocardiograma, en el que la paciente mostró todos los criterios para miocardiopatía periparto: FEVI < 55%, por ecocardiografía o FA < 30%, y dilatación del ventrículo izquierdo mayor a 6 cm.6 Para el tratamiento se describen los vasopresores e inotrópicos, se sugiere la administración de levosimendán, al no disponer de éste, la segunda opción es dobutamina, aunque en menor medida por los efectos secundarios,^{3,9} lo que se prescribió a la paciente. Asimismo, el metoprolol, un beta-bloqueador, puede ser el agente elegido durante el embarazo porque es seguro. La digoxina puede prescribirse, misma que se administró durante la estancia en cardiología de la paciente. Parte del tratamiento fue la bromocriptina, en los estudios de Blauwet y Cooper L (2011)¹¹ se comenta que la prolactina se vincula con el origen de la miocardiopatía periparto y, por tanto, la inhibición de la secreción hipofisaria de prolactina, mediante cese de la lactancia o con bromocriptina, un alcaloide agonista del receptor dopaminérgico D2, puede ser benéfica. En el caso la paciente se revirtió el estado de choque y en su internamiento en piso se trató con beta-bloqueadores y digitálicos. A pesar de ello, tuvo deterioro hemodinámico, por lo que requirió apoyo multisistémico, por la resistencia de la enfermedad se contempló oxigenación por membrana extracorpórea y trasplante cardiaco; sin embargo, la severidad de la insuficiencia cardiaca condicionó insuficiencia de otros órganos, como el hígado, los riñones, el cerebro, lo que condicionó deterioro y un desenlace mortal.

La muerte súbita cardiaca frecuentemente se informa como causa de mortalidad; sin embargo, existe información limitada de la prevalencia de arritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatía periparto; el balón intraaórtico, los dispositivos de asistencia del VI y biventriculares y la oxigenación por membrana extracorpórea deben considerarse en pacientes con miocardiopatía periparto porque han demostrado ser benéficos.

CONCLUSIONES

La miocardiopatía periparto es una enfermedad rara, aunque actualmente se han registrado varios casos en nuestro medio, a consecuencia de la sospecha y reconocimiento por medio de evaluaciones ultrasonográficas pulmonares y cardiacas. En presencia de miocardiopatía periparto deben implantarse tratamientos agresivos. El reconocimiento y tratamiento oportunos de los signos y síntomas de la enfermedad permitirán que disminuyan las tasas de mortalidad en nuestras pacientes afectadas.

REFERENCIAS

- Pérez A, Linarte M, Díaz de León M, Carrillo R, Briones J. Monitoreo hemodinámico no invasivo y mínimamente invasivo en la paciente obstétrica grave. Med Crit 2017;31(5):275-284.
- Márquez H, Yáñez L, Rivera JL, López D, Almeida E. Análisis demográfico de una clínica de cardiopatías congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con interés en el adulto. Arch Cardiol Mex 2017;S1405-9940(17)30108-8. DOI: 10.1016/j.acmx.2017.09.003.
- Bauersachs J, Arrigo M, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2016;9:1096-105. doi: 10.1002/ejhf.586.
- Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. Circulation 2016;133:1397-1409. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.115.020491.
- Kao DP, Hsich E, Lindenfeld J. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. JACC Heart Fail 2013;1(5):409-416. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.011.
- Polanía A D, Navarrete H S. Miocardiopatía periparto. Insuficiencia Cardiaca 2009;4(4):177-183.
- Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol 2014;11(6):364-70. doi: 10.1038/nrcardio.2014.37.
- Kim M, Shin M. Practical management of peripartum cardiomyopathy. Korean J Intern Med 2017;32:393-403. doi: 10.3904/kjim.2016.360.
- Fett JD. Peripartum cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. Exp Rev Cardiovasc Ther 2016 Sept;14(9):1035-1041. doi: 10.1080/14779072.2016.1199273.
- Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. Eur Heart J 2015;36:1090-1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
- Blauwet LA, Cooper LT. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. Heart 2011;97:1970-81. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300349.
- Lim CP, Sim DK. Peripartum cardiomyopathy: experience in an Asian tertiary centre. Singapore Med J. 2013;54:24-7. DOI: 10.11622/smedj.2013006.



José Luis Herrera-Torres

Estimado editor:

Con respecto a la publicación como artículo original *Diferencias far-macocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica*, incluido en el volumen 35 (3) mayo-junio pp 370-378, es relevante describir las siguientes discrepancias metodológicas y de análisis de datos que consideramos sesga la conclusión del estudio.

Título de la publicación

El título de la publicación está sesgado para que se interprete como un estudio clínico, al no especificar que es una comparación farmacocinética **preclínica** en un modelo en perros Beagle, esta observación tiene mayor relevancia dada la especialización de la revista, que es de Medicina Interna.

Alteración de la forma farmacéutica comercializada de los medicamentos

Las tabletas de Arfla fueron pulverizadas para posteriormente preparar la dosis administrada de 100 mg/kg en dos cápsulas tamaño 13.

Dado el objetivo del estudio, que fue investigar si la farmacocinética de rifaximina de referencia (Flonorm) es distinta a Arfla, se debió haber utilizado un diseño que no requiriera manipular las características del medicamento, como lo fue la pulverización de la tableta, debieron usarse las mismas condiciones de administración que las utilizadas por los pacientes, es decir, en su forma farmacéutica original.

La pulverización de las tabletas provoca sesgo en la velocidad de disolución *in vivo* y, por tanto, en la evaluación de la permanencia del fármaco en el tubo gastrointestinal y su posible absorción.

Lo anterior sustentado en que Arfla (tabletas) demostró por medio de su desarrollo farmacéutico calidad, seguridad y eficacia ante COFEPRIS y en apego absoluto a los lineamientos del Consejo General de Salud de México, con lo que obtuvo su registro.

Especialista en Investigación Clínica. Farmacéutico.

Recibido: 12 de agosto 2019 Aceptado: 12 de agosto 2019

Correspondencia

José Luis Herrera Torres joseluis.herrerat@icloud.com

https://doi.org/10.24245/mim. v35i5.3438

www.medicinainterna.org.mx

Evaluación farmacocinética

Inadecuada validación del método bioanalítico

Se menciona que la linealidad se evaluó en el intervalo de 0.2490 a 99.61 ng/mL; sin embargo, los resultados descritos exceden dramáticamente el límite superior, en la **Figura 3** se observa un valor de Cmáx mayor que 450 ng/mL y en la **Figura 2**, según los datos, hay valores mayores de 52,232 ng/mL.*

Los valores de concentración mayores al intervalo en donde se demostró linealidad (99.61 ng/mL) demuestran que el diseño del estudio fue incorrecto, no se justifica ni explica el manejo de las muestras para poder cuantificar valores mayores a 99.61 ng/mL.

En la **Figura 2** se identifica que las escalas de los niveles de concentración tienen serios errores, se indica que las concentraciones van de 232 a 01232 ng/mL; sin embargo, hay valores intermedios de mayor magnitud, como 51,232 ng/mL, adicionalmente esta magnitud de resultados son totalmente inconsistentes a las magnitudes de Cmáx reportadas.

Tiempos de muestreo inadecuados para caracterizar el perfil farmacocinético

En la **Figura 2** se identifica que los tiempos de muestro fueron inadecuados, ya que se observa que en el primer tiempo de muestreo en promedio se alcanzan los valores máximos sin observar la fase ascendente (absorción), lo cual genera una estimación inadecuada para los parámetros farmacocinéticos.*

Falta de estandarización o normalización de los parámetros farmacocinéticos por dosis administrada

Con base en que los parámetros farmacocinéticos Cmáx y ABC son dosis dependiente en los estudios de biodisponibilidad comparativa se debe administrar la misma cantidad de fármaco, de lo contrario, se requiere realizar una normalización o estandarización de los parámetros obtenidos en función de la cantidad real de fármaco administrado, lo que generalmente no es recomendable porque introduce variabilidad y debe demostrarse que en el intervalo de dosis administrada la farmacocinética es lineal.

En este estudio la dosis administrada fue individualizada a cada perro en función de su peso a 100 mg/kg; al considerar que los perros tuvieron un peso entre 8 y 11 kg, la dosis en teoría administrada varió entre 800 y 1100 mg,

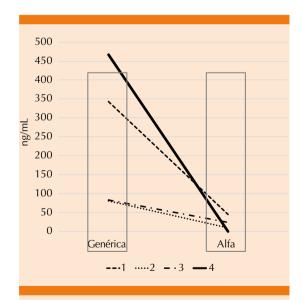


Figura 3. Concentración máxima ($C_{máx}$) individual con rifaximina genérica y con rifaximina de referencia (alfa). En todos los casos la $C_{máx}$ con rifaximina genérica fue más alta que con rifaximina α .

^{*} La **Figura 2** fue enviada correctamente por los autores, pero por un error involuntario por parte de la editorial se publicó con errores, la **Figura 2** se reproduce en la página 831 de manera correcta.



no se identifica en el artículo que los parámetros farmacocinéticos hayan sido estandarizados por la cantidad de fármaco administrado, tampoco se menciona que entre 800 y 1100 mg la farmacocinética de rifaximina sea lineal, para en su caso poder estandarizar los parámetros farmacocinéticos.

Alta variabilidad no explicada en los resultados

A partir de la **Figura 3** se identifica que 50% de los perros utilizados (2) tuvieron valores de Cmáx para ARFLA menores que **80 ng/mL** aproximadamente, por lo que la estimación de un promedio del orden de 244 ng/mL está sesgado por los valores altos que no son explicados y *que pudieran ser debido a la incorrecta validación del método analítico*, específicamente a la linealidad, previamente descrita.

Desde el punto de vista estadístico, para comparar dos perfiles farmacocinéticos deben presentarse intervalos de confianza para el cociente de los parámetros (prueba de Shuirmann) en donde también se requiere el valor de la potencia del análisis, con el fin de poder sustentar si el tamaño de la muestra y la variabilidad observada en el estudio son adecuados para concluir; esta información no se presenta, se ignora si esta ausencia es intencionada porque con un tamaño de muestra de cuatro perros y con la alta variabilidad observada es muy probable que la potencia del análisis estadístico indicara que el tamaño de la muestra es insuficiente para realizar las conclusiones con el grado de generalidad descrito.

Perfiles de disolución

Con base en que existen guías internacionales para realizar los perfiles de disolución para rifaximina, es de esperarse que la rifaximina sí tenga absorción sistémica, lo que está también sustentado en estudios que evalúan la farmacocinética en **humanos**, lo relevante para poder interpretar el comportamiento de los perfiles de disolución y extrapolar los resultados observados a un perfil farmacocinético es analizar los resultados con base en la permeabilidad y solubilidad de rifaximina, aspecto que no se menciona en la publicación, ni los argumentos estadísticos-matemáticos que son requeridos para una correlación *in vivo-in vitro*.

A partir de los datos mostrados no se observa si el coeficiente de variación es aceptable para compararlos a partir del factor de similitud f2.

Análisis de seguridad con base en los resultados farmacocinéticos observados en un modelo preclínico

Es inadecuado que de acuerdo con los resultados farmacocinéticos obtenidos en este modelo preclínico se hagan inferencias y conclusiones de la seguridad de Arfla, con base en hipótesis del autor, cuando existe fundamento científico de la baja correlación de la biodisponibilidad preclínica a la clínica.

Iennifer B Dressman describe en su artículo Comparison of canine and human gastrointestinal physiology, Pharmaceutical Research 1986;3(3):123-131; así como Steven C Sutton en su publicación intitulada Companion animal physiology and dosage form performance, en Advanced Drug Delivery Reviews 2004;56:1383-1398, que existen diferencias entre animales (perros por ejemplo) y humanos con respecto al tiempo de tránsito gastrointestinal, influencia de los hábitos alimenticios, pH gástrico, enzimas intestinales, permeabilidad gastrointestinal y regiones de absorción que tienen, por tanto, un efecto también diferente en el desempeño de las formulaciones que son administradas por vía oral, de manera que lo que se observa en modelos animales no necesariamente se reproduce en humanos.

Helen Musther y su grupo, en su artículo Animal versus human oral drug bioavailability: Do they correlate?, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2014;57:280-291, realizó un análisis extenso de datos publicados en la bibliografía científica para determinar si existe correlación entre la biodisponibilidad en humanos y en animales, encontraron que la biodisponibilidad animal no es cuantitativamente predictiva de la biodisponibilidad humana.

Por último, es relevante mencionar que existen medicamentos genéricos de rifaximina (diferentes al polimorfo alpha) comercializados internacionalmente (Europa), cuyos niveles de concentración plasmática en humanos han sido diferentes a rifaximina alpha, sin que este hecho represente ningún inconveniente, por ser un medicamento de acción local, permitiendo alternativas terapéuticas para los pacientes y médicos en apego a las políticas de salud pública.

Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica. Respuesta a carta al editor

Sr. Editor:

En respuesta a la carta al editor sobre el artículo "Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica", comentamos lo siguiente:

- a. Respecto al título del estudio, sigue las políticas editoriales que no especifican que debe ser un estudio clínico. Además, en el resumen se evidencia que se trata de un estudio de farmacocinética en perros después de la administración única.
- En el desarrollo preclínico de rifaximina, los experimentos se llevaron a cabo suministrando dosis del activo por kilogramo de peso del animal. En las buenas prác-

ticas preclínicas, la administración por kilogramo es la más utilizada. Asimismo, por homogeneidad con otros estudios preclínicos, fue necesario proceder a la pulverización de los comprimidos de ambos medicamentos que se trataron de la misma manera: su pulverización en un mortero llevó a obtener un polvo que refleja las características del principio activo en cuanto al polimorfismo, como se evidenció por difracción de rayos X reportada en el artículo. Por lo tanto, la pulverización no modificó las características del activo.

c. Inadecuado método bio-analítico.

- 1. Ciertamente el método se validó en el intervalo informado, pero durante la validación del método analítico es usual validar las diluciones de las muestras fuera del intervalo cuando se puede esperar que las absorciones salgan del límite máximo de linealidad. Esto permite medir valores mayores de 99.96 ng/mL. Esto es un procedimiento normal que forma parte de la validación del método bio-analítico.
- 2. Algunas observaciones de la carta recibida derivan de las mediciones reflejadas en la Figura 2. A este respecto, en la publicación apareció un error en la escala de medición de la gráfica (Figura 2), la cual fue enviada y debe ser como aparece en la siguiente página.
- 3. En los animales es común normalizar la dosis por peso corporal. De todas formas, se suministran todos los elementos para interpretar los resultados. El estudio tiene un diseño experimental cruzado por lo que cada perro recibió ambos productos: rifaximina alfa y rifaximina kappa, con un periodo de una semana de wash out entre



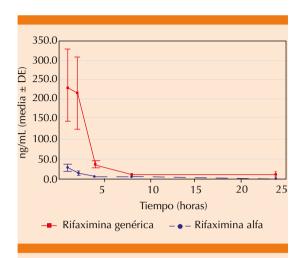


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de rifaximina después de la administración de 100 mg/kg de rifaximina genérica y de rifaximina de referencia (alfa).

los dos. Durante este lapso de tiempo el peso de cada animal permaneció sin cambios, por lo que individualmente cada perro recibió la misma dosis de rifaximina alfa y de rifaximina kappa, también en valor absoluto. Mas allá del bajo número de la muestra y teniendo en cuenta que cada perro resultó ser el control de sí mismo, las concentraciones sistémicas de rifaximina kappa fueron más altas en cada perro respecto a las alcanzadas con rifaximina alfa, lo que sugiere mayor exposición sistémica después de la administración de rifaximina kappa que de rifaximina alfa.

d. Para la comparación de los perfiles de disolución se aplicó la "Draft guidance on rifaximin" (FDA revised Mar 2017), que prevé la utilización de la prueba f2 para definir la similitud de esos perfiles. La "Guideline on the investigation of bioequivalence" prevé que el CV relativo al primer punto del perfil de disolución (inferior a 15 min) sea menor a 20%, mientras que para los puntos sucesivos debe ser menor a 10%.

La prueba con Flonorm está conforme a esos requisitos, mientras que la prueba con Arfla no los respeta en cuanto a que los valores de CV relativos al primer punto en todas las condiciones probadas son superiores al límite (Flonorm rango CV: 7-9%; Arfla rango CV 22-37%). Este dato sugiere la escasa consistencia del producto Arfla.

Se decidió igualmente proceder a la comparación, ya que el valor medio relativo en la muestra a los 10 minutos (primer punto) es aquel en el que los dos perfiles muestran un porcentaje de disolución comparable, al contrario de los valores medios sucesivos que fueron significativamente diferentes.

Además, el estudio no tiene fines de registro sanitario, pero se efectuó para comparar las dos formulaciones que resultaron distintas en todas las condiciones probadas.

e. Análisis de seguridad. No tenemos conocimiento de estudios clínicos de comparación de polimorfos de rifaximina, distintos del polimorfo alfa, que confirmen la eficacia y la seguridad de los mismos. Al final del artículo, se expresa claramente que se trata de un estudio en animales y no trasladable directamente al humano.

Atentamente

Fiorella Calanni, Mascia Federici, Maria Grimaldi, Paola Maffei, Marco Mascagni, Gabriela Alejandra Marzoli y Giuseppe Claudio Viscomi.



J Enrique Cruz-Aranda

Persona normal Benito Taibo

Planeta, México 2013

Benito Taibo es un escritor mexicano, historiador de profesión que ha desarrollado su quehacer profesional entre la historia, la literatura y los escritos periodísticos, últimamente con gran presencia en los medios gracias a sus participaciones en TV UNAM, Canal 22 y Canal Once con una variedad interesante de programas.

Su novela *Persona normal* está aparentemente destinada a los jóvenes entre 12 y 15 años tal vez que, sin embargo, tiene muchas cosas de interés y dignas de comentar. El argumento es simple y doméstico; el protagonista de doce años dice a manera de introducción a la historia: "Tener doce años es lo mismo que no tener nada" posteriormente, el arranque de la trama es un tanto duro, pero a la vez muy humano: "Tenía un par de padres divertidos y jóvenes y llenos de sueños y de planes, pero a mis doce años, cinco meses, tres días y dos horas y cuarto,

aproximadamente, me quedé sin ellos." Y es así que, a partir de una tragedia y de la necesidad de continuar con la vida misma, se narran una serie de historias cotidianas y no tan cotidianas donde vemos y acompañamos a un joven crecer y tratar de continuar con la vida como una persona normal y aquí es donde nos preguntamos: ¿qué es ser "normal"? ¿qué marca ese adjetivo normal? ¿quién lo marca? Supongo que mientras transcurre la lectura, cada lector va tejiendo o reafirmando su concepto de normalidad. Lo que es una realidad es que cada uno de nosotros lleva consigo su cúmulo de vivencias ordinarias y extraordinarias que nos dan la singularidad propia y que además van entretejidos con la colectividad en la que nos desarrollamos. Es una novela amena, ágil y divertida, a pesar de la tragedia inicial, que nos hará reflexionar tanto a los que son jóvenes adolescentes, como a los que recordamos que lo fuimos y los que convivimos con jóvenes. Persona normal es una novela que nos hará recordar el valor de la cotidianidad. de la convivencia, de la diversión y del amor en todas sus facetas.

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.
- Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
- 3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
- 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.
- 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".
- Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
- 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.
- Resumen. La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en an-

- tecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
- 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. Exprese 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.
 - 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

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 CARCINOGÉNESIS, 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 VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblastica.

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, diplopia, 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:

LABORATORIO

ITALMEX, S. A. Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

® Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006

Italmex

BIBLIOGRAFÍA:

¹ Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoina 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



ITALDERMOL®

Triticum vulgare

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Crema

Fórmula: Cada 100 g de crema contienen:

INDICACIONES TERAPEUTICAS

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
- Dermatosis, úlceras del pezón durante la lactancia y dermatitis del pañal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formula.

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 CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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 SOBREDOSIFICA-CIÓN 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.





Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicósido. Solución. Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ámpula con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Tiocolchicósido 4 mg, Vehículo c.b.p. 4 mL. Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociática, lumboartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, sindromes radiculares, cruralgias, mialgias, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula -Embarazo y lactancia. - Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). - Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicósido. - Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. Precauciones generales: El tiocolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax[®] sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la sequridad 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^{en} no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax^{en} está contraindicado en el peñodo de lactación. Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; - Dermatits acneiforme; - Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); - Posible dolor en el sitio de la inyección; - Coloración rosada de la orina. **Interacciones** medicamentosas y de otro género: No se han reportado interacciones con otros medicamentos. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: No se ha evaluado el potencial carcinogénico de de que el metabolito más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiocolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ámpula y agítese. 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 ámpula cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ámpula cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En ciáticas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax[®] en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o** ingesta accidental: No se han reportado síntornas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicósido. En caso de haber sobredosificación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ámpula con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ámpula con liofilizado y 3 ampolletas con diluyente. **Leyendas de** protección: Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es trasparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacoxigilancia@cofepris.gob.mv. **Nombre y domicilio del laboratorio**: Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número** de registro del medicamento ante la secretaría: Reg. No. 121M79 SSA IV

Referencia

1. Umarkar AR, Ravaskar SR, Yevale PN. Thiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Illowards. 2011;1(3):364–371.
2. Tuzun F, Unahan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356–361.
3. Sanofi-Aventis. IPP. Neuroflax. In: OFEERIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IVI); 2013 4. Laholi G. De valuate efficacy and safety of fixed dose combination of aecolefinace, paracetamol + thiocolchicoside (acenac-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56–58.
5. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Olin Pract. Jul 2005;59(7):64–770.

Núm. de entrada: 143300202C2148







KIRRUZ ORNITINA L-ASPARTATO

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN: Forma Farmacéutica:

Granulado

Formulación: Cada sobre contiene: L-Ornitina L-Aspartato 3 g Excipiente obp

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Estado de hiperamonemia secundarios a alteraciones hepáticas agudas y crónicas.

- Encefolopatía hepática.
- Cirrosis hepática.
- Hepatitis crónica.
- Higado graso.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: FARMACOCINÉTICA: Absorción: Posterior a la ingesta de L-Omitina L-Aspartato, éste se absorbe a nivel de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, a través de un mecanismo de trasporte activo dependiente de sodio.Distribución y biotransformación:El componente L-Aspartato es transformado a través de tres vías metabólicas principales.

- Incorporación a proteínas tisulares por síntesis proteica
- Producción de energía, glucógeno y triglicéridos por metabolismo intermediario. Transformación en aminoácidos no esenciales y otros compuestos
- hidrogenados. or su parte la L-Omitina es igualmente metabolizada por tres mecanismos:
- Como un intermediario en el ciclo de la urea.
- Por descarboxilación enzimática para sintesis de poliamidas (pequeños compuestos nitrogenados que intervienen en la regulación para la síntesis de proteinas).

 • Por tr
- transformación, originando O-glutamato semialdehido y ácido alutámico.

Eliminación: A través del curso del catabolismo de los aminoácidos , el grupo amino se emplea en el ciclo de urea, formando ésta, que es excretada por los arilinto se empirea en en ciud de utea, infimando esta, que se sucretada por los infinores. Los aminoácidos circulantes son filtrados por las nefronas y reabsorbidos por un sistema de transporte activo a través del túbulo proximal. FARMACODINAMIA: Fisiológicamente, los compuestos nitrogenados son metabolizados a través del ciclo de la urea para ser eliminados en forma de amonio por el riñón. En las alteraciones hepáticas que lesionan en forma Servera el parenquemia del higado, la capacidad del ciclo de la urea se encuentra disminuida. Lo que favores la conceptración sanguinea de encuentra disminuida, lo que favorece la concentración sanguinea de compuestos nitrogenados. Es así que la L-Omitina L-Aspartato por sus propiedades metabólicas induce una estimulación en el ciclo de la urea. propiedades metabólicas induce una estimulación en el ciclo de la urea. Dicho proceso inicia cuando dentro de la mitocondria la Omitina reacciona con el carbomoilfosfato para producir citrulina, la cual se une al aspartato en el citoplasma, convirtiéndose en argino succinato, el que a su vez se subdivide en arginina y ácido fumárico. Esta arginina generada es hidrolizada, liberando urea y omitina, la que se reincorpora para un nuevo ciclo y favorece la transformación de más compuestos introgenados en urea. Por otra parte, el cause metabólico del aspartato favorece la síntesis proteica de las pirimidinas, lo cual promueve la regeneración hepatocelular, y además actúa como una molécula estabilizadora en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, impidiendo la acumulación de lípidos en el hapatocito, revirtiendo con ello el proceso de

acumulacion de lipidos en el napatocito, revirtiendo con ello el proceso de esteatosis hepática o hígado graso.

CONTRAINDICACIONES: Insuficiencia renal aguda y crónica severa.

PRECAUCIONES GENERALES: Disuélvase previamente en agua o té.

RESTICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: No se han encontrado reacciones adversas por tratase de aminoácidos, por lo cual no hay contraindicaciones para su empleo durante el embarazo REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: L-Omitina / L-Aspartato L-Aspartato granulado es un medicamento bien tolerado, observándose en algunos casos trastornos gastrointestinales transitorios como vómito. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: L-Omitina / L-Aspartato granulado, al ser un medicamento realizado a base de aminoácidos, no se le conocen hasta el momento interacciones con otros fármacos que modifiquen

conocen hasta el momento interacciones con otros farmacos que modifiquen sus propiedades farmacológicas o las de otros productos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: No se han demostrado alteraciones en las pruebas de laboratorio asociadas con el uso de L-Omitina / L-Aspartato granulado.

PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En los estudios realizados hasta el momento, no se ha demostrado que L-Omitina

estudios fealizados rasia en momento, no se ha demostrado que E-cominaria.

L-Aspartato granulado tenga poder mutagénico o carcinogenético.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISGTRACIÓN: Ôral. De 1 a 3 sobres al día después de los alimentos (equivalente a 3 a 9 g al día), disuelto en vaso con agua o té.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTAACCIDENTAL: La DL50 de la L-Omitina L-Aspartato en el ratión es mayor de 5 g/kg de peso por vía oral. En estos estudios se encontró una ligera

disminución en los movimientos espontáneos de los animales que recibieron el medicamento, no encontrándose otros signos de toxicidad. PRESENTACIONES: Caja de cartón con 10, 20 y 30 sobres con 3 g. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a no

más de 30°C, en lugar seco. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. Su venta

o dispensación requiere receta médica. No se deje al alcanoe de los niños. Este medicamento contiene colorante Rojo No. 6 que puede producir reacciones alérgicas. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

Medicina Interna de México

