

**EDITORIAL**

- 833 **El relegado arte de la enseñanza en la cabecera del paciente**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 835 **Prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en personal de la Marina de Guerra del Perú**
Rosmary Paima-Olivari, María G Luján-Peche, Rodrigo Corcuera-Ciudad, Diego Chambergo-Michilot, Ana F Patiño-Villena, Fernando M Runzer-Colmenares, Paola Yolanda Reyna-Orozco, Erika Echegarray-Orsero
- 845 **Valoración funcional respiratoria en trabajadores. Riesgos laborales y consumo de tabaco**
María Teófila Vicente-Herrero, María Victoria Ramírez-Íñiguez, Cristina Santamaría-Navarro, Ivanka Torres-Segura, Luísa Capdevila-García
- 862 **Estado de sintomático respiratorio y alteración del sueño: análisis de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2015**
Jorge Osada-Liy, Luis Ángel Aguilar-Mendoza
- 871 **Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad**
Ulises Mercado, Viridiana Barrientos, Holly Mercado
- 877 **Ansiedad y riesgo cardiovascular**
María Luisa Cruz-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza-Madrígal
- 885 **Nivel de juicio moral en alumnos de la carrera de medicina de una universidad pública**
Javier Pedraza-Chávez, Jorge Pérez-Ramírez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 896 **Hemocromatosis**
Guillermo Murillo-Godínez
- 906 **Púrpura trombocitopénica trombótica**
Alejandra Morales-Montoya
- 912 **Rifaximina-alfa en el tratamiento de la enfermedad diverticular. Evidencia y conceptos actuales**
Karla Rocío García-Zermeño, Miguel Ángel Valdovinos-Díaz, Ricardo Raña-Garibay, Ana Teresa Abreu y Abreu, José María Remes-Troche
- 927 **Procalcitonina en la práctica clínica**
María de Guadalupe Souto-Rosillo, Estefanía Bastida-González, Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 931 **Culex y Aedes vexans, vectores confirmados de Zika en México**
Luis Del Carpio-Orantes
- 934 **Lactato ¿marcador de hipoperfusión?**
Jesús Duarte-Mote, Víctor Lee-Eng Castro, Socorro Romero-Figueroa, José Antonio Aguilar-Hidalgo, Gema Lizeth Gómez-Hernández, Graciela Sánchez-Rojas

CASOS CLÍNICOS

- 944 **Movilización temprana pasiva en pacientes con ventilación mecánica**
Lidya Angélica Plascencia-Zurita, Anaïd Manzano-Vergara
- 952 **Piomiositis no tropical**
María José Ortega-Chavarría, Lorena G Moreno-Ordaz, Daniela Alcocer-Delgado, Eduardo R Aguilar-Castro, Enrique J Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber
- 958 **Cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Silvia del Carmen Carrillo-Ramírez, Humberto Ochoa-Salmonán, Ivonne Martínez-Martínez, Francisco Delgado-Ayala, María José Ortega-Chavarría
- 964 **Pénfigo vulgar**
José Roberto Medécigo-Hernández, Urias Bautista-Sánchez, Alejandra Bautista-Ruiz, Ana Luisa Robles-Piedras
- 969 **Estudio de correlación genotipo-fenotipo en una familia mexicana con enfermedad de Pompe tardía**
Cruz Antonio González-Santillanes, Juan José Ríos-Tostado, Adina Selenia Gómez-Paredes, Ismael Velarde-Rodríguez, Lucía Verdugo-Nieto, Jesús Salvador Velarde-Félix
- 975 **Abdomen agudo como manifestación de enfermedad de Crohn**
Juan José Flores, Pavelka Oseguera-Lazo, Alexandra Yamileth Chávez-Henríquez, Gretel Annaí Matamoros-Silva, Isaac Fernández, Susana Pineda, Bernardo Meza

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 980 **Tiempos recios**
Manuel Ramiro H

Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

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

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

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



Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

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



RovartalNF[®]

Rosuvastatina

EL NIVEL
IDEAL



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

Referencias: 1. Jones P.H., Davidson M.H., Stein A.E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR[®] Trial). The American Journal of Cardiology 2003; 92: 152-160 2. Colivicchi F., Sternhufvud C., Gandhi S.K. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archimedes-simulated clinical trials. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2015; 7: 555-565. 3. Rehman A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids. 2014; 1-5. 4. Barakat L., Jayyousi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. ISRN Pharmacology. 2013; 1-7. 5. Chustickova Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000; 1-2. 6. Yabon C., Chenggong J., Meilin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol. 2014; 42(11): 910-915. 7. Ogawa H., Matsui K., Saito Y., et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal. 2014; 78: 2512-2515. 8. Scott L.J., Curran M.P., Figgitt D.P. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4 (2): 117-140. 9. Adams S., Sekhon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published. 2014; 11: 1-260. 10. Ulika M. U., Aygul N., Altunkeker B. B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL, and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. Atherosclerosis. 2015; 239: 439-443. 11. Fox K.M., Gandhi S.K., Orsfield R.L., et al. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-world Clinical Practice Setting. The American Journal of Managed Care 2007; 13(10): S270-S275. 12. Precio Máximo al Público Junio/16.

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2019-2020

Presidente

Roberto López Espinosa

Vicepresidente

Alfredo Cabrera Rayo

Primer Secretario

Virginia Sánchez Hernández

Secretario de Actividades Científicas

Edith Flores Hernández

Tesorero

Ángel González Romero

Filiales

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Comunicación Social

Alfredo Torres Vilorio

Primer Secretario Suplente

María del Pilar Cruz Domínguez

Protesorero

José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario Suplente (Actividades científicas)

Manuel Poblano Morales

Primer Vocal Suplente (Comunicación social)

Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal Suplente (Admisión y filiales)

Karina Díaz Jiménez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asísolo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kerszenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cerdillo 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 Hugo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

6

Volumen 35
noviembre-diciembre, 2019

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

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

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

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



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



El cicatrizante y regenerador tisular elegido por los expertos.

Italmex
P H A R M A

Aviso No. 183300202C5806 SSA.

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

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



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 833 **El relegado arte de la enseñanza en la cabecera del paciente**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 835 **Prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en personal de la Marina de Guerra del Perú**
Rosmery Paima-Olivari, María G Luján-Peche, Rodrigo Corcuera-Ciudad, Diego Chambergo-Michilot, Ana F Patiño-Villena, Fernando M Runzer-Colmenares, Paola Yolanda Reyna-Orozco, Erika Echegaray-Orsero
- 845 **Valoración funcional respiratoria en trabajadores. Riesgos laborales y consumo de tabaco**
María Teófila Vicente-Herrero, María Victoria Ramírez-Íñiguez, Cristina Santamaría-Navarro, Ivanka Torres-Segura, Luisa Capdevila-García
- 862 **Estado de sintomático respiratorio y alteración del sueño: análisis de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2015**
Jorge Osada-Liy, Luis Ángel Aguilar-Mendoza
- 871 **Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad**
Ulises Mercado, Viridiana Barrientos, Holly Mercado
- 877 **Ansiedad y riesgo cardiovascular**
María Luisa Cruz-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza-Madrigal
- 885 **Nivel de juicio moral en alumnos de la carrera de medicina de una universidad pública**
Javier Pedraza-Chávez, Jorge Pérez-Ramírez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 896 **Hemocromatosis**
Guillermo Murillo-Godínez
- 906 **Púrpura trombocitopénica trombótica**
Alejandra Morales-Montoya
- 912 **Rifaximina-alfa en el tratamiento de la enfermedad diverticular. Evidencia y conceptos actuales**
Karla Rocío García-Zermeño, Miguel Ángel Valdovinos-Díaz, Ricardo Raña-Garibay, Ana Teresa Abreu y Abreu, José María Remes-Troche
- 927 **Procalcitonina en la práctica clínica**
María de Guadalupe Souto-Rosillo, Estefanía Bastida-González, Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez

EDITORIAL

- 833 **The relegated art of teaching in the patient header**
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

- 835 **Prevalence of stress related to work and factors associated in personnel of Peruvian Navy**
Rosmery Paima-Olivari, María G Luján-Peche, Rodrigo Corcuera-Ciudad, Diego Chambergo-Michilot, Ana F Patiño-Villena, Fernando M Runzer-Colmenares, Paola Yolanda Reyna-Orozco, Erika Echegaray-Orsero
- 845 **Functional respiratory assessment in workers. Labor risks and tobacco consumption**
María Teófila Vicente-Herrero, María Victoria Ramírez-Íñiguez, Cristina Santamaría-Navarro, Ivanka Torres-Segura, Luisa Capdevila-García
- 862 **Respiratory symptomatic status and sleep disturbance: Analysis of the Demographic and Family Health Survey 2015**
Jorge Osada-Liy, Luis Ángel Aguilar-Mendoza
- 871 **IgG antibody against anticitrullinated peptide/proteins antigens in early and very early rheumatoid arthritis and its role in the diagnosis and disease activity**
Ulises Mercado, Viridiana Barrientos, Holly Mercado
- 877 **Anxiety and cardiovascular risk**
María Luisa Cruz-González, Sonia María López-Correa, Jaime Carranza-Madrigal
- 885 **Level of moral judgment in students of the medical career of a public university**
Javier Pedraza-Chávez, Jorge Pérez-Ramírez

REVIEW ARTICLES

- 896 **Hemochromatosis**
Guillermo Murillo-Godínez
- 906 **Thrombotic thrombocytopenic purpura**
Alejandra Morales-Montoya
- 912 **Rifaximin-alpha in the treatment of diverticular disease. Evidence and current concepts**
Karla Rocío García-Zermeño, Miguel Ángel Valdovinos-Díaz, Ricardo Raña-Garibay, Ana Teresa Abreu y Abreu, José María Remes-Troche
- 927 **Procalcitonin in the clinical practice**
María de Guadalupe Souto-Rosillo, Estefanía Bastida-González, Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez



ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 931 **Culex y Aedes vexans, vectores confirmados de Zika en México**
Luis Del Carpio-Orantes
- 934 **Lactato ¿marcador de hipoperfusión?**
Jesús Duarte-Mote, Víctor Lee-Eng Castro, Socorro Romero-Figueroa, José Antonio Aguilar-Hidalgo, Gema Lizeth Gómez-Hernández, Graciela Sánchez-Rojas

CASOS CLÍNICOS

- 944 **Movilización temprana pasiva en pacientes con ventilación mecánica**
Lidya Angélica Plascencia-Zurita, Anaïd Manzano-Vergara
- 952 **Piomiositis no tropical**
María José Ortega-Chavarría, Lorena G Moreno-Ordaz, Daniela Alcocer-Delgado, Eduardo R Aguilar-Castro, Enrique J Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber
- 958 **Cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Silvia del Carmen Carrillo-Ramírez, Humberto Ochoa-Salmorán, Ivonne Martínez-Martínez, Francisco Delgado-Ayala, María José Ortega-Chavarría
- 964 **Pénfigo vulgar**
José Roberto Medécigo-Hernández, Urias Bautista-Sánchez, Alejandra Bautista-Ruiz, Ana Luisa Robles-Piedras
- 969 **Estudio de correlación genotipo-fenotipo en una familia mexicana con enfermedad de Pompe tardía**
Cruz Antonio González-Santillanes, Juan José Ríos-Tostado, Adina Selenia Gómez-Paredes, Ismael Velarde-Rodríguez, Lucía Verdugo-Nieto, Jesús Salvador Velarde-Félix
- 975 **Abdomen agudo como manifestación de enfermedad de Crohn**
Juan José Flores, Pavelka Oseguera-Lazo, Alexandra Yamileth Chávez-Henríquez, Gretel Annaí Matamoros-Silva, Isaac Fernández, Susana Pineda, Bernardo Meza

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 980 **Tiempos recios**
Manuel Ramiro H

OPINION ARTICLES

- 931 **Culex and Aedes vexans, confirmed vectors of Zika in Mexico**
Luis Del Carpio-Orantes
- 934 **Lactate: marker of hypoperfusion?**
Jesús Duarte-Mote, Víctor Lee-Eng Castro, Socorro Romero-Figueroa, José Antonio Aguilar-Hidalgo, Gema Lizeth Gómez-Hernández, Graciela Sánchez-Rojas

CLINICAL CASES

- 944 **Passive early mobilization in patients with mechanical ventilation**
Lidya Angélica Plascencia-Zurita, Anaïd Manzano-Vergara
- 952 **Not tropical pyomyositis**
María José Ortega-Chavarría, Lorena G Moreno-Ordaz, Daniela Alcocer-Delgado, Eduardo R Aguilar-Castro, Enrique J Díaz-Greene, Federico L Rodríguez-Weber
- 958 **Euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to the administration of SGLT2 inhibitor**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Silvia del Carmen Carrillo-Ramírez, Humberto Ochoa-Salmorán, Ivonne Martínez-Martínez, Francisco Delgado-Ayala, María José Ortega-Chavarría
- 964 **Pemphigus vulgaris**
José Roberto Medécigo-Hernández, Urias Bautista-Sánchez, Alejandra Bautista-Ruiz, Ana Luisa Robles-Piedras
- 969 **Genotype-phenotype correlation study in a Mexican family with late Pompe disease**
Cruz Antonio González-Santillanes, Juan José Ríos-Tostado, Adina Selenia Gómez-Paredes, Ismael Velarde-Rodríguez, Lucía Verdugo-Nieto, Jesús Salvador Velarde-Félix
- 975 **Acute abdomen as manifestation of Crohn disease**
Juan José Flores, Pavelka Oseguera-Lazo, Alexandra Yamileth Chávez-Henríquez, Gretel Annaí Matamoros-Silva, Isaac Fernández, Susana Pineda, Bernardo Meza

THE INTERNIST'S CORNER

- 980 **Tiempos recios**
Manuel Ramiro H

KIRROSIS

AHORA SE ESCRIBE

CON K DE...  KIRRUZ®



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

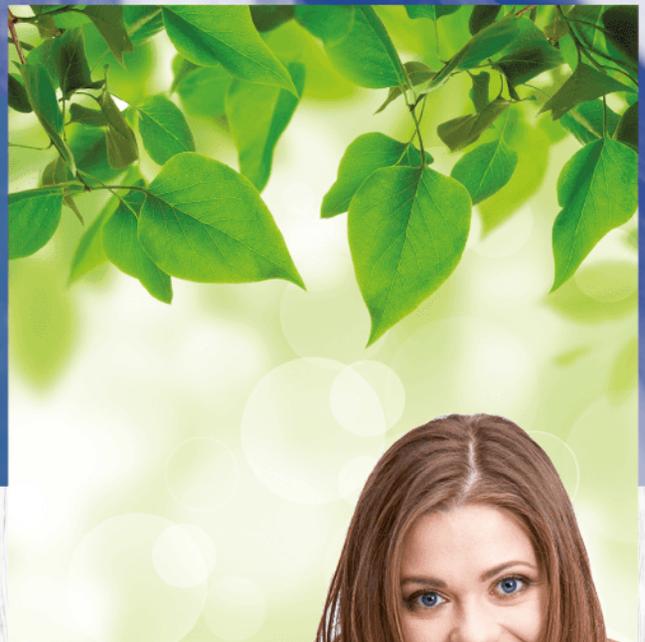
Italmex
PHARMA

Una compañía
Megalabs

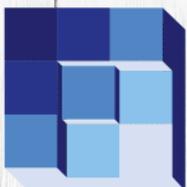
Su eficacia sigue intacta...

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

El estándar
de oro en
epilepsia



Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S[®]
fenitoína sódica



El relegado arte de la enseñanza en la cabecera del paciente

The relegated art of teaching in the patient header.

Alberto Lifshitz

Los estudiantes de medicina han aprendido por años a partir del contacto directo con los pacientes. No solo procedimientos y maniobras, sino estrategias de acercamiento, habilidades de relación y comunicación, empatía, ayuda efectiva, responsabilidad profesional, compasión, solidaridad, compromiso, gestión, caridad y otros atributos. En los últimos tiempos, no obstante, la enseñanza en la cabecera (*bedside teaching*) ha declinado, en algunos ámbitos hasta apenas 20% de lo que era previamente. Identificar esto como tendencia no necesariamente implica que es el camino deseable, sino que hacia él conducen diversas circunstancias. Si tales aprendizajes pueden lograrse sin incomodar o importunar a los pacientes y, sobre todo, sin hacerlos correr riesgos, esta tendencia es muy bienvenida.

Las razones para esta declinación de la enseñanza en la cabecera son diversas. Por un lado, la estancia hospitalaria tiende a acortarse y la atención a ser ambulatoria, con lo que a veces no hay la suficiente exposición de los estudiantes a un solo caso, por el rápido recambio de pacientes. Los profesores suelen estar cada vez más ocupados y no tienen la oportunidad de acompañar a los alumnos en el aprendizaje clínico, sobre todo para supervisarlos y realimentarlos. Ha surgido gran variedad de alternativas de práctica análoga, especialmente los pacientes artificiales, que permiten realizar repetidamente los procedimientos sin propiciar riesgos en los pacientes reales. Por más que se promueva lo contrario, los profesores se sienten más cómodos con la enseñanza de aula, les consume menos tiempo, perciben que cumplen con el programa, mantienen el control del grupo y se les facilita la sistematización de los contenidos. Con la emergencia abrumadora de la tecnología, muchos aprendizajes clínicos parecen obsoletos o, por lo menos, rebasados. ¿Qué objeto tiene una exploración cuidadosa del tórax ante la

Secretaría de Enseñanza Clínica, Internado Médico y Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

Recibido: 15 de agosto 2019

Aceptado: 20 de agosto 2019

Correspondencia

Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Lifshitz A. El relegado arte de la enseñanza en la cabecera del paciente. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):833-834.

posibilidad de revisar una radiografía, o de una meticolosa y dilatada exploración neurológica en vez de una tomografía o resonancia magnética? La brecha generacional también influye: los nativos digitales tienen poca paciencia, buscan resultados rápidos y evidentes, carecen de la parsimonia que exige la exploración física y el interrogatorio o la entrevista, y no se entienden con sus maestros que piden lo contrario. En algunas unidades de atención médica los directivos prefieren no tener estudiantes en sus salas porque, si bien a veces ayudan, muchas otras estorban. También hay pacientes que no quieren ser atendidos por estudiantes, porque se sienten sujetos de experimentación o, bien, tienen que someterse a procedimientos repetidos para que los alumnos aprendan. Además, hoy día, los llamados campos clínicos están saturados, no solo por el creciente número de escuelas de medicina, sino también por estudiantes de áreas técnicas y de enfermería. La práctica análoga, sin duda, tiene virtudes, sobre todo en la medida en que la educación se percibe como una preparación para la vida y no como parte de la vida misma, pero finalmente se tiene que con-

cluir que equivale a aprender a nadar fuera de la alberca. En qué momento el estudiante tiene que enfrentar las condiciones reales, con todo su dramatismo y con todos sus riesgos, no está perfectamente definido, pero no puede eludirse.

La eficiencia educativa de la enseñanza en la cabecera apenas se ha investigado en estudios controlados, pero en todo caso depende de lo que se pretenda aprender. Por ejemplo, el aprendizaje a partir de la auscultación de lesiones valvulares no es superior al que se alcanza con escuchar una grabación, pero la desventaja en la relación médico-paciente sí es mejor cuando se tiene la experiencia con pacientes reales. En todo caso, el ejercicio de acercarse a los pacientes con la debida supervisión y asesoría permite a los estudiantes conocer el espacio verdadero de la práctica clínica profesional.

La práctica clínica está sufriendo cambios y su enseñanza tiene que responder a ellos. Solo conviene una alerta para no perder valores fundamentales de la profesión en pos de una eficiencia educativa y una parsimonia operativa.

Nuevo

Jarsix®

Menos es más

La concentración precisa de **loratadina + betametasona** que se requiere para obtener un efecto:

- ⦿ **Antihistamínico**
- ⦿ **Antialérgico**
- ⦿ **Antiinflamatorio**

24hr
de alivio



- ⦿ **Jarsix** actúa **tanto en la fase temprana como en la fase tardía de la reacción alérgica**, controlando eficazmente la sintomatología.

Tabletas y solución:

Adultos y >12 años	6-12 años, > 30 kg	4-6 años, 30 kg o menos
1 tableta cada 12 horas	5 ml cada 12 horas	2.5 ml cada 12 horas

Senosiain®

Revisar IPP:



ALTIA®

NO. DE ENTRADA: 193300202C5081

NUEVO

NEXUS H®

Amlodipino 5mg / HCTZ 12.5mg

Para aquellos pacientes que **no alcanzan** su meta antihipertensiva y necesitan una **terapia combinada**.



- ▶ **La combinación tiene una significativa disminución del riesgo de:**

 **Infarto al miocardio**

 **Enfermedad cerebrovascular**

Senosiain®

Revisar IPP:



IPAL®

NO. DE ENTRADA: 193300202C1807



Prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en personal de la Marina de Guerra del Perú

Prevalence of stress related to work and factors associated in personnel of Peruvian Navy.

Rosmery Paima-Olivari,^{1,2} María G Luján-Peche,^{1,2} Rodrigo Corcuera-Ciudad,^{1,2} Diego Chamberg-Michilot,^{1,2} Ana F Patiño-Villena,^{1,2} Fernando M Runzer-Colmenares,^{1,3} Paola Yolanda Reyna-Orozco,³ Erika Echegaray-Orsero⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El estrés laboral es la reacción que se obtiene tras la exposición a exigencias y presiones que no se ajustan a la capacidad del individuo.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en trabajadores de la Marina de Guerra del Perú (MGP).

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, analítico en el que durante 2015 se revisaron los datos de participantes (civiles y militares), provenientes de una base de datos independiente, que recolectó sus datos mediante una encuesta en línea enviada por mensajería electrónica. Se analizaron los datos en el programa STATA ver. 13.0.

RESULTADOS: Se incluyeron datos de 207 participantes. La prevalencia general de estrés laboral fue de 51.6%. En los participantes con mayor número de comorbilidades hubo mayor prevalencia de estrés severo (45.7%), al igual que en los participantes con depresión (39.2%). La buena calidad de vida se identificó como factor protector ante el estrés laboral. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la prevalencia de estrés en los participantes que trabajaban mayor cantidad de horas (PR 1.05, IC95% 1.01-1.11, $p = 0.042$).

CONCLUSIONES: Se determinó prevalencia de estrés severo de 51.6%; la calidad de vida, los síntomas depresivos y las horas de turno laboral se asociaron con estrés laboral, asimismo, la buena calidad de vida se identificó como factor protector.

PALABRAS CLAVE: Síntomas depresivos; calidad de vida.

Abstract

BACKGROUND: Work stress is described as the reaction obtained after exposure to demands and pressures that do not fit the individual's capacity.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of stress associated with work and factors related with the workers of the Peruvian Navy (MGP).

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, analytical study in which the data of civil and military participants were reviewed during 2015, from an independent database, which collected their data through an online survey sent by electronic messaging. The data was analyzed in the STATA program version 13.0.

RESULTS: There were included data of 207 participants. The general prevalence of work stress was 51.6%. In the participants with the highest number of comorbidities, there was a higher prevalence of severe stress (45.7%) as in the participants with depression (39.2%). The good quality of life was identified as a protective factor before work stress. Statistically significant differences were found for the prevalence of stress in participants who worked a greater number of hours (PR 1.05, CI95% 1.01-1.11, $p = 0.042$).

CONCLUSIONS: A prevalence of severe stress of 51.6% was determined; quality of life, depressive symptoms and work shift hours were associated with work stress, and the good quality of life was identified as a protective factor.

KEYWORDS: Depressive symptoms; Quality of life.

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Científica del Sur, Lima, Perú (SCIEM- UCSUR).

³ Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Lima, Perú.

⁴ Health Coaches, Lima, Perú.

Recibido: 13 de noviembre 2018

Aceptado: 25 de enero 2019

Correspondencia

Rosmery Paima Olivari
rosmerypaima0502@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Paima-Olivari R, Luján-Peche MG, Corcuera-Ciudad R, Chamberg-Michilot D y col. Prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en personal de la Marina de Guerra del Perú. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):835-844.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2721>

ANTECEDENTES

El ámbito social y biológico tienen una relación importante con la salud en el ser humano, ambos están grandemente condicionados por factores externos, especialmente por fenómenos y factores sociales.¹ La exposición continua a factores psicosociales adversos puede traer consecuencias negativas para la salud, como depresión, enfermedad cardiovascular o alteraciones en la calidad de vida.²

El estrés laboral es un desequilibrio entre las demandas laborales y las condiciones de trabajo o entre el esfuerzo laboral realizado y la recompensa que obtienen por ellas de parte de sus superiores;³ este escenario puede ser percibido por el personal laboral como una situación amenazante o dañina, o valorada como un desafío o reto positivo.⁴ Hoy día es conocido el estrecho vínculo que existe entre el estrés y el rendimiento laboral, ambos poseen una clásica relación invertida en forma de curva U, que indica que la existencia de estrés en el trabajo llevaría consigo a deterioro en el desenvolvimiento laboral.⁵

Uno de los principales factores de riesgo son los estresores derivados del clima organizacional, que incluyen aspectos como la comunicación o las relaciones intralaborales.⁶ Los estresores sociales, como la imposibilidad de hablar abiertamente con otros compañeros sobre dificultades en su área de trabajo o sobre conflictos con un superior, generan alto nivel de estrés. Esta situación se puede ver con gran frecuencia en áreas militares donde el respeto, la obediencia y la subordinación son valores inculcados desde sus etapas tempranas de formación.⁷ Las mujeres que laboran en áreas militares o son parte de sus líneas también pueden experimentar este tipo de estresores, que se suma al rol del género en un ambiente en el que el sistema es mayoritariamente gobernado por la figura masculina.⁵

El estrés laboral es una afección ampliamente extendida y con múltiples fuentes desencadenantes, como físicas, emocionales o mentales⁸ que suelen empeorar debido a gran diversidad de factores, como pocas formas o medios de participación, analfabetismo, enfermedades, predominantemente las infecciosas, problemas de higiene y sanidad, sistemas de transporte inadecuados y pobreza en general.⁹ Ante la existencia de estos, el organismo genera una reacción inmediata de ataque o huida, que influyen en el estado de ánimo, el sistema cardiovascular y la salud osteo-muscular.⁸

El ambiente laboral se ha transformado en una de las principales causas de depresión y ansiedad en los países occidentales.² De la misma forma, la satisfacción que tiene la persona en referencia a su trabajo y las capacidades de desenvolvimiento que posee dentro de él, así como la situación de vida personal, pueden influir en el rendimiento laboral, pero sobre todo en la salud del trabajador. Una relación bidireccional negativa entre los factores humanos y sus condiciones laborales puede traer consigo variadas reacciones fisiopatológicas que conllevan a la expresión de diferentes enfermedades, desde cardiovasculares hasta gastrointestinales.¹⁰

En Latinoamérica existen estudios que determinan factores asociados con el estrés laboral; a pesar de ello, existe poca información del tema en trabajadores de instituciones militares. Este estudio realizado en esta población colaborará con información valiosa e influyente, que podrá direccionarse hacia el ámbito de la salud en medios laborales. La búsqueda y entendimiento de la idea del bienestar humano, la prevención y promoción de la salud laboral cumplen una gran labor dentro de la medicina preventiva, buscando con ello la formación de programas preventivos que promuevan la protección de la salud psicosocial de sus trabajadores. Los resultados derivados de este estudio determinarán la



prevalencia de estrés laboral en trabajadores de la Marina de Guerra del Perú (MGP), así como también se explorarán los potenciales factores asociados con estrés laboral y cómo afectarían la calidad de vida y salud mental de los trabajadores. A fin de cubrir los objetivos, se usó una metodología cuantitativa, que incluyó participantes hombres y mujeres, civiles y militares, provenientes de cinco dependencias de la MGP.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, analítico, análisis secundario de base de datos. Los datos utilizados provienen de una base de datos generada en el año 2015, que estuvo destinada para el proyecto original "Factores asociados con estrés laboral", que tenía como objetivo principal establecer la relación entre el estrés laboral y las diferentes profesiones de la MGP, por lo que se tomaron encuestas en línea mediante el formato *Google Forms for Windows*, a participantes hombres y mujeres, civiles y militares, que laboraban en áreas de salud, administrativas, de seguridad, economía, entre otras, provenientes de cinco dependencias de Lima y Callao de la MGP. Se excluyeron los pacientes que no quisieran participar de él, de la misma forma, se consideró pertinente excluir las encuestas que no se hubieran completado en su totalidad; sin embargo, no se excluyeron participantes.

Muestreo y tamaño de muestra

El muestreo en el estudio original fue no probabilístico. Se contó con los datos de 207 personas, de los que no se excluyó a ninguno para el análisis de este estudio. Se utilizaron todos los datos de los participantes de dicho estudio.

Variables

Estrés: con el objetivo de medir esta variable se utilizó la Escala de Estrés Percibido (EEP), que

está conformada por 14 preguntas que miden el grado en que, durante el último mes, las personas se han sentido molestas o preocupadas o, por el contrario, se han sentido seguras de su capacidad para controlar sus problemas personales. Las preguntas utilizadas fueron las siguientes:

1. En el último mes ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?
2. En este último mes ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes de su vida?
3. En este último mes ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?
4. En este último mes ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?
5. En este último mes ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?
6. En este último mes ¿con qué frecuencia ha estado seguro de su capacidad para manejar sus problemas personales?
7. En este último mes ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?
8. En este último mes ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?
9. En este último mes ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?
10. En este último mes ¿con qué frecuencia ha sentido que tenía todo bajo control?
11. En este último mes ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le ocurrían están fuera de su control?

12. En este último mes ¿con qué frecuencia ha pensado en las cosas que le quedan por hacer?
13. En este último mes ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma en como pasar el tiempo?
14. En este último mes ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede controlarlas?

Cada pregunta utiliza un formato de respuesta de cinco alternativas con el siguiente puntaje:

- 0 a 4: nunca (0)
- Casi nunca (1)
- De vez en cuando (2)
- A menudo (3)
- Muy a menudo (4).

La puntuación de las preguntas 4, 5, 6, 7, 9 y 13, se obtienen invirtiendo la puntuación en el siguiente sentido:

- Nunca (4)
- Casi nunca (3)
- De vez en cuando (2)
- A menudo (1)
- Muy a menudo (0)

La escala puntúa entre 0-56 e indica los niveles de estrés que el participante tuvo en el último mes, considerando al participante poseedor de estrés severo si es que el puntaje obtenido era mayor o igual a 20 puntos.

Síntomas depresivos: las preguntas de la prueba utilizada se obtuvieron de la versión corta de la Escala CES-D, que estaba compuesta por seis

preguntas, cada una de ellas haciendo referencia a un síntoma depresivo:

1. En la última semana, ¿ha tenido problemas para concentrarse en sus quehaceres?
2. En la última semana, ¿se ha sentido triste o deprimido?
3. En la última semana, ¿ha tenido problemas de sueño?
4. En la última semana, ¿ha sentido que sus actividades requieren esfuerzo extra?
5. En la última semana, ¿se ha sentido lleno de energía?
6. En la última semana, ¿ha sentido que las actividades que usualmente le daban placer ya no lo hacen?

Cada una de las preguntas tiene cuatro opciones de respuesta con una puntuación de 1 a 4 puntos:

- Rara vez, entre 0-1 día (1)
- Muy de vez en cuando, entre 1-2 días (2)
- Muy de vez en cuando, entre 3-4 días (3)
- A menudo, entre 5-7 días (4)

Cada uno de ellos se sumó y el resultado se dividió posteriormente en cuartiles, en donde los participantes encontrados dentro del cuartil superior se consideraron positivos para síntomas depresivos.

Calidad de vida: se midió a través de tres preguntas: "En este último mes, ¿se ha sentido contento con lo que hace? Nos referimos a la sensación de felicidad que le brindan sus quehaceres", "¿Se ha sentido satisfecho con lo que hace? Nos referimos a las satisfacciones que le brindan



sus actividades actuales”, “¿Considera que ha tenido una buena calidad de vida?”; teniendo todas las preguntas cinco opciones de respuesta, con una puntuación entre 0 y 4: nunca (0), casi nunca (1), de vez en cuando (2), a menudo (3), muy a menudo (4).

Horas de trabajo: se le consideró variable numérica expresada en horas.

Número de enfermedades: se contabilizaron a través de un listado de enfermedades, que eran marcadas con una “x” si estaban presentes en el paciente, las opciones fueron las siguientes: hipertensión arterial, diabetes, asma bronquial, alergias, arritmias cardiacas, problemas de la glándula tiroides, sobrepeso/obesidad, dislipidemias, depresión, ansiedad, alcoholismo, disfunción sexual, lumbalgia, gastritis, úlcera péptica, hipoacusia o sordera y vértigo. Los resultados se agruparon según el número de enfermedades: ninguna enfermedad, una enfermedad, dos enfermedades, tres enfermedades o más.

Síntomas de estrés: éstos fueron identificados por el participante a través de una lista de diferentes síntomas en la que el individuo debía marcar con una X los que manifestó durante el último evento estresante que tuvo. Las opciones fueron las siguientes: dolor de cabeza, indigestión, dolor de estómago, sudoración de manos, dificultad para dormir, palpitaciones, mareos, zumbido de oído, cansancio, dolor de espalda, contracturas musculares o dolores en varias partes del cuerpo. Los resultados se agruparon según el número de síntomas de estrés: sin síntomas, un síntoma, dos síntomas, tres síntomas o más.

Tipo de trabajo: debido a que la población se diferenciaba en dos tipos, trabajo de escritorio y de salud, se decidió dicotomizarlas en “otros” y “personal de salud”.

Edad: se categorizó en decenas de años para facilitar su interpretación.

Los autores del estudio original recolectaron los datos mediante una encuesta en línea enviada por mensajería electrónica, previamente autorizada por el Centro Médico Naval. La encuesta fue enviada mediante el formato *Google Forms for Windows*, incluyendo un consentimiento informado virtual, obteniendo de manera inmediata una base de datos conformada por 207 participantes, en hoja de cálculo Excel. Para este proyecto, se analizaron los datos tras exportarlos al programa STATA ver. 14.0.

Análisis

Para el análisis bivariado según estatus de autorreporte de estrés, donde se evaluaron todas las covariables, se calculó la significación estadística mediante la técnica de χ^2 para variables categóricas y t de Student para variables numéricas.

Para el análisis multivariado, realizamos una regresión de Poisson para determinar factores asociados con estrés. Para construir el modelo ajustado, se incluyeron las variables significativas en el análisis bivariado. La variable signos y síntomas de estrés se incluyó como variable numérica, la variable síntomas depresivos como dicotómica y la variable calidad de vida como numérica. Finalmente se obtuvieron razones de prevalencias e intervalos de confianza a 95%.

Aspectos éticos

Todos los procedimientos de este estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los individuos sujetos a investigación, de acuerdo con los alineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética de investigación biomédica. Se respetó la confidencialidad de los datos del participante en

este estudio. Para el desarrollo de este estudio se obtuvo la autorización de los dueños de la base de datos original y la aprobación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la USMP.

RESULTADOS

Se entrevistaron 207 trabajadores con diferentes profesiones, entre hombres y mujeres, civiles y militares, que laboraban en áreas de salud, administrativas, seguridad, economía y otros, provenientes de cinco dependencias limeñas de la Marina de Guerra del Perú, en el año 2015, obteniendo a través de ello una tasa de respuestas del 100%.

Los participantes tenían entre 19 y 70 años, 54.2% tenía entre 30 y 39 años y eran en su mayoría mujeres (60.3%). Un mayor porcentaje de los participantes se identificó como soltero (51.6%) y la minoría (0.48%) se identificaron como separados. En relación con el tipo de trabajo, se contó con la información de sus puestos laborales, para esta sección del estudio se decidió dicotomizar los resultados en personal de salud y otros tipos de trabajo, la mayoría de los participantes era personal no relacionado con la salud (66.6%).

En la encuesta realizada se interrogó sobre antecedentes patológicos personales y éstos se categorizaron según la cantidad de enfermedades que tenían; la mayoría de los entrevistados tenía tres enfermedades o más (36.8%).

Respecto a la calidad de vida en el trabajo, 67.3% reportó tener mala calidad de vida, perteneciendo éstos al cuartil superior del puntaje final, en contraste con éstos, 32.7% reportó tener buena calidad de vida. En referencia a los individuos con síntomas depresivos se obtuvo como resultado que 21.7% padecía esta afección, de la misma forma, se hizo visible que 69.5% de los

participantes mostró en algún momento tres o más síntomas de estrés, solo una persona (0.4%) afirmó no haber tenido ningún síntoma de estrés. Con respecto a la Escala de Estrés Percibido (EEP), se obtuvo 51.6% de prevalencia de estrés. Más detalles acerca de los datos mencionados se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en trabajadores de la Marina de Guerra del Perú (n= 207) (Continúa en la siguiente página)

Variables	Núm. (%)
Grupo etario (años)	
< 30	56 (27.3)
30-39	103 (50.2)
40-49	26 (12.7)
50-59	17 (8.3)
> 60	3 (1.5)
Género	
Femenino	125 (60.4)
Masculino	82 (39.6)
Estado civil	
Soltero	107 (51.7)
Casado	70 (33.9)
Viudo	3 (1.5)
Divorciado	14 (6.8)
Separado	1 (0.5)
Conviviente	12 (5.8)
Tipo de trabajo	
Otro	138 (66.7)
Personal de salud	69 (33.3)
Horas de trabajo por día (media ± desviación estándar)	9.08 ± 2.08
Antecedentes	
Sin enfermedades	36 (17.5)
Una enfermedad	50 (24.2)
Dos enfermedades	44 (21.3)
Tres enfermedades o más	76 (37)
Calidad de vida en el trabajo	
Buena calidad de vida	66 (32.7)
Mala calidad de vida	136 (67.3)



Cuadro 1. Prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y factores asociados en trabajadores de la Marina de Guerra del Perú (n= 207) (Continuación)

VARIABLES	Núm. (%)
Síntomas depresivos	
Sin síntomas depresivos	162 (78.2)
Con síntomas depresivos	45 (21.8)
Signos y síntomas de estrés	
No síntomas	1 (0.5)
Un síntoma	33 (16)
Dos síntomas	29 (14)
Tres síntomas o más	144 (69.5)
Escala de estrés percibido	
Sin estrés	100 (48.3)
Con estrés	107 (51.7)

Se realizó un análisis bivariado de las variables incluidas en el estudio (**Cuadro 2**) y se observó el comportamiento de éstas en el grupo con y sin estrés. Se encontró que el grupo de 30 a 39 años tuvo mayor estrés autopercebido, de la misma forma, se reportó que las mujeres tenían mayor estrés en comparación con los hombres, con diferencias estadísticamente significativas. Con respecto a la variable horas de trabajo, se encontró que los participantes que trabajaban más reportaron mayor estrés, asimismo, las personas con antecedente de tres o más enfermedades reportaron más estrés que las que tenían menos antecedentes patológicos personales.

Se encontraron también diferencias estadísticamente significativas entre todas las variables excepto la edad ($p = 0.24$) y tipo de trabajo ($p = 0.49$). Se destaca la relación entre estrés y depresión y calidad de vida en el trabajo.

Los participantes que tuvieron signos y síntomas de estrés aumentaron su probabilidad de tener estrés laboral 1.24 veces (0.96-1.59), pero esta asociación no fue significativa en el análisis

multivariado. Del mismo modo, tener síntomas depresivos aumentó 1.42 veces la probabilidad de tener estrés laboral, esta asociación fue estadísticamente significativa. El puntaje de calidad de vida se asocia con disminución significativa de la probabilidad de tener estrés laboral. Asimismo, el número de enfermedades y el sexo femenino perdieron asociación estadística en el análisis de regresión multivariado. Se observó también que, a mayor cantidad de horas de trabajo, se incrementa la probabilidad de tener estrés laboral severo (**Cuadro 3**).

DISCUSIÓN

En este estudio el objetivo principal fue determinar la prevalencia de estrés relacionado con el trabajo y sus factores asociados. Encontramos prevalencia de 51.6% de estrés percibido en los participantes de este estudio, asimismo, los factores asociados fueron síntomas depresivos, mala calidad de vida y horas de turno laboral.

Los participantes con síntomas depresivos mostraron 1.42 veces mayor probabilidad de tener estrés laboral, a diferencia de los participantes sin depresión. En un estudio descriptivo de corte transversal realizado en enfermeras de un hospital militar entre 2008 y 2009, se encontró una tasa de depresión de 24.9%, de ansiedad de 27.9% y de estrés de 23.8% entre las enfermeras militares. La relación de un alto nivel de estrés laboral y la depresión puede considerarse bidireccional, porque ambas tienen consecuencias negativas, como mala calidad de vida, insatisfacción en el trabajo y empeoramiento del estado depresivo del individuo, lo que puede generar más estrés.¹¹

De la misma manera se observó que un reporte adecuado de calidad de vida tendría un efecto protector en la probabilidad de padecer estrés laboral. En un estudio realizado con personal militar de diferentes servicios de Estados Unidos,

Cuadro 2. Análisis bivariado según estrés autopercebido (n = 207)

Variables	Participantes sin estrés Núm. (%)	Participantes con estrés Núm. (%)	Valor de p
Edad			0.24
< 30	23 (23.2)	33 (31.1)	
30-39	54 (54.6)	49 (46.2)	
40-49	12 (12.2)	14 (13.2)	
50-59	7 (7)	10 (9.5)	
> 60	3 (3)	0	
Sexo			0.003
Femenino	50 (55)	75 (70)	
Masculino	50 (50)	32 (30)	
Estado civil			0.09
Soltero	54 (54)	53 (49.5)	
Casado	32 (32)	38 (35.5)	
Viudo	2 (2)	1 (0.9)	
Divorciado	3 (3)	11 (10.3)	
Separado	1 (1)	0	
Conviviente	8 (8)	4 (3.8)	
Tipo de trabajo			0.49
Otro	69 (69)	69 (64.5)	
Personal de salud	31 (31)	38 (35.5)	
Horas de trabajo (media \pm desviación estándar)	8.7 \pm 2.13	9.4 \pm 1.98	0.01
Antecedentes			0.05
No enfermedades	24 (24.2)	12 (11.2)	
Una enfermedad	26 (26.3)	24 (22.5)	
Dos enfermedades	22 (22.2)	22 (20.5)	
Tres enfermedades o más	27 (27.3)	49 (45.8)	
Calidad de vida en el trabajo			0.001
Buena calidad de vida	7 (7.2)	59 (56.7)	
Mala calidad de vida	91 (92.8)	45 (43.3)	
Síntomas depresivos			0.001
Sin depresión	97 (97)	65 (60.8)	
Con depresión	3 (3)	42 (39.2)	
Signos y síntomas de estrés			0.001
Sin síntomas	1 (1)	0	
Un síntoma	24 (24)	9 (8.4)	
Dos síntomas	19 (19)	10 (9.3)	
Tres síntomas o más	56 (56)	88 (82.3)	



Cuadro 3. Regresión de Poisson: predicción de estrés laboral en la muestra estudiada (n = 207)

Variables	PR ¹ ajustado (IC95% ²)	Valor de p ³
Signos y síntomas de estrés	1.24 (0.96-1.59)	0.09
Síntomas de depresión	1.42 (1.15-1.75)	0.001
Calidad de vida	0.47 (0.36-0.61)	0.0001
Número de enfermedades	1.07 (0.97-1.18)	0.1
Turno laboral en horas	1.05 (1.01-1.11)	0.042
Sexo femenino	0.91 (0.68-1.21)	0.5

¹ PR: razón de prevalencias. ² IC95%: intervalo de confianza a 95%. ³ Modelo ajustado por número de signos y síntomas de estrés, depresión, puntaje de cuestionario de calidad de vida, número de enfermedades, horas de turno laboral y sexo.

con una muestra de 16,193 encuestados indicó dentro de su análisis descriptivo que de 22 a 40% de militares hombres y mujeres experimentaron altos niveles de estrés en su trabajo o vida personal y tenían casi el doble de probabilidades de tener mayores niveles de estrés en su vida laboral (39%) que en su vida familiar.⁵

Asimismo, se encontró que, a mayor cantidad de horas laborales, existe mayor probabilidad de padecer estrés laboral. Las largas horas de trabajo alteran la capacidad de restaurar los recursos del trabajador al reducir el tiempo de descanso, sin un periodo de recuperación adecuado los sistemas psicofisiológicos podrían funcionar de forma inadecuada. El desequilibrio entre el trabajo y el resto de la vida puede tener un efecto negativo en la salud debido a la doble carga de las demandas ocupacionales y familiares, generando de esta manera mayor estrés.¹²

Los signos y síntomas depresivos junto con el número de comorbilidades no generaron un resultado significativo en nuestro estudio; sin embargo, la bibliografía sí los considera factores asociados o de riesgo de esta condición; esto puede deberse

a diferentes factores influyentes en nuestra investigación dentro de nuestra metodología, como el tamaño de la muestra, el muestreo y la población estudiada. Tomamos en consideración la probable influencia de éstos en nuestros resultados, teniendo en cuenta la importancia de estos factores en el estrés laboral, puesto que están reconocidas diferentes enfermedades derivadas del estrés laboral, como enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales.

El hallazgo de que las mujeres tenían estrés con mayor frecuencia no fue significativo luego del análisis multivariado. En el estudio *Los efectos del estrés en el funcionamiento laboral de hombres y mujeres militares* se reportó que 33% de las mujeres tuvieron mayor cantidad de estrés debido al desempeño de sus labores dentro de un sistema mayoritariamente gobernado por la figura masculina y los consecuentes problemas sociales que este ambiente puede ocasionar en una mujer, como acoso sexual, habilidades de afrontamiento relativamente escasas y diferentes características particulares del ambiente militar.⁵

Nuestro estudio no estuvo exento de limitaciones. Se han utilizado instrumentos en general, ya estudiados en nuestra región, como la Escala de Estrés Percibido (EEP-14) y la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CESD), a excepción del cuestionario de calidad de vida que fue un instrumento validado solo por el departamento de Recursos Humanos de la MGP; por ende, no hay estudios internacionales en los que se haya utilizado este instrumento. Es necesario tomar en cuenta que la metodología transversal, con muestreo no aleatorio, no nos permite realizar conclusiones causales y podríamos haber incurrido en sesgo de selección. De la misma manera, debemos mencionar que los resultados de este estudio no serán extrapolables a la población general. Pese a ello, este estudio es de importancia porque el estrés relacionado con el trabajo en carreras militares es un fenómeno no muy estudiado, en especial en el contexto de

personal civil y militar como participantes de la investigación.

CONCLUSIONES

La prevalencia de estrés laboral fue de 51.6% en los trabajadores de la Marina de Guerra del Perú.

Los factores asociados con estrés laboral severo en trabajadores de la Marina de Guerra del Perú fueron calidad de vida, depresión y horas de turno laboral.

Los participantes con síntomas depresivos y los que trabajaban mayor cantidad de horas mostraron mayor probabilidad de tener estrés laboral.

La calidad de vida tiene un efecto protector contra la probabilidad de padecer estrés laboral.

REFERENCIAS

1. Moreno PR, Menéndez LJR, Turró MC. Factores psicosociales y estrés en el medio militar. *Rev Cub Med Mil* 2001;30(3):183-189.
2. Jiménez RS. Factores psicosociales y salud: de la vida laboral a factor de riesgo. *Rev Esp Comun Salud* 2001;5(2):134-148.
3. Serrano RM, Moya AL, Salvador A. Estrés laboral y salud: Indicadores cardiovasculares y endocrinos. *An Psicol* 2009;25(1):150-159.
4. Durán MM. Bienestar psicológico: el estrés y la calidad de vida en el contexto laboral. *Rev Nac Adm* 2010;1(1):71-84.
5. Bray RM, Camlin CS, Fairbank JA, Dunteman, GH, Wheelless, SC. The effects of stress on job functioning of military men and women. *Armed Forces Soc* 2001;27(3):397-417. DOI: <https://dx.doi.org/10.1177%2F0095327X0102700304>.
6. Moreno JB. Factores y riesgos laborales psicosociales: conceptualización, historia y cambios actuales. *Med Segur Trab* 2011;57(1):4-19. <http://dx.doi.org/10.4321/S0465-546X2011000500002>.
7. Valecillo M, Quevedo A, Lubo Palma A, Dos Santos A, Montiel, M, Camejo M, et al. Síntomas musculoesqueléticos y estrés laboral en el personal de enfermería de un hospital militar. *Salud Trab* 2009;17(2):85-95.
8. Von OJ. ABC of work related disorders. *Stress at work*. *BMJ* 1996;313(7059):745-748. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.313.7059.745>.
9. Houtman I, Jettinghof K, Cedillo L, World Health Organization. Occupational and Environmental Health Team. Sensibilizando sobre el estrés laboral en los países en desarrollo: un riesgo moderno en un ambiente tradicional de trabajo: consejos para empleadores y representantes de los trabajadores. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2008.
10. Díaz DL. Estrés laboral y sus factores de riesgo psicosocial. *CES Medicina* 2011;2(1):80-84.
11. Silva M, Gomes A. Stress ocupacional em profissionais de saúde: um estudo com médicos e enfermeiros portugueses. *Estud Psicol (Natal)* 2009;14(3):239-248. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-294X2009000300008>.
12. Lee K, Suh C, Kim JE, Park JO. The impact of long working hours on psychosocial stress response among white-collar workers. *Ind Health* 2017;55(1):46-53. doi: 10.2486/ind-health.2015-0173.



Lunarium[®]

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex
P H A R M A

Nuevo

Ulsicral[®]

SUCRALFATO





Valoración funcional respiratoria en trabajadores. Riesgos laborales y consumo de tabaco

Functional respiratory assessment in workers. Labor risks and tobacco consumption.

María Teófila Vicente-Herrero,¹ María Victoria Ramírez-Íñiguez,² Cristina Santamaría-Navarro,³ Ivanka Torres-Segura,⁴ Luisa Capdevila-García⁵

Resumen

ANTECEDENTES: Las enfermedades respiratorias crónicas tienen una prevalencia creciente que varía según países y zonas, en la que influyen aspectos socioeconómicos, medioambientales y laborales, además del tabaquismo.

OBJETIVO: Detectar las primeras alteraciones funcionales respiratorias y su relación con factores de riesgo laboral y consumo de tabaco.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional descriptivo realizado en trabajadores entre 18 y 65 años, de distintos sectores productivos de Comunidad Valenciana y Castilla-la Mancha, realizado entre 2015 y 2016. Las variables de estudio fueron: tipo de trabajo, ubicación del puesto de trabajo, exposición a riesgos actuales o previos, sector laboral actual o previo y consumo de tabaco. La función respiratoria se valoró mediante la prueba CAT en línea, espirometría y PO₂, partiendo de la pulsioximetría.

RESULTADOS: Se incluyeron 868 trabajadores. Las alteraciones funcionales iniciales se detectaron en la espirometría y PO₂ en relación con trabajo no manual, exposiciones previas o actuales a riesgos, sector laboral y ubicación exterior del trabajo. Esta significación no se modificó por consumo de tabaco. El CAT mostró poco valor en esta fase inicial.

CONCLUSIONES: La prevención primaria y la detección temprana son básicas en salud pública y laboral y requiere protocolos coordinados entre las especialidades implicadas.

PALABRAS CLAVE: Salud laboral; ubicación del puesto de trabajo; consumo de tabaco.

Abstract

BACKGROUND: Chronic respiratory diseases have a growing prevalence and vary according to countries and areas, influencing socio-economic, environmental, labour aspects, in addition to smoking.

OBJECTIVE: To detect the first respiratory functional alterations and their relationship with occupational risk factors and tobacco consumption.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive observational study done in workers between 18-65 years, from different productive sectors of the Valencian Community and Castilla-La Mancha, carried out between 2015-2016. Study variables were: type of work, workplace location, exposure to current or previous risks, current or previous work sector and tobacco consumption. Respiratory function was assessed using the CAT-online test, spirometry and PO₂, based on pulse oximetry.

RESULTS: There were included 868 workers. The initial functional alterations were detected in spirometry and PO₂, related to non-manual work, previous or current risk exposures, labour sector and outdoor work location. This significance was not modified by tobacco consumption. The CAT showed little value in this initial phase.

CONCLUSIONS: Primary prevention and early detection are basic in public and labour health, and require coordinated protocols among the specialties involved.

KEYWORDS: Occupational health; Work location; Tobacco consumption.

¹ Medicina del Trabajo. Servicio de Prevención Grupo Correos de Valencia, España.

² Medicina del Trabajo. Servicio de Prevención Grupo Correos de Albacete, España.

³ Instituto de Matemática Multidisciplinar. Universitat Politècnica de València, España.

⁴ Medicina del Trabajo. Hospital La Fe, Valencia, España.

⁵ Medicina del Trabajo. Servicio de Prevención MAPFRE de Valencia, España.

Recibido: 3 de diciembre 2018

Aceptado: 12 de diciembre 2018

Correspondencia

María Teófila Vicente Herrero
mtvh@ono.com/grupo.gimt@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vicente-Herrero MT, Ramírez-Íñiguez MV, Santamaría-Navarro C, Torres-Segura I, Capdevila-García L. Valoración funcional respiratoria en trabajadores. Riesgos laborales y consumo de tabaco. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):845-861. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2775>

ANTECEDENTES

Las enfermedades respiratorias, y especialmente las de curso crónico, están adquiriendo una prevalencia creciente dentro de un colectivo progresivamente envejecido, en población general y laboral. Destacan como causa de discapacidad la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. Las cifras epidemiológicas varían según países y zonas, pero se detecta la influencia de aspectos sociales y económicos, factores de riesgo medioambiental y laboral, junto con el tabaquismo como factor asociado.¹

Se necesita información epidemiológica cada vez mayor, más detallada y completa de las enfermedades respiratorias crónicas, especialmente de sus factores de riesgo y protección para implementar intervenciones preventivas a fin de reducir la carga de estos procesos y su repercusión en la salud de la población. Algunos países como Italia han recogido datos desde su sistema de vigilancia (2013 y 2015), con resultados que muestran la importancia de actuar en prevención e intervención de forma simultánea y en distintos factores de riesgo, favoreciendo así reducir la carga de las enfermedades respiratorias crónicas a través de intervenciones de promoción de la salud más específicas.²

Los ensayos clínicos desempeñan un papel clave en el avance del conocimiento médico, mejorando la atención al paciente y promoviendo el crecimiento económico en Europa, tanto más, cuando es en este continente donde se halla el mayor potencial para la investigación clínica sobre medicamentos para tratar enfermedades respiratorias, pero se requiere mayor participación en estos ensayos de los países con menos actividad, como España, Francia e Italia, que deberían identificar e implementar acciones para aumentarlos.³

Son múltiples las causas que influyen en la prevalencia y aparición de las enfermedades

respiratorias crónicas, ya sea laborales o extralaborales, pero, sin duda, el tabaquismo ha centrado la investigación de los últimos años. En España la Ley 42/2010⁴ modifica la Ley previa 28/2005,⁵ conocida como Ley antitabaco que regula la venta, suministro, consumo y publicidad de los productos del tabaco. La actual es conocida como nueva Ley antitabaco, cuyas medidas de mayor repercusión social son la extensión de la prohibición de fumar a cualquier tipo de espacio de uso colectivo, local abierto al público, que no esté al aire libre, con una única excepción otorgada a centros de internamiento penitenciario y psiquiátrico y en zonas y habitaciones delimitadas en centros residenciales de mayores.

En el momento actual la evidencia existente de los efectos de las políticas libres de humo de tabaco en las enfermedades respiratorias es escasa e inconclusa. En España después de la promulgación de ambas leyes consecutivas libres de humo se estima que han supuesto disminución de los costes por ingresos hospitalarios, especialmente por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de 13.6% y del asma de 7.4%. La prohibición de 2005 se asoció con una disminución fuerte inmediata y sostenida en las admisiones relacionadas con la EPOC, especialmente en las provincias menos desarrolladas económicamente. La prohibición de 2010 se relacionó con disminución inmediata del asma, que se mantuvo a mediano plazo solo entre los hombres.⁶

La aplicación de las legislaciones antitabaco ha potenciado el uso de productos de tabaco menos nocivos para los fumadores que, de lo contrario, seguirían fumando. Los efectos y resultados de estos métodos de sustitución siguen en estudio, sin que se hayan pronunciado los autores sobre resultados benéficos concluyentes que probablemente se publiquen en los años próximos cuando se cuente con mayor experiencia.⁷



En las enfermedades respiratorias crónicas el uso de pruebas complementarias es fundamental y la espirometría es muy utilizada, también en Salud Laboral. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los criterios de obstrucción que establecen su diagnóstico se han debatido en los últimos años. Se propone tener en consideración el límite inferior (*lower limit of normal*), que es el valor por debajo del cual solamente 5% de la población sana de referencia deberá tener valores observables y que parece revelar mejor los efectos en la detección de la limitación del flujo de aire. Los autores recomiendan prestar más atención a los pacientes infradiagnosticados.⁸

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se estudian los valores de $FEV1/FVC < 0.70$ que resultan tener características clínicas diferenciadas si se utiliza el límite inferior.⁹ En algunos trabajos se afirma que la prevalencia de EPOC basada en la espirometría es mayor cuando se usa el valor fijo de $FEV1/FVC$ en comparación con el uso del LLN. Otros autores afirman que la implementación del criterio LLN en lugar de una relación fija de $FEV1/FVC$ puede reducir el riesgo de sobrediagnóstico de EPOC en personas mayores.¹⁰ En general, se admite que el uso del LLN de $FEV1/FVC$ subestima la EPOC y, en ausencia del patrón de referencia EPOC, se necesitarán investigaciones que establezcan cuál es el criterio mejor y más relevante desde el punto de vista clínico.¹¹

La oximetría de pulso se usa universalmente para monitorear pacientes, especialmente en el entorno de cuidados críticos mediante distintos tipos de pulsioxímetros, aunque se debate sobre el efecto de la oximetría de pulso en el resultado final del paciente.¹² Esta técnica proporciona una aproximación simple y no invasiva de la oxigenación arterial en una amplia variedad de entornos clínicos que incluyen la medicina de emergencia y cuidados intensivos, la atención ambulatoria y hospitalaria, el monitoreo perioperatorio, los

entornos hospitalarios y ambulatorios y para aplicaciones de diagnóstico específicas, así como también en medicina del trabajo y vigila la disfunción respiratoria mediante la detección de hipoxemia, como método eficaz para guiar la oxigenoterapia en poblaciones adultas y pediátricas. La oximetría de pulso no proporciona información de la adecuación de la ventilación o de la oxigenación arterial precisa, particularmente cuando los niveles de oxígeno arterial son muy altos o muy bajos. El análisis de gases arteriales es el patrón de referencia en estos entornos. La oximetría de pulso puede ser inexacta como marcador de oxigenación en presencia de dishemoglobinemias, como intoxicación por monóxido de carbono o metahemoglobinemia, donde los valores de saturación arterial de oxígeno serán sobreestimados. Las consideraciones técnicas, como la posición del sensor, el tiempo de promediación de la señal y las tasas de muestreo de datos pueden influir en la interpretación clínica de las lecturas de oximetría de pulso.¹³

En lo que se refiere a cuestionarios, el COPD Assessment Test (CAT) cuantifica el efecto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en los pacientes y la comunicación médico-paciente; es un cuestionario complejo que evalúa la función pulmonar y el efecto en la calidad de vida. El puntaje varía entre 0 y 40. Cuanto mayor sea el puntaje, mayores serán los problemas de salud. Este cuestionario puede usarse en cualquier idioma y país, por todos los pacientes con EPOC. El cuestionario CAT es una prueba sensible, fácil de completar que mejora la comunicación del médico con gran efecto en la calidad de vida.¹⁴

El objetivo de este trabajo es valorar la función pulmonar en trabajadores sanos mediante espirometría, pulsioximetría y cuestionario CAT y establecer la potencial relación de las alteraciones incipientes con factores de riesgo laboral y consumo de tabaco.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, efectuado en trabajadores pertenecientes a un colectivo global de empresas pertenecientes a distintos sectores productivos de Comunidad Valenciana y Castilla-la Mancha de enero de 2015 a diciembre de 2016. La participación fue voluntaria y durante los reconocimientos médicos periódicos de Vigilancia Específica de la Salud no hubo selección previa de participantes y, cumpliendo la legislación preventiva, se informó de la realización del estudio a los Comités de Seguridad y Salud de las empresas y se registró por escrito el consentimiento informado para uso epidemiológico de los datos. Los criterios de inclusión fueron: ser trabajador en activo en el momento del estudio, edad entre 18 y 65 años, aceptar participar en el estudio, cesión con fines epidemiológicos de los datos obtenidos y pertenecer a la plantilla de alguna de las empresas incluidas.

Las variables consideradas fueron: tipo de trabajo a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones del año 2011 (CNO-11); el tipo de trabajo se cataloga en dos categorías: trabajador manual (*blue collar*) y trabajador no manual (*white collar*).¹⁵ La ubicación del puesto se diferenció en: interior de oficinas, considerando como tales a los trabajadores que desempeñan su trabajo en el interior de la oficina o centro de trabajo durante toda la jornada; exterior de oficinas, considerando como tales a los trabajadores que desempeñan su trabajo en el exterior de la oficina o centro de trabajo durante al menos dos terceras partes de la jornada; mixto (interior y exterior), considerando como tales a los trabajadores que desempeñan su trabajo en el exterior de la oficina o centro de trabajo durante al menos una tercera parte de la jornada. Riesgos laborales por exposición en el puesto de trabajo actual o previo: polvos, humos, vapores, irritantes, gases. Sector laboral

actual o previo: químicos, siderurgia, sanitario, servicios, hostelería.

El consumo de tabaco se determinó a través de una entrevista clínica estructurada, realizada en el momento del reconocimiento médico: nunca fumador, exfumador (de más de un año), fumador actual.

La función respiratoria se valoró mediante la prueba CAT en línea para síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con cálculo automático de resultados;¹⁶ la espirometría con determinación de: FEV1/FVC, FEV1, FVC y calificación en: normal, restrictiva y obstructiva y grados-leve-moderado-grave;¹⁷ la PO₂ en este estudio se obtuvo a partir de la tabla de convalidación de valores de la PaO₂ partiendo de la pulsioximetría y estableciendo correlación de resultados,¹⁸ tomamos la PaO₂ como referencia estableciendo una categorización en < 95, > 95.

Para el tratamiento estadístico de los datos se realizó estudio descriptivo detallando mediante análisis univariante las características medidas en la población utilizando tablas de frecuencias en el caso de variables cualitativas y medias en el caso de variables cuantitativas. En una segunda fase se buscan relaciones significativas entre diferentes variables medidas o recogidas en los datos. Es un análisis de dependencias mediante análisis bivariante que estudia la posible relación de dependencia entre dos variables. En variables continuas se comparan medias y se utiliza la prueba t de Student-Fisher, aplicándose la prueba no paramétrica correspondiente (prueba U de Mann-Whitney) en caso de no cumplirse el principio de normalidad. En las variables cualitativas, se realiza comparación de proporciones y la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher en el caso de tener un número esperado de eventos pequeño. Se acepta como nivel de significación un valor de p inferior a 0.05.



RESULTADOS

Estudio efectuado en trabajadores pertenecientes a un colectivo global de 1113 (participación de 78%), quedaron finalmente como participantes en el estudio 860 personas por abandonos o datos incompletos (331 mujeres y 529 hombres) en edad laboral (18-65 años) de empresas pertenecientes a distintos sectores productivos de la Comunidad Valenciana y Castilla-la Mancha.

El descriptivo muestra un perfil de trabajadores, con mayoría de hombres, activos laboralmente, sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni personales de enfermedad respiratoria u otros padecimientos, edad media (47 años), índice de masa corporal en valores de sobrepeso, especialmente en los hombres, y lugar de residencia y trabajo mayoritariamente rural, con valores de normalidad en la mayoría de la población en las tres valoraciones realizadas: CAT, espirometría y saturación de oxígeno. De los trabajadores con enfermedad respiratoria previa, solo un bajo porcentaje había sufrido brotes en el año previo y no había tenido ingresos hospitalarios y los que llevaban tratamiento habitual seguían control médico regular (**Cuadro 1**).

En el estudio bivalente encontramos: los resultados globales de PaO₂ (**Cuadro 2**) son significativos globalmente, con valores inferiores en el colectivo de no manuales y esa significación se mantuvo en la categorización por consumo para el grupo de fumadores y no fumadores no pudiéndose valorar en el de exfumadores al no contar con trabajadores no manuales en este grupo.

No se observaron diferencias en la PaO₂ ni en trabajadores con exposición previa o actual a riesgos (gases, polvo, humos, vapores e irritantes) cuando se categorizó por consumo de tabaco.

En relación con el sector actual o previo de trabajo, la significación estadística global se mantuvo cuando se categorizó por consumo con peores resultados en todos los sectores, excepto en el sector servicios y en los tres grupos de consumo. El consumo de tabaco no marcó diferencias siendo el valor atribuible al sector de trabajo y no al tabaco. La falta de trabajadores en algunos sectores y grupos de consumo causó sesgo.

Lo mismo ocurrió con la ubicación del puesto de trabajo donde hubo significación con peores resultados para los trabajos en exterior o mixtos, sin modificación de esta significación en función del grupo de consumo de tabaco.

En los valores espirométricos en relación con la exposición a riesgos laborales (**Cuadro 3**) la significación que se observa en los datos globales en relación con la exposición a riesgos actual o previa no se mantuvo cuando se categorizó por grupos de consumo de tabaco con resultados irregulares y no relacionados con ningún grupo concreto ni con ningún parámetro específico.

Los valores espirométricos relacionados con la ubicación del puesto (**Cuadro 4**) que muestran significación cuando se consideran globalmente, son irregulares y no mantienen la significación de forma homogénea ni en los parámetros ni en relación con ningún grupo concreto de consumo de tabaco.

Los resultados de la prueba CAT (**Cuadro 5**) que muestran significación global con peores resultados en los trabajos con exposición a riesgos actuales o previos (gases, humos, polvo, vapores o irritantes) mantuvo esa significación en el grupo de fumadores, por lo que el tabaco es un factor de riesgo añadido a la propia exposición laboral.

Lo mismo ocurrió en los trabajadores en exterior o mixto en los que la significación global se mantuvo solo en el grupo de fumadores.

Cuadro 1. Descriptivo general de variables (continúa en la siguiente página)

Parámetros		Media	Porcentaje	Número
Edad		47.5		
Sexo	Hombres		61.5	529
	Mujeres		38.5	331
IMC	Hombres	27.9		
	Mujeres	26.2		
Lugar de residencia	Urbana		35.6	306
	Rural		64.4	554
Lugar de trabajo	Urbana		39.8	342
	Rural		60.2	518
Ubicación del trabajo	Interior		40.2	363
	Exterior		2.6	22
	Mixto		55.2	475
Tipo de trabajo	Manual		97.3	837
	No manual		2.7	23
Clase social	I		0	0
	II		0.6	5
	III		1.7	15
	IV		92.9	799
	V		4.8	41
Consumo de tabaco				
Nunca fumador			36.9	317
Exfumador			34.2	294
Fumador actual			28.6	246
Antecedentes familiares de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	No		83.6	719
	Sí		16.4	141
Antecedentes personales de enfermedades respiratorias	No		87.2	750
	Sí		12.8	110
Antecedentes de otras enfermedades no respiratorias	No		84.8	729
	Sí		15.2	131
Prueba CAT	Puntuación media	2.12		
	Impacto bajo		97.4	838
	Impacto medio		2.4	21
	Impacto alto		0.1	1
Espirometría	FEF 25/75	3.74		
	FEV1 > 80%		85.9	739
	FEV1 < 80%		14.1	121
	FVC > 80%		85	731
	FVC < 80%		15	129



Cuadro 1. Descriptivo general de variables (continúa en la siguiente página)

Parámetros		Media	Porcentaje	Número
Calificación espirometría	Normal		82.6	708
	Restrictiva		14.6	125
	Obstructiva leve		0.6	5
	Obstructiva moderada		1.8	15
	Obstructiva grave		0.5	4
SPO ₂	Media	97.8		
PaO ₂	> 80		90.8	789
	< 80		8.2	71
Brotos sufridos de enfermedad respiratoria	Sí	0.14	7.6	65
	No		92.4	795
Ingresos hospitalarios por enfermedad respiratoria	Sí		0.1	1
	No		99.9	859
Tratamiento actual por enfermedad respiratoria	Sí		6	52
	No		94	808
Control asistencial por enfermedad respiratoria	Sí		6	52
	No		94	808
Exposición a riesgos laborales		Núm.	Porcentaje	
Exposición en el puesto de trabajo actual				
	Sin exposición	324	37.7	
	Con exposición	536	62.3	
Exposición en puesto de trabajo previo				
	Sin exposición	430	66	
	Con exposición	222	34	
	Sin datos (no contabilizados)	208		
Sector laboral actual				
	Servicios	806	93.9	
	Químico	25	2.9	
	Siderurgia	2	0.2	
	Sanitario	18	2.1	
	Hostelería	7	0.8	
	Sin datos (no contabilizados)	2	0.2	
Sector laboral previo				
	Servicios	535	82.1	
	Químico	44	6.7	
	Siderurgia	21	3.2	
	Sanitario	10	1.5	
	Hostelería	42	6.4	

Cuadro 1. Descriptivo general de variables (continuación)

Parámetros	Núm.	Porcentaje
Sin datos (no contabilizados)	208	
Otras exposiciones extralaborales de riesgo		
Sin exposición	829	96.4
Doméstica	12	1.4
Ocio	14	1.6
Ambas	5	0.6

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las publicaciones científicas recogidas en las bases de datos médicas dedican un espacio importante a las enfermedades respiratorias y especialmente a las de curso crónico y al cáncer. El proyecto global sobre la carga de morbilidad mide la salud de las poblaciones en todo el mundo de forma anual y los resultados están disponibles para todos los países. Los datos del estado de salud en España en 2016 y las tendencias en mortalidad y morbilidad desde 1990 hasta 2016 muestran que el tabaco sigue siendo el problema de salud más importante que debe abordarse. Este informe pone de manifiesto que entre las principales causas de muerte se encuentra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6.9%) y el cáncer de pulmón (5%) y se observa incremento en las infecciones respiratorias bajas.¹⁹

Los fumadores que no tienen la intención de dejar de fumar por completo a menudo tratan de reducir su consumo diario de tabaco. Sin embargo, la reducción del consumo no se asocia con menor riesgo de mortalidad por todas las causas. Dejar de fumar es la única estrategia efectiva para reducir el daño causado por el tabaquismo.²⁰

En procesos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la tos frecuente, la flema, las sibilancias y la dificultad para respirar se asocian

con el abandono del tabaco en los siguientes 30 días, con una relación menos clara cuando la gravedad de la enfermedad ya está tipificada en las pruebas de función pulmonar y en la autoevaluación de la salud.²¹

La actividad preventiva es tanto más eficaz cuanto más temprana, especialmente si se considera que la prevalencia de la obstrucción al flujo aéreo no diagnosticada entre personas con antecedentes de tabaquismo, pero sin diagnóstico previo de enfermedad pulmonar crónica es muy elevada y que el hallazgo de obstrucción al flujo aéreo representa el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Una séptima parte de los fumadores tiene obstrucción al flujo aéreo sin diagnosticar y se debe considerar el examen de espirometría en fumadores para diagnosticarlo en una etapa temprana.²²

El ámbito laboral es un medio idóneo para realizar actividad preventiva y en el que el uso de las técnicas espirométricas y de determinación de oxígeno en sangre mediante pulsioximetría son muy habituales y realizadas por profesionales debidamente capacitados. Nuestros resultados parten de una muestra de trabajadores en activo y sanos, por lo que los resultados globales se encuentran dentro de los parámetros de la normalidad, pero la detección de las primeras alteraciones permite actuar con control y seguimiento posterior y en coordinación con salud pública en los casos necesarios.



Cuadro 2. Valoración de la función respiratoria-PaO₂ y relación con variables laborales categorizadas según consumo de tabaco

Variable	Categorización y estadístico											
	Datos globales			No fumadores			Exfumadores			Fumadores		
	N	Valores medios	p	N	Valores medios	p	N	Valores medios	p	N	Valores medios	p
PaO₂ y tipo de trabajo												
Manual	837	97.8	0.000	301	97.9	0.000	294	97.8	> 0.05	241	97.7	0.000
No manual	23	98.4		18	98.4		0	0		5	98.4	
PaO₂ y riesgo por exposición en trabajo actual												
Con exposición	536	97.9	> 0.05	200	97.8	> 0.05	166	97.8	> 0.05	169	97.6	> 0.05
Sin exposición	324	97.7		119	97.9		128	97.7		77	97.9	
PaO₂ y riesgo por exposición en trabajo previo												
Con exposición	222	97.8	> 0.05	72	97.9	> 0.05	72	97.9	> 0.05	78	97.8	> 0.05
Sin exposición	430	97.8		152	97.8		160	97.7		117	97.7	
PaO₂ y riesgo por sector laboral actual												
Químico	25	97.9		18	98.2		-	-		7	97.4	
Siderurgia	2	98.4		-	-		-	-		2	98.4	
Sanitario	18	98.1	0.01	12	98.5	0.000	2	96.7	0.19	4	97.6	0.000
Servicios	806	97.8		285	97.8		291	97.8		229	97.8	
Hostelería	7	97.4		3	98.4		1	95		3	97.3	
PaO₂ y riesgo por sector laboral previo												
Químico	25	98		15	97.6		15	97.2		14	97.8	
Siderurgia	2	98.4		6	98		8	98		7	98.1	
Sanitario	18	98.1	0.000	4	97.9	0.000	1	98.4	0.001	1	98.4	> 0.05
Servicios	806	97.8		187	97.8		192	97.9		155	97.7	
Hostelería	7	97.4		8	97.7		16	97.1		18	97.8	
PaO₂ y ubicación del puesto de trabajo												
Interior	363	97.9	0.000	138	98	0.000	131	97.9	0.000	94	97.8	0.000
Exterior	22	98		10	98.4		7	97.9		5	97.7	
Mixto	475	97.7		171	97.8		156	97.7		147	97.6	

Cuadro 3. Valoración de la función respiratoria-espirometría relacionada con exposición a riesgos en el puesto de trabajo y estratificada por consumo de tabaco (continúa en la siguiente página)

Variable	Categorización y estadístico											
	Exposición a riesgos en puesto de trabajo actual						Exposición a riesgos en puestos de trabajo previos					
	Datos globales			No fumadores			Exfumadores			Fumadores		
	N	Valores medios	p	N	Valores medios	p	N	Valores medios	p	N	Valores medios	p
Espirometría FEF 25/75												
Sin exposición	294	3.58	0.007	98	3.6	0.020	125	3.6	> 0.05	71	3.5	> 0.05
Con exposición	473	3.65		167	3.9		157	3.8		148	3.7	
Espirometría FEV1/FVC												
Sin exposición	< 70	> 70		< 70	> 70		< 70	> 70		< 70	> 70	
Con exposición	N %	N %		N %	N %		N %	N %		N %	N %	
Sin exposición	317	97.8	> 0.05	115	96.6	> 0.05	310	97.2	> 0.05	161	97	> 0.05
Con exposición	519	96.8		195	97.5		127	99.2		288	98	
	< 80	> 80		< 80	> 80		< 80	> 80		< 80	> 80	
Sin exposición	N %	N %		N %	N %		N %	N %		N %	N %	
Con exposición	85	15.9	0.046	27	13.5	> 0.05	28	16.9	0.016	30	17.8	> 0.05
	< 80	> 80		< 80	> 80		< 80	> 80		< 80	> 80	
Sin exposición	N %	N %		N %	N %		N %	N %		N %	N %	
Con exposición	36	11.1		16	13.4		10	7.8		10	13	
	88.9			86.6			92.2			87		
Sin exposición	85	15.9	0.014	27	13.5	> 0.05	28	16.9	0.18	30	17.8	> 0.05
	< 80	> 80		< 80	> 80		< 80	> 80		< 80	> 80	
Sin exposición	N %	N %		N %	N %		N %	N %		N %	N %	
Con exposición	93	17.4		28	14		31	18.7		34	20.1	
	82.5			86			81.3			79.9		
Espirometría FEF 25/75												
Sin exposición	406	3.7	> 0.05	137	3.78	> 0.05	156	3.65	> 0.05	112	3.66	> 0.05
Con exposición	191	3.75		59	3.8		66	3.69		66	3.75	
Espirometría FEV1/FVC												
Sin exposición	< 70	> 70		< 70	> 70		< 70	> 70		< 70	> 70	
Con exposición	N %	N %		N %	N %		N %	N %		N %	N %	
Sin exposición	5	1.2	0.022	150	98.7	> 0.05	157	98.1	> 0.05	117	100	0.019
Con exposición	9	4.1		71	98.6		70	97.2		72	92.3	
	95.9			1.4			2.8			6		
	7.7											



Cuadro 3. Valoración de la función respiratoria-espirometría relacionada con exposición a riesgos en el puesto de trabajo y estratificada por consumo de tabaco (continuación)

Variable	Categorización y estadístico												
	< 80		> 80		> 0.05		< 80		> 80		> 0.05		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Espirometría FEV1													
Sin exposición	55	12.8	375	87.2	21	13.8	131	86.2	23	14.4	137	85.6	0.008
Con exposición	37	16.7	185	83.3	10	13.9	62	86.1	9	12.5	63	67.5	
Espirometría FVC													
Sin exposición	62	14.4	368	85.6	23	15.1	129	84.9	22	13.8	138	86.2	> 0.05
Con exposición	35	15.8	187	84.2	9	12.5	63	87.5	8	11.1	64	88.9	
	< 80		> 80		> 0.05		< 80		> 80		> 0.05		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	11	9.4	106	90.6	18	23.1	60	76.9	17	14.5	100	85.5	> 0.05
	18	23.1	60	76.9	18	23.1	60	76.9	18	23.1	60	76.9	

Los resultados de nuestro trabajo muestran significación relacionada con el trabajo no manual, con exposiciones previas o actuales a riesgos en el trabajo por humos, gases, vapores, polvo o irritantes, con el sector laboral del trabajador y con la ubicación exterior de su trabajo, pero esta significación no se modifica por consumo de tabaco.

La bibliografía destaca la relación de los factores de riesgo laboral estudiados por nosotros con la salud de los trabajadores. El concepto de clase social y tipo de trabajo ha sido objeto de numerosas publicaciones especialmente en este siglo XXI, las publicaciones iniciales relacionaron peor estado de salud para los trabajadores manuales por condiciones peores en sus trabajos que repercutían en su salud.²³ Sin embargo, estudios posteriores han ido matizando este concepto estando más en sintonía con nuestros resultados porque, a pesar de la distinta distribución de las demandas laborales, los trabajadores manuales y no manuales refieren similares afectaciones de salud, que dependen predominantemente del nivel socioeconómico y no tanto de las condiciones de trabajo. De hecho, en ambos grupos ocupacionales las molestias respiratorias superiores fueron de las más comunes.²⁴ Nuestros resultados son algo más desfavorables para el colectivo de trabajadores no manuales, si bien nuestra clasificación se ajusta mayoritariamente al sector servicios y corresponde con trabajadores de clase social IV que pudieran explicar mejor estos resultados.

La exposición a humos, gases, polvo, vapores o irritantes respiratorios forma parte de los estudios de investigación tradicionales en enfermedad respiratoria. En 1970 una revisión bibliográfica específica que varios irritantes, como el polvo, flores y hierbas, humo, vapores fuertes, lacas para el cabello, insecticidas y jabón en polvo en no fumadores agrava los síntomas de bronquitis por la inhalación persistente de irritantes.²⁵ En una publicación posterior a 1991 se afirma que

Cuadro 4. Valoración de la función respiratoria-espirometría relacionada con la ubicación del puesto de trabajo y estratificado por consumo de tabaco

Variable	Categorización y estadístico											
	Exposición a riesgos según ubicación del puesto de trabajo actual						Exposición a riesgos según ubicación del puesto de trabajo anterior					
Espirometría 25/75	Datos globales		No fumadores		Exfumadores		Fumadores		Datos globales		Fumadores	
	N	Valores medios	N	Valores medios	N	Valores medios	N	Valores medios	N	Valores medios	N	Valores medios
Trabajo en interior	300	3.6	101	3.6	126	3.56	73	3.5	0.003	0.025	> 0.05	> 0.05
Trabajo en exterior	-	-	-	-	-	-	146	3.7	-	-	-	-
Trabajo mixto	467	3.8	164	3.95	156	3.8	146	3.7	-	-	-	-
Espirometría FEV1/FVC	< 70		> 70		< 70		> 70		< 70		> 70	
Trabajo en interior	351	96.7	12	3.3	132	95.7	6	4.3	0.001	0.001	> 0.038	> 0.05
Trabajo en exterior	18	81.8	4	18.2	8	80	2	20	0.001	0.001	> 0.038	> 0.05
Trabajo mixto	467	98.3	8	1.7	170	99.4	1	0.6	0.001	0.001	> 0.038	> 0.05
Espirometría FEV1	< 80		> 80		< 80		> 80		< 80		> 80	
Trabajo en interior	50	14.9	309	85.1	23	16.7	115	83.3	> 0.05	> 0.05	0.012	0.04
Trabajo en exterior	6	27.3	16	72.7	0	0	10	100	> 0.05	> 0.05	0.012	0.04
Trabajo mixto	61	12.8	414	87.2	20	11.7	151	88.3	> 0.05	> 0.05	0.012	0.04
Espirometría FVC	< 80		> 80		< 80		> 80		< 80		> 80	
Trabajo en interior	40	11	323	89	12	8.7	126	91.3	0.020	0.03	> 0.05	> 0.05
Trabajo en exterior	4	18.2	18	81.8	0	0	10	100	0.020	0.03	> 0.05	> 0.05
Trabajo mixto	85	17.9	390	82.1	28	16.4	143	83.6	0.020	0.03	> 0.05	> 0.05

las respuestas a los irritantes tienden a agruparse de acuerdo con los síntomas producidos (tos, dificultad para respirar o sibilancias) en lugar de los estímulos provocadores (humo, aire frío, sustancias químicas del hogar o humo del tráfico).²⁶ Las publicaciones más recientes establecen ya relaciones claras con exposiciones concretas y con sectores laborales determinados como entre los trabajadores del té que participan en los primeros procesos de fabricación de té y tienen mayor prevalencia de síntomas respiratorios y deterioro de la función pulmonar (en FEV1/FVC), lo que podría estar relacionado con la exposición al polvo del té, especialmente la fracción gruesa.²⁷ En estudios realizados en fábricas de muebles de caucho se han realizado trabajos evaluando los síntomas irritantes agudos y crónicos, midiendo la función pulmonar antes y después del turno y determinando la exposición al polvo inhalable con disminución del PEF y de FEV1/FVC.²⁸ En trabajadores de la industria de fabricación de madera también se observa asociación con disminución de la función pulmonar (FVC, FEV1/FVC) y los niveles de polvo.²⁹ Nuestros resultados relacionan la exposición a riesgos y sectores de riesgo con una alteración funcional respiratoria más temprana, dentro de los valores de normalidad que se dan en población trabajadora activa, siendo más sensibles a estos primeros cambios los niveles de PO₂ y la espirometría en los mismos parámetros de los trabajos previamente comentados FEV1/FVC, FEV1 y FVC. Los resultados del CAT no se muestran significativos excepto en la exposición actual o previa a riesgos (gases, humos, vapores, polvo, irritantes), en estos casos el tabaco es un factor añadido con peores resultados para fumadores. Este cuestionario parece más orientado a casos ya diagnosticados o más severos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y probablemente otros cuestionarios, como el Cuestionario para la Detección de EPOC (CODE), puedan ser de utilidad por su brevedad y precisión para identificar a las personas fumadoras que probablemente tengan EPOC.³⁰

Probablemente uno de los aspectos a los que más trabajos se han dedicado en las últimas décadas es al efecto de los factores medioambientales y de contaminación en la función respiratoria. Los resultados de nuestro trabajo muestran peores resultados funcionales en trabajadores de exterior o mixtos; estos resultados no son dependientes del consumo de tabaco.

En trabajos realizados en países en desarrollo con el uso de biomasa y combustibles sólidos de forma habitual se detecta un riesgo significativamente mayor de asma que las que viven en hogares que usan combustibles más limpios.³¹ Un tercio de la población mundial utiliza combustible sólido derivado de material vegetal (biomasa) o carbón, con combustión incompleta, contaminando el aire cuando el humo está mal ventilado. La contaminación del aire es la principal causa de muerte ambiental en todo el mundo y orienta hacia intervenciones dirigidas a estos grupos de alto riesgo que faciliten una energía limpia disponible para todas las personas con menor efecto en la salud.³²

Trabajos mucho más recientes informan de los efectos en la calidad de vida y años de vida perdidos y atribuidos a la contaminación ambiental por partículas con insistencia en la necesidad de intervenciones efectivas para mejorar la calidad del aire, así como también aumentar la conciencia pública para reducir la exposición de grupos de edad vulnerables a la contaminación medioambiental de riesgo.³³ Algunos países, como Irán, proponen reducir la carga de morbilidad por combustibles sólidos y su cocción, y reducir la creciente desigualdad a través de un plan especial que proporcione combustibles más limpios en las zonas más afectadas.³⁴ En países como China, aunque la contaminación doméstica por combustibles sólidos disminuyó notablemente entre 1990 y 2013, ha supuesto un alto número de muertes y pérdida de calidad de vida por enfermedades secundarias.³⁵ También en Corea las enfermedades respiratorias constitu-



yen la mayor parte de la carga de la enfermedad, la mayor parte de las cuales relacionadas con la contaminación del aire y orientan a actuar en el manejo de enfermedades y factores de riesgo ambiental y ocupacional.³⁶

En los países occidentales los datos de exposición para algunos contaminantes y entornos específicos siguen siendo insuficientes y los mecanismos subyacentes a los resultados negativos de salud no se dilucidan por completo. Compuestos como carbón negro, hidrocarburos aromáticos policíclicos y benceno, son algunos de los que más se relacionan con estrés respiratorio y oxidativo e inducen inflamación respiratoria; se recomienda detectar los efectos tempranos/leves de la contaminación del aire en la función respiratoria.³⁷

Nuestros resultados muestran que los factores de riesgo laboral por exposición, sectores de ocupación y ubicación del puesto de trabajo tienen una repercusión temprana en las primeras alteraciones de la función respiratoria, independientemente del consumo de tabaco que solo se muestra como factor asociado en algunos resultados de la prueba CAT, siendo la espirometría y la PO₂ parámetros de detección más sensibles y tempranos, si bien asumimos el sesgo de que solo una pequeña proporción de trabajadores tienen valores que se alejan de la normalidad, de la desigual distribución por sectores de riesgo y que la mayor parte de los trabajadores están incluidos en las clases sociales más bajas.

La prevención primaria y la detección temprana se convierten en aspectos claves en salud pública y en salud laboral, especialmente si se considera que la carga mundial de la enfermedad pulmonar es considerable, representa aproximadamente 7.5 millones de muertes al año y 14% de las muertes anuales en todo el mundo. Las principales enfermedades incluyen la enferme-

dad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón, tuberculosis, infecciones respiratorias agudas, asma y fibrosis pulmonar intersticial. Los principales factores de riesgo incluyen el tabaquismo, la contaminación del aire en el interior y en el exterior y las exposiciones ocupacionales. Se necesitan políticas e intervenciones basadas en pruebas más efectivas para controlar el consumo de tabaco, abordar la contaminación atmosférica ambiental y doméstica, mejorar la prevención y el tratamiento de la tuberculosis, las infecciones respiratorias agudas con vacunas y medicamentos, y reducir la exposición a riesgos ambientales y ocupacionales.³⁸

En esta línea de trabajo se centra nuestro estudio que requiere una detección lo más temprana posible y la coordinación protocolizada con las especialidades implicadas para conseguir una mejor y más eficaz actuación preventiva y asistencial.

REFERENCIAS

1. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015 Jan;19(1):10-20. doi: 10.5588/ijtld.14.0446.
2. Ferrante G, Baldissera S, Campostrini S. Epidemiology of chronic respiratory diseases and associated factors in the adult Italian population. *Eur J Public Health*. 2017 Dec 1;27(6):1110-6. doi: 10.1093/eurpub/ckx109.
3. Bodini R, Santus P, Di Marco F, Aliberti S, Centanni S, Blasi F, et al. Epidemiology of clinical trials of medicines in respiratory diseases in Europe and Italy. *Respir Med* 2017 Apr;125:8-11. doi: 10.1016/j.rmed.2017.02.009.
4. Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *Boletín Oficial del Estado* núm. 318, de 31 de diciembre de 2010.
5. Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *Boletín Oficial del Estado* núm. 309, de 27 de diciembre de 2005, p:42241-50.
6. Galán I, Simón L, Boldo E, Ortiz C, Fernández-Cuenca R, Linares C, et al. Changes in hospitalizations for chronic respiratory diseases after two successive smoking bans

- in Spain. *PLoS One*. 2017 May 24;12(5):e0177979. doi: 10.1371/journal.pone.0177979.
7. Ansari SM, Lama N, Blanc N, Bosilkovska M, Donelli A, Picavet P, et al. Evaluation of Biological and Functional Changes in Healthy Smokers Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Versus Continued Tobacco Smoking: Protocol for a Randomized, Controlled, Multicenter Study. *JMIR Res Protoc*. 2018 Aug 24;7(8):e11294. doi: 10.2196/11294.
 8. Liu S, Zhou Y, Liu S, Zou W, Li X, Li C, et al. Clinical impact of the lower limit of normal of FEV1/FVC on detecting chronic obstructive pulmonary disease: A follow-up study based on cross-sectional data. *Respir Med*. 2018 Jun;139:27-33. doi: 10.1016/j.rmed.2018.04.011
 9. Naveiro-Rilo JC, García García S, Flores-Zurutuza L, Carazo Fernández L, Domínguez Fernández C, Palomo García JL. Utility of normality low limit of spirometry in diagnosed COPD patients. *Rev Calid Asist*. 2017 Sep-Oct;32(5):262-68.
 10. Hwang YI, Kim CH, Kang HR, Shin T, Park SM, Jang SH, et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J Korean Med Sci*. 2009 Aug;24(4):621-6. doi: 10.3346/jkms.2009.24.4.621
 11. Mohamed Hoessein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):907-15. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.008.
 12. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015 Jul 16;19:272.
 13. Pretto JJ, Roebuck T, Beckert L, Hamilton G. Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology* 2014 Jan;19(1):38-46. doi: 10.1111/resp.12204.
 14. Ardelean DL, Iulia L, Popescu R, Didilescu C, Dinescu S, Olteanu M, et al. Evaluation of COPD patients using CAT-COPD assessment test. *Pneumologia*. 2012 Oct-Dec;61(4):221-9.
 15. Domingo-Salvany A, Bacigalupe A, Carrasco JM, Espelt A, Ferrando J, Borrell C; del Grupo de Determinantes Sociales de Sociedad Española de Epidemiología. Proposals for social class classification based on the Spanish National Classification of Occupations 2011 using neo-Weberian and neo-Marxist approaches. *Gac Sanit* 2013 May-Jun;27(3):263-72. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.12.009.
 16. COPD Assessment Test (CAT). Disponible en: http://www.catestonline.org/english/index_spain.htm. [Consultado 23/08/2018]
 17. Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional. Guía de NIOSH sobre entrenamiento en espirometría. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2004-154c_sp/pdfs/2004-154c.pdf [consultado 23/08/2018].
 18. Noguero Casado MJ, Seco González A. Técnicas en AP: Pulsiosimetría. Disponible en: <https://www.fisterra.com/material/tecnicas/pulsioximetria/pulsioximetria.pdf>. [consultado 23/08/2018].
 19. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. La carga de morbilidad en España: resultados de la carga mundial de morbilidad 2016. *Med Clin (Barc)* 2018 Sep;151(5):171-90.
 20. Underner M, Peiffer G, Perriot J, Harika-Germaneau G, Jaafari N. Is reduction of tobacco consumption associated with reduced risk of cardiovascular and pulmonary mortality and morbidity? *Rev Pneumol Clin* 2018 Jun;74(3):188-95. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.03.006>
 21. Melzer AC, Feemster LC, Crothers K, Carson SS, Gillespie SE, Henderson AG, et al. Respiratory and bronchitic symptoms predict intention to quit smoking among current smokers with, and at risk for, chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Sep;13(9):1490-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-075OC.
 22. Fu SN, Yu WC, Wong CK, Lam MC. Prevalence of undiagnosed airflow obstruction among people with a history of smoking in a primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 Sep 27;11:2391-99. DOI: 10.2147/COPD.S106306
 23. Korda RJ, Strazdins L, Broom DH, Lim LL. The health of the Australian workforce: 1998-2001. *Aust N Z J Public Health* 2002 Aug;26(4):325-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-842X.2002.tb00179.x>
 24. Schreuder KJ, Roelen CA, Koopmans PC, Groothoff JW. Job demands and health complaints in white and blue collar workers. *Work* 2008;31(4):425-32.
 25. Cullen KJ, Elder J, Adams AR, Stenhouse NS. Additional factors in chronic bronchitis. *Br Med J*. 1970 Feb 14;1(5693):394-5. DOI: 10.1136/bmj.1.5693.394
 26. Dow L, Coggon D, Osmond C, Holgate ST. A population survey of respiratory symptoms in the elderly. *Eur Respir J* 1991 Mar;4(3):267-72.
 27. Shieh TS, Chung JJ, Wang CJ, Tsai PJ, Kuo YC, Guo HR. Pulmonary function, respiratory symptoms, and dust exposures among workers engaged in early manufacturing processes of tea: a cohort study. *BMC Public Health* 2012 Feb 13;12:121. doi: 10.1186/1471-2458-12-121.
 28. Sriproed S, Osiri P, Sujirarat D, Chantanakul S, Harncharoen K, Ong-artborirak P, et al. Respiratory effects among rubberwood furniture factory workers in Thailand. *Arch Environ Occup Health* 2013;68(2):87-94. doi: 10.1080/19338244.2011.646361.
 29. Thetkathuek A, Yingratanasuk T, Demers PA, Thepaksorn P, Saowakhontha S, Keifer. Rubberwood dust and lung function among Thai furniture factory workers. *Int J Occup Environ Health* 2010 Jan-Mar;16(1):69-74. DOI: 10.1179/107735210800546281
 30. Bergna MA, García GR, Alchapar R, Altieri H, Casas JC, Larrateguy L, et al. Development of a simple binary response questionnaire to identify airflow obstruction in a smoking population in Argentina. *Eur Respir Rev* 2015 Jun;24(136):320-6. doi: 10.1183/16000617.00005214.
 31. Agrawal S. Effect of indoor air pollution from biomass and solid fuel combustion on prevalence of



- self-reported asthma among adult men and women in India: findings from a nationwide large-scale cross-sectional survey. *J Asthma*. 2012 May;49(4):355-65. doi: 10.3109/02770903.2012.663030.
32. Gordon SB, Bruce NG, Grigg J, Hibberd PL, Kurmi OP, Lam KB, et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med* 2014 Oct;2(10):823-60. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70168-7.
 33. Poursafa P, Kelishadi R, Ghasemian A, Sharifi F, Djalalinia S, Khajavi A, et al. Trends in health burden of ambient particulate matter pollution in Iran, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease study 2010. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Dec;22(23):18645-53. doi: 10.1007/s11356-015-5545-9.
 34. Abtahi M, Koolivand A, Dobaradaran S, Yaghmaeian K, Mohseni-Bandpei A, Khaloo SS, et al. National and sub-national age-sex specific and cause-specific mortality and disability-adjusted life years (DALYs) attributable to household air pollution from solid cookfuel use (HAP) in Iran, 1990-2013. *Environ Res* 2017 Jul;156:87-96. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.026.
 35. Yin P, Cai Y, Liu JM, Liu YN, Qi JL, Wang LJ, et al. Disease burden attributable to household air pollution in 1990 and 2013 in China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2017 Jan 6;51(1):53-7. doi: 10.3760/cma.j.isn.0253-9624.2017.01.011.
 36. Yoon SJ, Kim HS, Ha J, Kim EJ. Measuring the environmental burden of disease in South Korea: A population-based study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Jul 13;12(7):7938-48. doi: 10.3390/ijerph120707938
 37. Guilbert A, De Cremer K, Heene B, Demoury C, Aerts R, Declerck P, et al. Personal exposure to traffic-related air pollutants and relationships with respiratory symptoms and oxidative stress: A pilot cross-sectional study among urban green space workers. *Sci Total Environ*. 2018 Aug 27;649:620-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.338.
 38. Glass RI, Rosenthal JP. International Approach to Environmental and Lung Health. A Perspective from the Fogarty International Center. *Ann Am Thorac Soc* 2018 Apr;15(Supplement_2):S109-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201708-685MG.

AVISO PARA LOS AUTORES

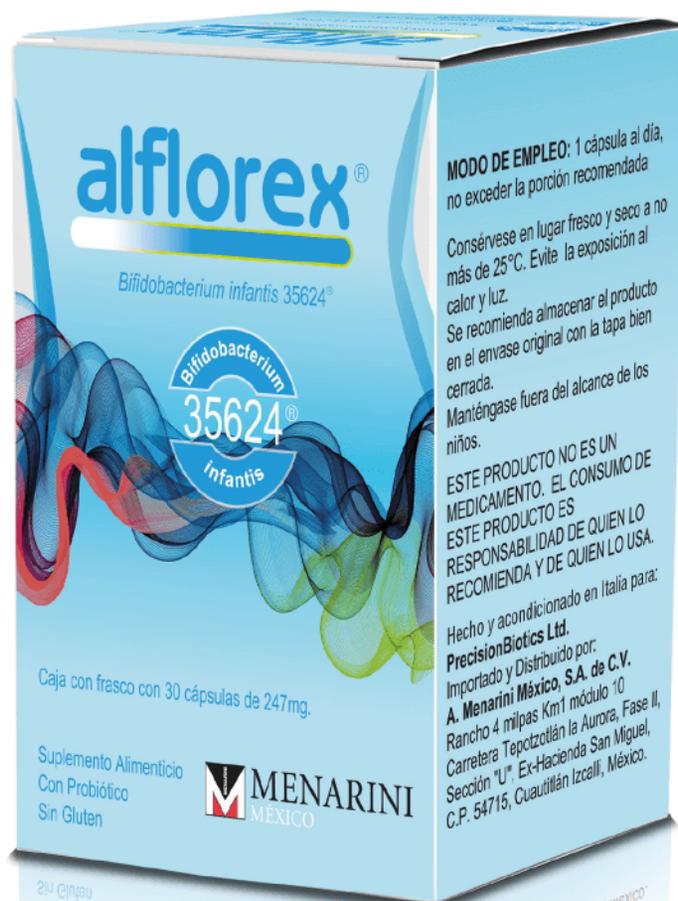
Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- 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[®]





Estado de sintomático respiratorio y alteración del sueño: análisis de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2015

Respiratory symptomatic status and sleep disturbance: Analysis of the Demographic and Family Health Survey 2015.

Jorge Osada-Liy,¹ Luis Ángel Aguilar-Mendoza²

Resumen

OBJETIVOS: Evaluar la relación entre el estado de sintomático respiratorio y las alteraciones del sueño en mayores de 15 años.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis secundario de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) 2015. Se consideró que una persona estaba en estado de sintomático respiratorio cuando tuvo tos y flema durante más de 14 días, y que tenía alteraciones del sueño si experimentó problemas para dormir, fatiga y falta de concentración por más de 11 días en los últimos 14 días. Se evaluó la asociación mediante un modelo lineal generalizado.

RESULTADOS: Se analizaron 34,583 individuos y se encontró frecuencia de alteraciones del sueño y estado de sintomático respiratorio de 1.8% (590/33,478) y 2.8% (921/33,298), respectivamente. Se observó que los participantes con estado de sintomático respiratorio tenían alteraciones del sueño en una frecuencia de 1.54 veces en comparación con los que no tenían esta característica, después de ajustar por variables de interés. No se evidenció una diferencia significativa en la frecuencia de alteraciones del sueño en relación con la duración del estado de sintomático respiratorio ($p = 0.992$).

CONCLUSIONES: Existe suficiente evidencia de la posible relación entre las variables de interés, estableciendo que algunos o todos los padecimientos vinculados con el estado de sintomático respiratorio están relacionadas con alteraciones del sueño.

PALABRAS CLAVE: Tos; trastornos intrínsecos del sueño; alteraciones del sueño.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association between the respiratory symptomatic status and sleep disturbance in Peru's inhabitants over 15 years of age.

MATERIAL AND METHOD: Secondary analysis of the Demographic and Family Health Survey (ENDES) 2015. A person with respiratory symptomatic status was one who reported having cough and phlegm for more than 14 days. A person with sleep disturbance was one who reported sleep disorders, fatigue and lack of concentration for more than 11 days in the last 14 days. The proposed association was evaluated using a generalized linear model.

RESULTS: Data from 34,583 individuals were analyzed, evidencing a frequency of sleep disturbance and respiratory symptomatic status of 1.8% (590/33,478) and 2.8% (921/33,298), respectively. It was observed that participants with respiratory symptomatic status had sleep disturbances at a frequency of 1.54 times compared to those who did not have this characteristic, after adjusting for variables of interest. There was no significant difference in the frequency of sleep disturbances in relation to the duration of the respiratory symptomatic status ($p = 0.992$).

CONCLUSIONS: There is enough evidence to suggest the possible relationship between the variables of interest, establishing that some or all the diseases associated with the respiratory symptomatic status are related to sleep disturbance.

KEYWORDS: Cough; Intrinsic sleep disorders; Sleep disturbance.

¹ Magister en Epidemiología Clínica. Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento. Unidad de Epidemiología. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Doctor en Neurociencias y Biología del Comportamiento. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Recibido: 12 de diciembre 2018

Aceptado: 25 de enero 2019

Correspondencia

Jorge Osada Liy
jorge.osada@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Osada-Liy J, Aguilar-Mendoza LA. Estado de sintomático respiratorio y alteración del sueño: análisis de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2015. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):862-870. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2783>



ANTECEDENTES

El estado de sintomático respiratorio (ESR), es decir, que un individuo tenga tos con flema por más de 14 días, es frecuente en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Este problema se asocia sobre todo con problemas de origen infeccioso. Según estadísticas del Ministerio de Salud (MINSA) peruano, se identificaron 1,774,472 casos nuevos de personas con estado de sintomático respiratorio durante el año 2015, es decir aproximadamente 56.5 casos anuales nuevos por 1000 habitantes.^{1,2} La mayoría de estos casos predominan en la capital, así como en departamentos de la costa y selva del país.³

En la actualidad, los problemas relacionados con el estado de sintomático respiratorio son causa importante de pérdida de años de vida sanos a predominio principal de años de vida perdidos por muerte prematura.^{2,4,5} En contraste con las cifras mencionadas, la mayoría de pacientes sobrevive a las enfermedades que causan este estado y tiene respuestas exitosas al tratamiento.^{2,6}

La bibliografía evidencia la existencia de complicaciones posteriores a los casos agudos de problemas relacionados con el estado de sintomático respiratorio, pero éstas se consideran poco frecuentes, por lo que el seguimiento de los pacientes se enfoca principalmente a una posible recaída. Lo mencionado se refleja en la estimación de los años vividos con discapacidad que, en esta enfermedad, representan solo 5% de los años de vida sanos asociados con una de las enfermedades infecciosas más relacionadas con este problema.²

Existen diversos estudios que plantean la posibilidad de relacionar el estado de sintomático respiratorio con diversas complicaciones que posteriormente podrían volverse crónicas o generar secuelas. Estos problemas aparecen por

infección de áreas extrapulmonares, por lesiones directas causadas por la enfermedad de fondo (como inflamación y cicatrización)⁷ o por factores asociados con ésta, como la tos crónica.⁸ Éste es el caso de los trastornos intrínsecos de sueño relacionados con problemas respiratorios, como la apnea obstructiva del sueño.⁹⁻¹⁸

El apnea obstructiva del sueño se origina por un colapso recurrente y funcional de la vía aérea durante el sueño, lo que produce alteraciones intermitentes en el intercambio gaseoso y sueño fragmentado. Si bien, alteraciones directas en la vía aérea no causarían apnea obstructiva del sueño, este factor sí aumenta su riesgo de aparición afectando factores como la turbulencia y limitación del flujo respiratorio.¹⁹

Las alteraciones del sueño son un problema frecuente, están representadas por el apnea obstructiva del sueño y se observan incluso en 61% de los peruanos supuestamente sanos, cifra superior en comparación con otras realidades.²⁰ Contrario a lo esperado, estos problemas no son generalmente buscados de forma activa por el personal médico a pesar de estar, algunos de éstos, relacionados con complicaciones graves de origen cardíaco o cerebrovascular.²¹ Si bien en la actualidad no existe evidencia sólida que relacione el caso de sintomático respiratorio con la aparición de estos problemas, esta relación podría explicar, en parte, la frecuencia elevada de estas alteraciones en dicha realidad.

Es pertinente estudiar este problema en individuos con el estado de sintomático respiratorio, porque son un grupo de interés identificado por el sistema sanitario y tienen alto potencial de contraer un problema crónico que disminuye su calidad de vida y aumenta su riesgo de muerte. Este estado puede estar causando el aumento de un problema manejable que afecta de manera importante a las personas afectadas. Por este motivo, el objetivo de este estudio es evaluar

la asociación entre la condición de sintomático respiratorio, así como el tiempo de manifestación de síntomas de ese problema y padecer alteraciones del sueño en habitantes de Perú mayores de 15 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Análisis de la base de datos secundaria de acceso libre del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) que evaluó las características demográficas y de salud familiar de la población del país durante el año 2015. Se estudiaron los hogares particulares y sus miembros, incluidas las personas residentes habituales y las que no siendo residentes pernoctaron en la vivienda la noche anterior al día de la entrevista.

La información se obtuvo al aplicar una encuesta estructurada a personas mayores de 15 años por cada hogar particular. Se realizó un muestreo probabilístico de tipo equilibrado, bietápico (considerando conglomerados urbanos y áreas de empadronamiento rural, así como a las viviendas particulares), estratificado, independiente y autoponderado (por departamentos, así como áreas urbana y rural). En este estudio se consideró a la misma población, no se realizó una submuestra de la muestra original.

Se consideró alteración del sueño cuando había problemas para dormir, fatiga y falta de concentración por más de 11 días de los últimos 14 días. La variable original contaba con cuatro valores diferentes (0: para nada; 1: varios días; 2: la mayor parte de los días y 3: casi todos los días) y se dicotomizó en una nueva variable (casi todos los días se consideró existencia de la alteración).^{21,22}

El estado de sintomático respiratorio se definió de acuerdo con la Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, y es padecer tos con flema durante más de 14 días.²³ El tiempo de manifestación de

síntomas de sintomático respiratorio se expresó en meses, con un máximo de 6 meses para considerar posible diagnóstico tardío.²⁴ Un tiempo de síntomas mayor a 6 meses disminuiría la probabilidad de ser un caso infeccioso a favor de un problema relacionado con tos crónica no infecciosa.²⁵

En el caso del autorreporte de tristeza, la variable original evaluó su frecuencia de acuerdo con cuatro valores diferentes (0: para nada; 1: varios días; 2: la mayor parte de los días y 3: casi todos los días). Para este estudio, ésta se dicotomizó considerando la existencia de cualquier frecuencia del autorreporte de tristeza como positivo para la característica (varios días, la mayor parte de los días y casi todos los días se consideraron positivo al autorreporte de tristeza).

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables consideradas para el estudio, tomando en cuenta las características de las mismas. Las variables cualitativas se presentaron usando frecuencias y porcentajes. Asimismo, las variables cuantitativas se presentaron considerando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la forma de su distribución.

La hipótesis principal del estudio evaluó mediante un análisis bivariado, aplicando la prueba χ^2 y multivariado, dicha asociación en presencia de otras variables que puedan afectarla, usando un modelo lineal generalizado donde se añadieron al modelo sin ajuste las variables una a una de acuerdo con su efecto sobre el modelo y la asociación a evaluar. Asimismo, se evaluó la magnitud de dicha asociación mediante razones de prevalencia (RP). Se evaluó también si la frecuencia de alteraciones de sueño se modificaba por el tiempo de duración de la tos con flema, usando pruebas estadísticas similares a las mencionadas para la hipótesis principal. Para realizar los análisis mencionados se usó el programa estadístico Stata v14, con nivel de significación de 0.05 para las pruebas de hipótesis aplicadas.



Debido a la naturaleza abierta y anónima de los datos usados para el análisis de este estudio, no se presentó el protocolo a evaluación por un comité institucional de ética.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 34,583 individuos, y se encontró frecuencia de alteración de sueño y estado de sintomático respiratorio de 1.8% (590/33,478) y 2.8% (921/33,298), respectivamente. En los individuos con estado de sintomático respiratorio, el tiempo que estuvieron en ese estado fue predominantemente menor o igual a 2 meses (82.7%; 751/908), le siguió el periodo de 2 a 4 meses (12%; 109/908) y el periodo de 4 a 6 meses (5.3%; 48/908).

La mayoría de los evaluados eran mujeres (55.7%; 18,643/33,479); hubo mayor frecuencia de participantes de la costa (40.6%; 14,049/34,583) y con educación secundaria (41.8%; 7948/19,031). El promedio de edad de los participantes fue de 38.9 ± 16.5 años, con índice de masa corporal (IMC) de 26.1 ± 4.6 kg/m². El resto de las características poblacionales se muestra en el **Cuadro 1**.

Hubo mayor frecuencia de alteraciones de sueño en individuos con estado de sintomático respiratorio, así como en mujeres, con menores niveles educativos y provenientes de la selva. Asimismo, las personas con alteraciones del sueño tendieron a ser de mayor edad y con menor IMC que los que no tenían esas alteraciones (**Cuadro 2**). No se observó diferencia significativa en la frecuencia de alteraciones del sueño en relación con el tiempo de duración del estado de sintomático respiratorio ($p = 0.992$).

Se evaluó el efecto de la edad y sexo en la frecuencia de alteración de sueño y se apreció un aumento progresivo del problema con la edad, siendo más marcado en los adultos mayores de sexo femenino.

Cuadro 1. Características de habitantes de Perú mayores de 15 años evaluados por la encuesta ENDES 2015

Características	Núm. (%)
Sexo	
Mujer	18,643 (55.7)
Hombre	14,836 (44.3)
Nivel educativo	
Sin educación formal	1341 (7)
Inicial/preescolar	44 (0.2)
Primaria	5302 (27.9)
Secundaria	7948 (41.8)
Superior no universitaria	2213 (11.6)
Superior universitaria	1995 (10.5)
Posgrado	188 (1)
Región natural	
Lima Metropolitana	3947 (11.4)
Costa (sin incluir Lima Metropolitana)	10,102 (29.2)
Sierra	12,251 (35.4)
Selva	8283 (24)
IMC (kg/m ²)*	26.1 ± 4.6
Autorreporte de tristeza	
Sí	12,496 (37.3)
No	20,982 (62.7)
Sobrepeso u obesidad	
Sí	10,451 (55.3)
No	8461 (44.7)
Antecedente de diabetes	
Sí	806 (2.4)
No	32,657 (97.6)

* Media \pm desviación estándar

Se calculó la magnitud de las asociaciones entre los grupos comparados usando una razón de prevalencia (RP). Al realizar el análisis bivariado se observó que los participantes con estado de sintomático respiratorio tenían alteraciones de sueño en una frecuencia de 2.63 veces en comparación con los que no tenían esta característica. Una de las variables seleccionadas como de confusión (autorreporte de tristeza) tuvo razón de prevalencia elevada, de 21.91.

Cuadro 2. Análisis bivariado de los factores asociados con alteración del sueño en habitantes de Perú mayores de 15 años evaluados por la encuesta ENDES 2015

Variables	Trastorno del sueño		p
	Sí (n = 590)	No (n = 32, 888)	
	n (%)	n (%)	
Sexo			< 0.001
Mujer	414 (2.2%)	18,228 (97.8%)	
Hombre	176 (1.2%)	14,660 (98.8%)	
Edad (años)*	48.6 ± 19.1	38.1 ± 16.4	< 0.001
Nivel educativo			< 0.001
Sin educación formal	85 (6.3%)	1256 (93.7%)	
Inicial/preescolar	3 (6.8%)	41 (93.2%)	
Primaria	145 (2.7%)	5157 (97.3%)	
Secundaria	97 (1.2%)	7851 (98.8%)	
Superior no universitaria	18 (0.8%)	2195 (99.2%)	
Superior universitaria	20 (1.0%)	1975 (99.0%)	
Posgrado	2 (1.1%)	186 (98.9%)	
Región natural			< 0.001
Lima Metropolitana	53 (1.4%)	3689 (98.6%)	
Costa (sin incluir Lima Metropolitana)	130 (1.3%)	9696 (98.7%)	
Sierra	306 (2.6%)	11,560 (97.4%)	
Selva	101 (1.3%)	7943 (98.7%)	
IMC (kg/m ²)*	25.6±4.8	26.1±4.6	0.055
Autorreporte de tristeza			< 0.001
Sí	548 (4.4%)	11,948 (95.6%)	
No	42 (0.2%)	20,940 (99.8%)	
Sobrepeso u obesidad			0.079
Sí	185 (1.8%)	10,263 (98.2%)	
No	180 (2.1%)	8275 (97.9%)	
Antecedente de diabetes			< 0.001
Sí	34 (4.2%)	772 (95.8%)	
No	555 (1.7%)	32,101 (98.3%)	
Estado de sintomático respiratorio			< 0.001
Sí	40 (4.4%)	880 (95.6%)	
No	535 (1.7%)	31,842 (98.3%)	
Tiempo de estado de sintomático respiratorio (meses)			0.992
≤ 2	33 (4.4%)	718 (95.6%)	
2 a 4	5 (4.6%)	104 (95.4%)	
4 a 6	2 (4.2%)	46 (95.8%)	

* Media ± desviación estándar/t de Student.



Se generó un modelo multivariado para evaluar la asociación principal del estudio en relación con las otras variables de interés. El modelo generado consideró solo a las variables estado de sintomático respiratorio, autorreporte de tristeza, edad en décadas, sexo y sobrepeso u obesidad por afectar significativamente al mismo o a la asociación planteada. Se encontró que la razón de prevalencia de estado de sintomático respiratorio disminuía después del ajuste (RP = 1.54), pero se mantenía significativa (**Cuadro 3**).

Casi todas las variables mostraron datos perdidos, pero en su mayor parte en frecuencia menor a 5%. Solo las variables asociadas con peso y talla (IMC y sobrepeso u obesidad) tuvieron frecuencia de pérdidas de 45%. Debido al gran número de datos perdidos se generó un modelo alternativo que no incluía esas variables y se comparó con el modelo original. No se destacó diferencia importante entre los modelos al considerar la asociación de interés.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la asociación entre alteración de sueño y el estado de sintomático respiratorio y se encontró una relación significativa, incluso después de evaluar la relación usando variables de confusión de interés.

En el modelo creado, una variable afectó de forma muy importante al modelo final, aparte de la variable independiente principal. Éste es el caso del autorreporte de tristeza, cuya existencia aumenta varias veces la frecuencia de alteración de sueño. Posiblemente este hecho se base en que la variable representaría muchos casos de trastornos depresivos. Se sabe que los trastornos depresivos generan alteraciones en el sueño y aumentan el riesgo de infecciones o problemas relacionados con la inmunidad. Por tal motivo se sugiere que se considere de forma más profunda

a la depresión o a los síntomas depresivos para futuros estudios.

A diferencia de lo encontrado en la bibliografía,^{21,22} en este estudio el sobrepeso u obesidad se relacionaron con menor frecuencia de trastornos del sueño. Este hecho puede deberse a diversos factores, como la gran cantidad de datos perdidos en la variable de interés o la existencia de una variable no analizada que modifique de forma considerable el efecto. Es importante corroborar esta información y en caso de repetirse evaluar la causa de esta diferencia en nuestra población.

Se plantea que el estado de sintomático respiratorio podría generar modificaciones permanentes en la vía aérea que aumentarían el riesgo de aparición de trastornos funcionales de sueño, como la apnea obstructiva del sueño. Si bien no existen estudios que evalúen directamente esta relación, hay indicios que la sugieren, como el aumento de trastornos de sueño en personas con alteraciones respiratorias agudas,^{18,21,22} la evidencia del daño directo producido en las vías aéreas por enfermedades respiratorias crónicas^{10,18,26} y la relación entre las alteraciones del sueño y alteraciones en las vías respiratorias, como la disminución de su luz.^{17,18} Lo mencionado sugeriría que las alteraciones del sueño pueden aparecer de forma temprana en individuos con estado de sintomático respiratorio y permanecer como un problema crónico.

Los hallazgos del estudio son fortalecidos por la comparación de las frecuencias de trastorno de sueño por periodos de dos meses. Se observó que el aumento de frecuencia de los trastornos del sueño en individuos con estado de sintomático respiratorio no cambia significativamente en dichos periodos, lo que sugeriría una aparición temprana de estos problemas y su continuidad a través del tiempo.

Cuadro 3. Modelo de regresión múltiple que evalúa la asociación entre alteración del sueño y estado de sintomático respiratorio en habitantes de Perú mayores de 15 años evaluados por la encuesta ENDES 2015

Variables	Análisis bivariado			Regresión múltiple		
	RP [†]	IC95 %	p	RP [†]	IC95 %	p
Sexo						
Mujer	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Hombre	0.53	0.45-0.64	< 0.001	0.68	0.53-0.86	0.001
Edad (décadas)*	1.37	1.31-1.43	< 0.001	1.20	1.13-1.29	< 0.001
Nivel educativo						
Sin educación formal	Ref.	-	-			
Inicial/preescolar	1.08	0.35-3.27	0.898			
Primaria	0.43	0.33-0.56	< 0.001			
Secundaria	0.19	0.14-0.26	< 0.001			
Superior no universitaria	0.13	0.08-0.21	< 0.001			
Superior universitaria	0.16	0.10-0.26	< 0.001			
Posgrado	0.17	0.04-0.68	0.012			
Región natural						
Lima Metropolitana	Ref.	-	-			
Costa (sin incluir Lima Metropolitana)	0.93	0.68-1.28	0.674			
Sierra	1.82	1.36-2.43	< 0.001			
Selva	0.89	0.64-1.23	0.474			
IMC (kg/m ²)*	0.98	0.95-1.00	0.054			
Autorreporte de tristeza						
Sí	21.91	16.02-29.96	< 0.001	18.21	12.08-27.44	< 0.001
No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sobrepeso u obesidad						
Sí	0.83	0.68-1.02	0.076	0.81	0.66-0.99	0.041
No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Antecedente de diabetes						
Sí	2.48	1.77-3.48	< 0.001			
No	Ref.	-	-			
Estado de sintomático respiratorio						
Sí	2.63	1.92-3.60	< 0.001	1.54	1.08-2.17	0.016
No	Ref.	-	-	Ref.	-	-

* Variable cuantitativa. † Razón de prevalencia.

Debido a la naturaleza del estudio, éste tiene diversas limitaciones, como la falta de temporalidad en la asociación y problemas de asignación porque el estudio original no midió específica-

mente las variables de interés. Asimismo, podrían existir múltiples factores que afecten la relación de variables de forma importante y que no se han registrado en el estudio original, como de-



presión y anemia. A pesar de esto, creemos que los resultados son de interés porque identifican una asociación pertinente para la salud pública en una población que se busca activamente por varios sistemas de salud mundiales.

La definición de sintomático respiratorio está comúnmente relacionada con tuberculosis en una realidad como Perú, pero incluye también a otras enfermedades respiratorias. Asimismo, la frecuencia de enfermedades crónicas no infecciosas aumentaría con mayor tiempo de ocurrencia de síntomas. A pesar de haber trabajado solo con una ventana de seis meses de síntomas, para aumentar la predominancia de eventos infecciosos, no es posible separar los eventos crónicos no infecciosos del análisis, por lo que se requiere otro estudio en el que se realice esta consideración. Esto se repite con alteración del sueño, que no identifica un trastorno específico.

Si bien la relación planteada no puede confirmarse de forma definitiva debido a las características del estudio y la información analizada, existe suficiente evidencia que permite sugerir la posible relación entre las variables de interés, estableciendo que algunos o todos los padecimientos asociados con el estado de sintomático respiratorio están vinculados con la alteración del sueño. Por este motivo, se requeriría realizar estudios diseñados específicamente para evaluar tales relaciones, incluyendo estudios que evalúen problemas específicos como tuberculosis u otras enfermedades respiratorias crónicas. De ser confirmada esta asociación, deberían incluirse intervenciones enfocadas a las alteraciones del sueño en los programas que identifican activamente a los individuos con el estado de sintomático respiratorio para poder disminuir el daño que este problema trae a este grupo de interés.

REFERENCIAS

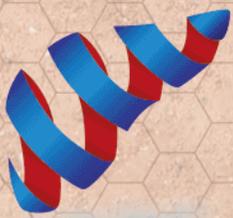
1. Ministerio de Salud del Perú. Actividades de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de tuberculosis al 31 diciembre 2016 [Internet]. [citado 15 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.app.minsa.gob.pe/bsc/detalle_indbsc.asp?lcind=19&lcobj=4&lcper=1&lcfreq=3/1/2017.
2. Ministerio de Salud del Perú - Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015. Lima, Perú: Ministerio de Salud del Perú - Dirección General de Epidemiología; 2016, p. 127.
3. Ministerio de Salud del Perú - Dirección General de Epidemiología. Análisis de situación de salud en el Perú 2012. 1ª ed. Lima, Perú; 2013. 136 p.
4. Ministerio de Salud del Perú - Dirección General de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú - Estimación de los años de vida saludable perdidos 2012. 1ª ed. Lima, Perú; 2014. 84 p.
5. Velásquez A. La carga de enfermedad y lesiones en el Perú y las prioridades del plan esencial de aseguramiento universal. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2009;26(2):222-31.
6. Bernabé-Ortiz A. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Rev Chil Infectol* 2008;25(2):104-7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000200002>.
7. Romero MP, Romero SK, Sánchez J, Santamaria-Alza Y, Mendoza T, Bolívar F. Secuelas estructurales y funcionales de tuberculosis pulmonar: una revisión de tema. *Rev Amer Med Respiratoria* 2016;16(2):163-169.
8. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015;32:138-46. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
9. Sundar KM, Daly SE. Chronic cough and OSA: a new association? *J Clin Sleep Med* 2011;7(6):669-77. doi: 10.5664/jcsm.1482
10. Kuran G, Sagit M, Saka C, Saka D, Oktay M, Hucumenoglu S, et al. Nasopharyngeal tuberculosis: an unusual cause of nasal obstruction and snoring. *B-ENT*. 2008;4(4):249-51.
11. Hanada N, Abe T, Takada N, Dobashi Y, Tomita T. [Nocturnal oxygen desaturation during home oxygen therapy in patients with chronic respiratory disease]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000;38(1):17-23.
12. Patel AB, Hinni ML. Tuberculous retropharyngeal abscess presenting with symptoms of obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(1):371-4. doi: 10.1007/s00405-012-2227-9.
13. Aktan B, Selimoglu E, Uçüncü H, Sütbeyaz Y. Primary nasopharyngeal tuberculosis in a patient with the complaint of snoring. *J Laryngol Otol* 2002;116(4):301-3. DOI: 10.1258/0022215021910609.

14. Yosunkaya S, Ozturk K, Maden E, Cetin T. Primary nasopharyngeal tuberculosis in a patient with symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2008;9(5):590-590. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.07.015.
15. Wang S, Zhu J. Primary mucosal tuberculosis of head and neck region: a clinicopathologic analysis of 47 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2013;42(10):683-6.
16. Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation in late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Int Med* 1996;35(7):534-539. DOI: 10.2169/internalmedicine.35.534.
17. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Obstructive sleep apnoea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respiration* 2001;68(3):250-5. DOI: 10.1159/000050506.
18. Baik I, Kim J, Abbott RD, Joo S, Jung K, Lee S, et al. Association of snoring with chronic bronchitis. *Arch Intern Med* 2008;168(2):167-73. doi: 10.1001/archinternmed.2007.8.
19. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):522-30. DOI: 10.1164/rccm.200208-866OC.
20. Rey de Castro J, Álvarez J, Gaffo A. Síntomas relacionados a trastornos del sueño en supuestos sanos que asisten a un centro de Atención Primaria de Salud. *Revista Médica Herediana* enero de 2005;16(1):31-8.
21. Rey de Castro J. Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño. *Revista Médica Herediana* 2007;18(4):188-188.
22. Henry Olivi R. Apnea del sueño: cuadro clínico y estudio diagnóstico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. mayo de 2013;24(3):359-73. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70173-1.
23. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [Internet]. Ministerio de Salud del Perú; [citado 5 de marzo de 2017] p. 126. Report No.: 104. Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf.
24. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Canela Soler J, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, de Souza Galvao ML, et al. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Archivos de Bronconeumología* 2003;39(4):146-52. DOI: 10.1016/S0300-2896(03)75348-4.
25. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. *Archivos de Bronconeumología* 2013;49(4):151-157. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.09.009.
26. Barreto AU, Molina G, Resurrección V, Figueroa M. Bronquiectasias y limitación funcional en la tuberculosis pulmonar curada. *Anales de la Facultad de Medicina* 2014;61:309-314. <https://doi.org/10.15381/anales.v61i4.4373>.

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.



Legalon[®]

Silimarina

Protege & Mejora¹

Para pacientes
con condiciones
hepatológicas
crónicas.

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

Apoyando
La salud
del hígado



No Reg. 85592SSA IV



Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad

IgG antibody against anticitrullinated peptide/proteins antigens in early and very early rheumatoid arthritis and its role in the diagnosis and disease activity.

Ulises Mercado,¹ Viridiana Barrientos,¹ Holly Mercado²

Resumen

OBJETIVOS: Comparar la utilidad diagnóstica de anticuerpos IgG contra péptidos/proteínas citrulinadas (PCC) en artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses y muy temprana ≤ 6 meses *versus* factor reumatoide y establecer una relación con actividad de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo observacional efectuado de enero a diciembre de 2017 con datos colectados de los registros clínicos y de laboratorio de pacientes con artritis reumatoide. Los puntos de corte fueron concentraciones séricas de anti-PCC2 > 20 U/mL y factor reumatoide (FR IgM) por látex $> 1:80$. Se midió la actividad de enfermedad usando DAS28/VSG y el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI).

RESULTADOS: Se incluyeron 246 pacientes (34 hombres, 212 mujeres, edad mediana 44). La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva (RV+) para anti-PCC total fueron 71%, 97% y 25.3 *versus* 50%, 92% y 6.7 para factor reumatoide, respectivamente. No se encontró buena correlación entre anti-PCC y DAS28 en 57 pacientes con VSG ($r = 0.07$) o CDAI ($r = 0.13$), mientras que se encontró buena correlación entre DAS28 y CDAI ($r = 0.79$).

CONCLUSIÓN: La medición única de anti-PCC es útil para el diagnóstico de artritis reumatoide; sin embargo, la combinación con el factor reumatoide es de gran utilidad. Aunque anti-PCC se ha implicado en la patogénesis de artritis reumatoide, se halló una débil correlación con DAS28/VSG o CDAI.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide temprana; factor reumatoide.

Abstract

OBJECTIVES: To compare the diagnostic utility of IgG antibodies against citrullinated peptide/proteins antigens (PCC) in early rheumatoid arthritis ≤ 12 months and very early rheumatoid arthritis ≤ 6 months *versus* rheumatoid factor and to establish a relationship with active disease.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective observational study done from January to December 2017 with data collected from the clinical and laboratory records of patients with rheumatoid arthritis. Serum levels of anti-CCP2 > 20 U/mL and rheumatoid factor by latex $> 1:80$ were the cut-off points. The disease activity was measured using DAS28/ESR and the clinical disease activity index (CDAI).

RESULTS: There were included 246 patients (34 men, 212 women, median age 44). Sensitivity, specificity, and likelihood ratio (+) for anti-CCP of 246 patients were 71%, 97% and 23.6 *versus* 50%, 92% and 6.7 for rheumatoid factor, respectively. No correlation was found between anti-CCP and DAS28 in 57 patients with ESR ($r = 0.07$) or CDAI ($r = 0.13$), while a good correlation was found between DAS28 and CDAI ($r = 0.79$).

CONCLUSION: The single measurement of anti-CCP is useful for the diagnosis of the disease; however, the combination with the rheumatoid factor is very useful. Although anti-CCP has been implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, no correlation was found between anti-PCC and DAS28/ESR, or CDAI but it was between DAS28/VSG and CDAI.

KEYWORDS: Early rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor.

¹ Hospital General Mexicali, ISESALUD, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

² Escuela de Medicina, Universidad Chochicalco, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 12 de diciembre 2018

Aceptado: 11 de marzo 2019

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U, Barrientos V, Mercado H. Anticuerpos IgG a proteínas/péptidos citrulinados en artritis reumatoide temprana y muy temprana y su papel en el diagnóstico y actividad de la enfermedad. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):871-876. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2800>

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide fue una de las primeras enfermedades denominadas autoinmunitarias con base en la existencia de un autoanticuerpo designado factor reumatoide¹ identificado en el decenio de 1940. Desde entonces ha sido la prueba de laboratorio más utilizada en la práctica clínica para apoyar el diagnóstico de artritis reumatoide; sin embargo, con frecuencia el factor reumatoide no se detecta en etapas tempranas de esta afección y se identifica en otras enfermedades reumáticas y en infecciones crónicas. Veinte años después se describieron por análisis de inmunofluorescencia otros autoanticuerpos con mayor especificidad, como el factor antiperinuclear, antiqueratina y antifilagrina; sin embargo, la naturaleza del epítipo se desconocía. La prueba de anticuerpo contra proteínas citrulinadas, analizada con péptidos cíclicos citrulinados (PCC) apareció en escena en 1998.² Varias proteínas citrulinadas se han propuesto como blancos fisiológicos de los autoanticuerpos tales como colágena tipo II, enolasa, vimentina, fibrina/fibrinógeno, histonas y proteínas derivadas del virus Epstein-Barr.³⁻⁵ La citrulinación de las proteínas se genera a través de la conversión de arginina a citrulina por una familia de PADs (2/4) o peptidilarginina desaminasas. Este proceso ocurre postraduccionalmente, como una parte de la homeostasia normal, pero la citrulinación extracelular de proteínas en tejidos es una manifestación de trastornos inflamatorios.⁶

La prueba anti-PCC2 tiene especificidad de 98-100% y guarda relación con genes HLA-DRB1 con epítipo compartido, genes no-HLA (PTPN22), tabaquismo y periodontitis. En 2007, Nishimura y colaboradores⁷ reportaron un metanálisis que incluyó sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa (RV+/RV-) o *likelihood ratio* (LH) de 37 estudios de anti-PCC y 50 estudios de factor

reumatoide. La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva para anti-PCC fueron de 67%, 95%, 12.4 *versus* 69%, 85% y 4.8 para factor reumatoide. En 2010, una revisión sistemática que incluyó 151 estudios encontró considerable heterogeneidad en sensibilidad (límites: 12-93%) y especificidad (límites: 63-100%). En su revisión había estudios de cohorte, caso-control, transversales con < 2 años de duración y pacientes con artritis reumatoide establecida.⁸ En otra cohorte de pacientes con artritis reumatoide de Tailandia, la sensibilidad y la especificidad de anti-PCC fueron de 59 y 100%, respectivamente comparadas con 63 y 98% del factor reumatoide; sin embargo, estos pacientes no tenían artritis reumatoide temprana.⁹ Ambos estudios se publicaron con criterios de 1987.

Aparte de su alta especificidad, los anticuerpos contra PCC se han considerado patogénicos al promover la respuesta inmunitaria proinflamatoria. Inmunocomplejos de anti-PCC con fibrinógeno citrulinado inducen producción de TNF y activan el complemento;¹⁰ sin embargo, la relación entre concentraciones séricas de anti-PCC y actividad de enfermedad, DAS de 28 articulaciones o el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI), es controvertido. Recientemente, algunos investigadores estudiaron 56 pacientes con artritis reumatoide y no encontraron asociación entre cifras de anti-PCC y CDAI y concluyeron que los anticuerpos contra PCC no son un marcador de severidad de artritis reumatoide; sin embargo, la duración de síntomas de sus pacientes fue de 1 a 10 años.¹¹ Nuestro estudio reporta la frecuencia de anti-PCC en artritis reumatoide temprana (≤ 12 meses, mediana 6) que incluye a pacientes con artritis reumatoide ≤ 6 meses de duración usando los nuevos criterios de clasificación para el diagnóstico de 2010,¹² e investiga la relación con actividad de enfermedad utilizando DAS28/VSG y CDAI.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional efectuado de enero a diciembre de 2017 con datos colectados de los registros clínicos y de laboratorio de pacientes con artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses de duración de síntomas. Los resultados de anti-PCC se reportaron por dos métodos que no muestran diferencia en la sensibilidad y especificidad:¹³ ELISA2 y análisis por electroquimioluminiscencia (< 20 U/mL) y factor reumatoide IgM ($> 1:80$) por aglutinación de látex. Pacientes con otras enfermedades reumáticas sirvieron como grupo control. La actividad de la enfermedad se midió usando dos métodos validados en 57 pacientes que al ingreso tenían VSG para utilizar DAS28 (que incluye número de articulaciones con dolor, número de articulaciones inflamadas, VSG o PCR y evaluación global) y CDAI, que no incluye parámetros de laboratorio (número de articulaciones con dolor, número de articulaciones inflamadas, evaluación global del paciente y médico). Un DAS28/VSG < 2.6 indica remisión o enfermedad inactiva, 2.6-3.2 actividad leve, 3.2-5.1 actividad moderada y > 5.1 actividad alta, mientras un CDAI < 2.8 indica remisión y > 22 indica actividad alta. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa. Para la correlación entre anti-PCC y DAS28/VSG, anti-PCC y CDAI y DAS28/VSG vs CDAI se usó la r de Spearman del programa Estadística versión 10.

RESULTADOS

Se revisaron 246 casos (34 hombres y 212 mujeres, edad mediana de 44 años) con artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses de duración de síntomas, que incluyó 126 pacientes con artritis de 2 a 6 meses. Setenta y ocho pacientes con otras enfermedades reumáticas sirvieron como grupo control (35 con lupus, 2 con rupus,

5 con espondiloartropatías, 14 con esclerosis sistémica, 14 con osteoartritis y 8 con síndrome de Sjögren primario).

Los **Cuadros 1 y 2** muestran la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa con intervalo de confianza de 95% (IC95%). De los 246, 176 pacientes resultaron positivos a anti-PCC (mediana 315 U/mL) vs 2/78 con rupus del grupo control, mientras 128 tuvieron factor reumatoide vs 6 controles. La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva para anti-PCC fueron 71%, 97% y 23.6 vs 52%, 92% y 6.0 para el factor reumatoide. En la artritis reumatoide muy temprana 96 de 126 tuvieron anti-PCC2+ con sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva para anti-PCC de 76%, 97% y RV+ de 29.7, comparado con 50%, 92% y 6.5 para factor reumatoide, respectivamente; 30 de los 96 seronegativos a anti-PCC, 18 (62%) tenían factor reumatoide positivo, mientras que de los 63 seronegativos, 52 (82%) tenían anti-PCC+. Para probar la correlación se seleccionaron 57 pacientes, quienes tenían VSG a su ingreso. Las medianas de anti-PCC, DAS28 y CDAI fueron 327 U/mL, 7 (límites: 4.4-8.3) y 28 (límites: 9-50), respectivamente. Se encontró una débil correlación entre anti-PCC y DAS28 ($r = 0.07$) o CDAI ($r = 0.13$). En cambio, se encontró una buena correlación entre DAS28 y CDAI ($r = 0.79$). **Figuras 1 a 3**

DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado son decisivos para el pronóstico de artritis reumatoide. Los tres pilares para el diagnóstico de enfermedad reumática son la historia médica, hallazgos clínicos (con estudios de imagen) y las pruebas serológicas de laboratorio.¹⁴ Varios estudios han evaluado la utilidad y validez de anti-PCC *versus* factor reumatoide y han investigado la correlación entre las concentraciones

Cuadro 1. Autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide temprana ≤ 12 meses (n = 246)

	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)
(n = 176) Anti-PCC+ (%)	71 (65-77)	97 (90-99)	98 (95-99)	52 (43-60)	27 (7-109)	0.29 (0.24-0.36)
(n = 128) FR IgM+ (%)	52 (45-58)	92 (83-96)	95 (90-98)	37 (31-45)	6.7 (3-14)	0.52 (0.45-0.60)

VPP: valor predictivo positivo; VPN; valor predictivo negativo; RV: razón de verosimilitud (*likelihood ratio*).

Cuadro 2. Artritis reumatoide muy temprana ≤ 6 meses (n = 126)

	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)
(n = 96) Anti-PCC+ (%)	76 (68-83)	97 (94-100)	98 (95-100)	71 (63-80)	29.7 (7-117)	0.24 (0.18-0.33)
(n = 63) FR IgM+ (%)	50 (41-58)	92 (86-98)	91 (84-98)	53 (44-61)	6.5 (2.9-14)	0.54 (0.45-0.65)

VPP: valor predictivo positivo; VPN; valor predictivo negativo; RV; razón de verosimilitud (*likelihood ratio*).

séricas y actividad de enfermedad, la mayor parte de ellos utiliza los criterios de artritis reumatoide de 1987. Nuestro estudio incluye solamente pacientes con duración de síntomas ≤ 12 meses, 126 de ellos tenían artritis de 2-6 meses de duración. Ambos grupos mostraron mayor sensibilidad y especificidad que el factor reumatoide. De los 246 pacientes, 176 fueron positivos para anti-PCC y de los 70 negativos, 41 (58%) tenían factor reumatoide positivo, mientras 88 (74%) de 118 negativos al factor tenían anti-PCC positivo. En el grupo de artritis reumatoide muy temprana 63 de 126 pacientes tuvieron factor reumatoide negativo, pero el anti-PCC fue positivo en 52 (82%) de 63 casos. Por tanto, es conveniente

solicitar ambas pruebas serológicas. Además, los nuevos criterios de artritis reumatoide le asignan el mismo peso al factor reumatoide y a anti-PCC.

Para ampliar el beneficio clínico de una prueba diagnóstica, independientemente de la prevalencia, nosotros aplicamos la RV+ ($S/(1-E)$), que se define como la razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad *versus* la posibilidad de ese resultado en pacientes sin la enfermedad. Una RV+ > 10 y RV- < 0.1 se consideran relevantes, una RV+ de 5-10 y 0.1-0.2 es de efecto moderado, una RV+ de 2-5 y RV- de 0.2-5 tiene un efecto pequeño y una RV + de 1 con RV- de 1 no tiene efecto en

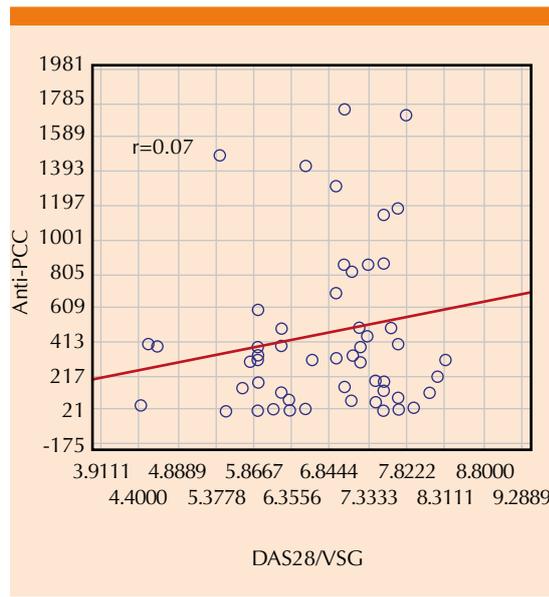


Figura 1. Correlación entre anti-PCC y DAS28/VSG.

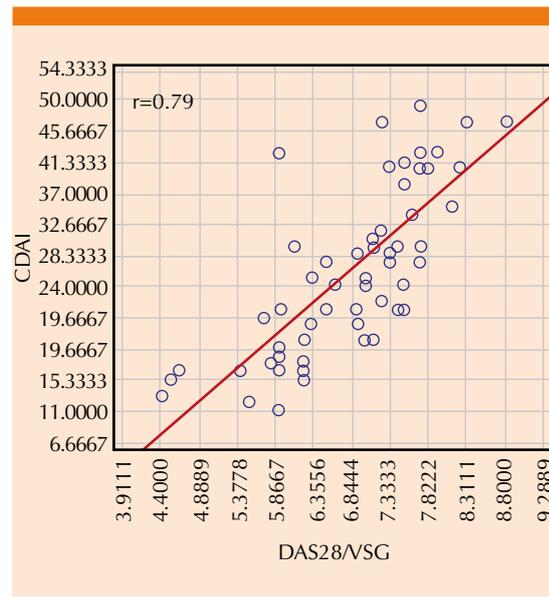


Figura 3. Correlación entre CDAI y DAS28/VSG.

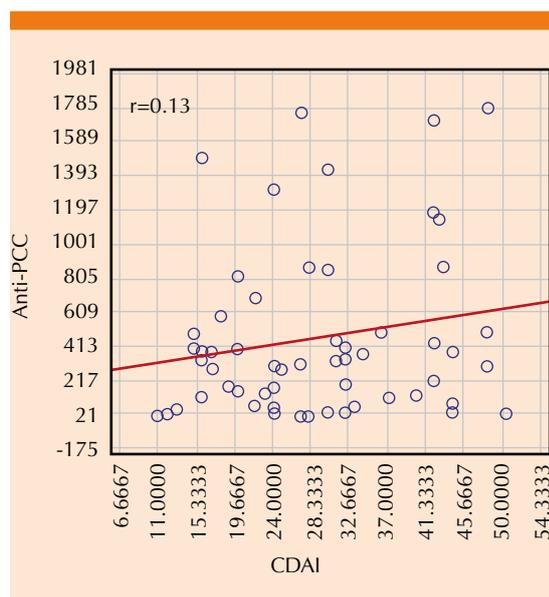


Figura 2. Correlación entre anti-PCC y CDAI.

la probabilidad posprueba.^{15,16} Nuestro estudio muestra una RV+ para anti-PCC de 27 y 29,7, comparado con 6.7 y 6.2 para factor reumatoide.

Esto indica que es 27 o 29 veces más probable encontrar un resultado positivo en un enfermo, que en un sano.

La asociación entre anticuerpos contra PCC y actividad de artritis reumatoide es controvertida; algunos estudios revelan una correlación significativa principalmente utilizando vimentina citrulinada mutada, mientras otro estudio de cohorte no mostró asociación.¹⁷⁻²¹ Un estudio encontró que la medición continua de anti-PCC no ayuda a evaluar la actividad de enfermedad. Este estudio solamente incluye pacientes con artritis reumatoide temprana con una sola muestra sin que se haya encontrado una relación significativa.

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos anti-PCC en este estudio observacional de pacientes con artritis reumatoide temprana y muy temprana obtuvieron mejor sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva que el factor reumatoide; sin

embargo, algunos pacientes que carecieron de anti-PCC tuvieron factor reumatoide positivo o viceversa, pacientes con factor reumatoide negativo tuvieron anti-PCC+, por lo que sería aconsejable incluir en el abordaje diagnóstico ambos autoanticuerpos en la artritis reumatoide temprana. Solo se encontró una débil relación con actividad de enfermedad con la toma de una única muestra de autoanticuerpos al inicio del estudio, y no se realizaron mediciones seriadas de anti-PCC, factor reumatoide ni de actividad.

REFERENCIAS

1. Fox DA. Citrullination: a specific target for the autoimmune response in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2015;195:195:5-7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501021>.
2. Schellenkens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-281. doi: 10.1172/JCI1316.
3. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Chimenti D, Migliori P. Deiminated Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 Is a Target of Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:733-741. DOI: 10.1002/art.21629.
4. Muller S, Radic M. Citrullinated autoantigens: From diagnostic markers to pathogenetic mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:232-9. doi: 10.1007/s12016-014-8459-2.
5. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010;233:34-54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x.
6. Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2013;25:728-735. doi: 10.1016/j.coi.2013.09.018.
7. Nishimura K, Sugiyama D, Tesuji Y, Nakasawa T, Kawano S, Saigo K et al. Meta-Analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrulline peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:11:797-808. DOI: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.
8. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M et al. Systematic review. Accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152:456-464. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010.
9. Vanichapant M, Phuekfon P, Suwannalai V, Verasertniyom V, Nantiruj K, Janwitayanuj S. Are anti-citrulline autoantibodies better serum markers for rheumatoid arthritis than rheumatoid factor in Thai population? *Rheumatol Int* 2010;30:755-759. doi: 10.1007/s00296-009-1058-5.
10. Sakkas L, Valopoulos G, Bogdanos DP. Citrullinated proteins are arthritogenic autoantigens in rheumatoid arthritis. *Am J Arthritis Res* 2017;1:1-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012.
11. Santos Porto LS, Tavares Junior WC, da Silva Costa DA, Duarte Lanna CC, Kakehasi AM. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis; a magnetic resonance imaging study. *Rev Bras Rheumatol* 2017;57:15-22. Doi: 10.1016/j.rbre.2015.07.018.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits JU, Felson DT et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-2581. doi: 10.1002/art.27584.
13. Tanaka R, Takemura M, Sato M, Yamada Y, Nakagawa T, Horibe T et al. Comparison of chemiluminescence enzyme immunoassay (CLIA) with ELISA for the determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 2010;411:22-5. doi: 10.1016/j.cca.2009.09.032.
14. Egerer K, Feist E, Burmester GR. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis. *Desch Arztebl* 2009;106:159-163. doi: 10.3238/arztebl.2009.0159.
15. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4. Likelihood ratios. *BMJ* 2004;329:168-9. DOI: 10.1136/bmj.329.7458.168.
16. Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: a powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decision making. *Ann Emerg Med* 1999;33:575-580. DOI: 10.1016/S0196-0644(99)70346-X.
17. Landmann T, Kehl G, Bergner R. The continuous measurement of anti-CCP antibodies does not help to evaluate the disease activity in anti-CCP antibody-positive patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;12:1449-53. doi: 10.1007/s10067-010-1557-5.
18. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1744-1749. 8. DOI: 10.1136/ard.2004.033571.
19. Serdaroglu M, Cakirbay H, Deger O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:965-970. doi: 10.1007/s00296-008-0570-3.
20. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2503-2511. DOI: 10.1002/art.22817.
21. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ, Dijkmans BAC et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R12. DOI: 10.1186/ar2362.



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax®
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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



En dolor agudo de moderado a intenso



Stadium-T



Tramadol 75 mg Dexketoprofeno 25 mg

¡ Analgesia multimodal a dosis fijas en UNA tableta! ¹



EFICAZ y SOSTENIDA acción analgésica

**RÁPIDO inicio de acción ²
analgésica y antiinflamatoria**

**Duración sostenida ³
del efecto analgésico**



T Eficaz acción analgésica ³

T Alivio del dolor de forma rápida y sostenida ²

T Sin incremento en las reacciones adversas ⁴

T Buen perfil de tolerabilidad

77% ⁴

**Evaluación Global de Tolerabilidad
DE BUENA / EXCELENTE**



Favor de consultar la
Información para prescribir



sanfer

Referencias. 1. R. A. Moore, H. J. McQuay, J. Tomaszewski, G. Raba, D. Tutunaru, N. Lietuviute, J. Galad, L. Hagymasy, D. Melka, J. Kotarski, T. Rechberger, B. Fúlesdi, A. Nizzardo, C. Guerrero-Bayón, S. Cuadripáni, B. Piza-Vallespir and M. Bertolotti. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. BMC Anesthesiology 2016, 16: 9: 1-14. 2. Casme Gay-Escoda, Magdi Hanna, Antonio Montero, Thomas Dietrich, Stefano Milleri, Ewa Giergiel, Ióth Bagi Zoltán, Giustino Varassi. Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). BMJ Open 2019; 9: 1-15. 3. R. Andrew Moore, C. Gay-Escoda, R. Figueiredo, Z. Ióth-Bagi, T. Dietrich, S. Milleri, D. Torres-Lagares, C. M. Hill, A. Garcia-Garcia, P. Coulthard, A. Wojtowicz, D. Matenko, M. Penarocha-Diago, S. Cuadripáni, B. Piza-Vallespir, C. Guerrero-Bayón, M. Bertolotti, M. P. Contini, S. Scartoni, A. Nizzardo, A. Capati and C. A. Maggi. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. The Journal of Headache and Pain, 2015, 16: 60: 1-12. 4. H. J. McQuay, R. A. Moore, A. Berta, O. Gaintshinov, B. Fúlesdi, N. Proravackas, S. Petronis, M. Mitkovic, L. Bucsi, L. Sampson, V. Zegunis, M. L. Ankin, M. Bertolotti, B. Piza-Vallespir, S. Cuadripáni, M. P. Contini and A. Nizzardo. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. British Journal of Anaesthesia, 2016, 116 (2): 269-76.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Aviso de Publicidad No.: 193300202C1832

Aviso de Publicidad No.: 193300202C1831



Ansiedad y riesgo cardiovascular

Anxiety and cardiovascular risk.

María Luisa Cruz-González,¹ Sonia María López-Correa,² Jaime Carranza-Madrigal²

Resumen

OBJETIVO: Determinar la relación entre ansiedad, sus grados y el riesgo cardiovascular en pacientes de una clínica metabólica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, analítico, prospectivo, transversal, efectuado de enero a diciembre de 2017 en pacientes de una clínica metabólica, a quienes se les aplicó la Escala de Ansiedad Clínica. Se caracterizaron los factores de riesgo cardiometabólico y se realizó el cálculo del riesgo cardiovascular con las tablas de la SEH y la SEC versión 2018.

RESULTADOS: Se incluyeron 183 pacientes, de los que 79% mostró algún grado de ansiedad. Se encontró resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y disfunción endotelial con más frecuencia en sujetos con ansiedad. No hubo relación directa entre el grado de ansiedad y el riesgo cardiovascular, pero sí entre el puntaje de la escala de ansiedad y la respuesta simpática al ortostatismo. Tampoco se encontró mayor probabilidad de alteraciones cardiometabólicas concomitantes con ansiedad.

CONCLUSIONES: No se observó una relación directa entre ansiedad y riesgo cardiovascular, pero sí mayor frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en los sujetos ansiosos.

PALABRAS CLAVE: Ansiedad; riesgo cardiovascular; factores de riesgo.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the relationship between anxiety, grades and cardiovascular risk in patients of a cardiometabolic clinic.

MATERIAL AND METHOD: An observational, analytical, prospective, cross-sectional study done from January to December 2017 in patients of a cardiometabolic clinic. The Clinical Anxiety Scale was applied, the cardiometabolic risk factors were characterized and the CVR calculation was applied with the score of the SEH and the SEC version 2018.

RESULTS: There were included 183 patients, of which 79% presented a degree of anxiety; insulin resistance, hypertriglyceridemia, hypertension and endothelial dysfunction were more frequent in subjects with anxiety. There was no direct relationship between the degree of anxiety and cardiovascular risk, but it was between the score of the scale of anxiety and the sympathetic response to orthostatism. Neither was there a greater probability of cardiometabolic alterations in the presence of anxiety.

CONCLUSIONS: No direct relationship was found between anxiety and cardiovascular risk, but there was a greater frequency of cardiometabolic alterations in the anxious subjects.

KEYWORDS: Anxiety; Cardiovascular Risk; Risk factors.

¹ Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

² Escuela de Enfermería y Salud Pública. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 18 de diciembre 2018

Aceptado: 5 de marzo 2019

Correspondencia

Jaime Carranza Madrigal
jcmavocat@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Cruz-González ML, López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. Ansiedad y riesgo cardiovascular. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):877-884. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2815>

ANTECEDENTES

La ansiedad es la activación del sistema nervioso consecuente con estímulos externos o como resultado de un trastorno endógeno de las estructuras o de la función cerebral, aunque la ansiedad se considera una respuesta ante la emergencia amenazante hacia la conciencia de dolor, pensamientos inaceptables, impulsos o deseos, cuya intención es movilizarlos y evitar el daño a sí mismo; también representa el trastorno psiquiátrico más común en la actualidad.¹ Los niveles elevados de ansiedad afectan el funcionamiento físico, interfieren con el desempeño de las actividades e incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca y de sus secuelas, por lo que puede considerarse una condición de riesgo cardiovascular. No existe un estudio que explore, en nuestro medio, la asociación entre la ansiedad y el riesgo cardiovascular de pacientes que acuden a una clínica cardiometabólica. Tampoco existe, por tanto, ningún reporte, en nuestro conocimiento, de alguna relación entre ansiedad y las características clínicas, metabólicas y vasculares de estos pacientes. Este estudio tiene por objetivo determinar la relación que existe entre ansiedad, sus grados y el riesgo cardiovascular en pacientes de una clínica cardiometabólica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, prospectivo, transversal, efectuado de enero a diciembre de 2017, en el que se incluyeron pacientes que acudieron a una clínica cardiometabólica durante un año en una muestra secuencial. Se les aplicó la Escala de Ansiedad Clínica, instrumento utilizado para evaluar de forma breve la existencia y gravedad de los síntomas de los distintos trastornos de ansiedad en el ámbito de la atención ambulatoria, tanto de especialidad como primaria. Su versión en español se encuentra validada,² además, se

les hizo el cálculo del riesgo cardiovascular a todos los pacientes mediante las tablas de las Sociedades Europeas de Cardiología y de Hipertensión (SEH), versión 2018.³ Se caracterizaron sexo, edad, peso, talla, IMC y perímetro abdominal; se realizó química clínica que incluyó glucemia en ayuno y de 2 horas posprandial, perfil de lípidos e insulina en ayuno; se determinó la resistencia a la insulina (RI) por medio del HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) y se hizo ultrasonido vascular para medir la íntima-media carotídea (I-MC); se consideró aterosclerosis carotídea una medición del espesor de la íntima-media carotídea igual o mayor de 0.8 mm. La función endotelial se midió mediante la evaluación de la vasodilatación dependiente de flujo de la arteria humeral, de acuerdo con el procedimiento señalado por las guías del Colegio Americano de Cardiólogos.⁴ Se consideró disfunción endotelial a valores menores de 10% en el diámetro de la arteria humeral en respuesta al estímulo endotelial. Se utilizó el cambio de la presión arterial diastólica del decúbito al minuto de adoptar la bipedestación como maniobra de estimulación simpática.

Se hizo análisis estadístico descriptivo de los datos con medidas de tendencia central y de dispersión. Para comparar promedios de variables continuas entre los pacientes con ansiedad y sin ansiedad se hizo prueba de t de Student pareada y no pareada. Para establecer comparaciones entre la frecuencia de ansiedad y la frecuencia de alteraciones clínicas, metabólicas y vasculares se hizo prueba χ^2 , para establecer asociaciones entre ansiedad y el nivel de riesgo cardiovascular se calculó la razón de momios de prevalencia (RMP) e intervalo de confianza de 95% (IC95). Para establecer relación entre el estímulo simpático del ortostatismo y la ansiedad se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.



RESULTADOS

Se incluyeron 183 pacientes. El **Cuadro 1** muestra las características de la población estudiada y los valores promedio de los factores de riesgo cardiometabólico medidos; predominaron las mujeres, y es evidente que se trataba de una población donde los criterios del síndrome metabólico se cumplían. El **Cuadro 2** ilustra el porcentaje de alteraciones cardiometabólicas de ella.

El **Cuadro 3** muestra los resultados de la aplicación del inventario de ansiedad, 79% de los

Cuadro 1. Características de la población estudiada

Característica	Promedio \pm desviación estándar
Hombres/mujeres	70/113
Edad (años)	53.19 \pm 14.91
Peso (kg)	74.5 \pm 16.38
Talla (m)	1.59 \pm 0.09
IMC (kg/m ²)	29.36 \pm 5.62
Cintura (cm)	96.17 \pm 11.67
Glucemia en ayuno (mg/dL)	125.17 \pm 60.85
Glucemia posprandial (mg/dL)	150.78 \pm 96.33
Insulina (mU/mL)	12.46 \pm 7.66
HOMA	3.77 \pm 3.03
Colesterol total (mg/dL)	192.62 \pm 45.76
Triglicéridos (mg/dL)	188.72 \pm 126.85
C-LDL (mg/dL)	109.87 \pm 37.17
C-HDL (mg/dL)	44.77 \pm 12.87
Presión arterial sistólica (mmHg)	130.17 \pm 75.03
Presión arterial diastólica (mmHg)	75.03 \pm 10.15
Frecuencia cardiaca (min)	76.23 \pm 12.35
Diámetro humeral preestímulo (mm)	3.72 \pm 0.69
Diámetro humeral postestímulo (mm)	4.16 \pm 0.70
Diferencia de diámetro (mm)	0.44 \pm 0.44
Diferencia de diámetro (%)	12.99 \pm 13.41
I-MC (mm)	0.63 \pm 0.22

IMC: índice de masa corporal; I-MC: íntima-media carotídea.

Cuadro 2. Frecuencia de anomalías cardiometabólicas de la población estudiada

Anormalidad	Núm. (%)
Sobrepeso	145 (79.2)
Obesidad abdominal	156 (85.2)
Disglucemia en ayuno	48 (26.2)
Intolerancia a la glucosa	20 (10.92)
Resistencia a la insulina	117 (63.9)
Hipercolesterolemia	114 (62.2)
Hipertrigliceridemia	98 (53.5)
Hipoalfalipoproteinemia	82 (44.8)
Diabetes mellitus	56 (30.6)
Hipertensión arterial	86 (46.9)
Prehipertensión	43 (23.4)
Disfunción endotelial	78 (42.6)
Aterosclerosis carotídea	55 (30.0)

Sobrepeso: IMC \geq 25; obesidad abdominal: cintura \geq 80 cm en mujeres y \geq 90 cm en hombres; disglucemia en ayuno: glucemia \geq 100 mg/dL, RI = HOMA \geq 2.5; hipercolesterolemia: CT \geq 200 mg/dL; hipertrigliceridemia: TG \geq 150 mg/dL; hipoalfalipoproteinemia: C-HDL \leq 40 mg/dL.

Cuadro 3. Resultados de la Escala de Ansiedad Clínica de la población estudiada

Característica	Núm. (%)
Sin ansiedad	39 (21)
Ansiedad leve	87 (48)
Ansiedad moderada	32 (17)
Ansiedad grave	25 (14)

pacientes mostraron algún grado de ella, la mayoría ansiedad leve.

El **Cuadro 4** muestra las características de los pacientes divididos por su estado de ansiedad, en él se aprecia que los ansiosos tenían un promedio de HOMA mayor, en tanto que los no ansiosos tenían promedios más altos de triglicéridos e IMC; sin embargo, el porcentaje de alteraciones cardiometabólicas encontradas en los pacientes con ansiedad fue mayor en cuanto a hipertrigliceridemia, hipertensión y disfunción endotelial,

Cuadro 4. Características de los pacientes con y sin ansiedad

Característica	Sin ansiedad	Con ansiedad
Edad (años)	54.38 ± 16.52	52.86 ± 14.49
Peso (kg)	74.50 ± 17.17	74.50 ± 16.23
Talla (m)	1.61 ± 0.09	1.59 ± 0.10
IMC (kg/m ²)	28.53 ± 5.36	29.58 ± 5.68
Cintura (cm)	95.64 ± 3.38	96.32 ± 11.21
Glucemia en ayuno (mg/dL)	137.78 ± 76.74	121.76 ± 55.61
Glucemia posprandial (mg/dL)	167.31 ± 116.8	146.31 ± 89.94
Insulina (mU/mL)	11.42 ± 7.4	12.75 ± 7.72
HOMA	3.57 ± 2.22	3.83 ± 3.22*
Colesterol total (mg/dL)	192.22 ± 46.35	192.73 ± 45.77
Triglicéridos (mg/dL)	206.88 ± 163.09*	183.81 ± 115.31
C-LDL (mg/dL)	103.82 ± 34.7	111.51 ± 37.75
C-HDL (mg/dL)	44.26 ± 15.43	44.91 ± 12.14
Presión arterial sistólica (mmHg)	128.77 ± 16.08	130.55 ± 20.80
Presión arterial diastólica (mmHg)	72.82 ± 10.15	75.63 ± 10.11
Frecuencia cardíaca (min)	76.02 ± 13.08	76.29 ± 12.19
Diámetro humeral preestímulo (mm)	3.72 ± 0.68	3.72 ± 0.70
Diámetro humeral postestímulo (mm)	4.17 ± 0.68	4.16 ± 0.70
Diferencia de diámetro (mm)	0.45 ± 0.37	0.44 ± 0.46
Diferencia de diámetro (%)	13.22 ± 10.78	12.92 ± 14.07
I-MC (mm)	0.65 ± 0.27*	0.62 ± 0.22

IMC: índice de masa corporal; I-MC: íntima-media carotídea.

mientras que en los no ansiosos predominó la resistencia a la insulina (**Cuadro 5**). Al calcular la razón de momios para la probabilidad de alteraciones cardiometabólicas en pacientes con ansiedad, no se encontró significación estadística para ninguna de ellas (**Cuadro 6**).

La **Figura 1** muestra cómo se encontró una asociación positiva de 61% entre los valores del inventario de ansiedad y el incremento de la presión arterial diastólica en respuesta al ortostatismo.

En el **Cuadro 7** se indica cómo el grado de riesgo cardiovascular bajo fue más común en pacientes

sin ansiedad, mientras que el muy alto se observó en los ansiosos. En cuanto al grado de ansiedad, se encontró que los sujetos con ansiedad grave eran más jóvenes y con más alteraciones lipídicas y de la función endotelial, pero con menos aterosclerosis carotídea, mientras que los pacientes con ansiedad leve eran mayores de edad y tenían más obesidad abdominal, alteraciones de la glucosa, resistencia a la insulina y aterosclerosis (**Cuadros 8 y 9**).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que 79% de los pacientes atendidos en nuestra clínica cardio-

Cuadro 5. Frecuencia de anomalías metabólicas de la población estudiada ansiosa y no ansiosa

Anormalidad	Sin ansiedad Núm. (%)	Con ansiedad Núm. (%)
Sobrepeso	29 (74.3)	116 (81)
Obesidad abdominal	28 (72)	128 (89)
Disglucemia en ayuno	10 (26)	38 (26.3)
Intolerancia a la glucosa	5 (12.8)	15 (10.4)
Resistencia a la insulina	26 (67)*	91 (63.19)
Hipercolesterolemia	16 (41)	59 (41)
Hipertrigliceridemia	17 (43.5)	81 (56.25)*
Hipoalfalipoproteinemia	20 (51)	62 (43)
Diabetes mellitus	19 (48.7)	37 (26)
Hipertensión arterial	19 (48.7)	77 (53.4)*
Prehipertensión	7 (18)	36 (25)
Disfunción endotelial	16 (41)	62 (43)*
Aterosclerosis carotídea	14 (36)	41 (28.4)

metabólica tenían ansiedad, una prevalencia elevada e inesperada en comparación con la de 14.3% publicada en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP).¹ Se apreció

que el sexo femenino experimentó en mayor proporción este trastorno que el sexo masculino, 67% en comparación con 33% de los hombres, lo que concuerda con la ENEP, que señaló que las mujeres tienen el doble de probabilidad de padecer este trastorno.^{1,5,6}

Aunque no se encontró relación directa entre ansiedad y riesgo cardiovascular ni en cuanto a su frecuencia ni en su gravedad, sí se observó que el riesgo bajo tiende a verse más en sujetos sin ansiedad, mientras que en los pacientes ansiosos el porcentaje de riesgo muy alto es mayor. En esto puede influir la duración del estado ansioso; sin embargo, ninguno de nuestros pacientes estaba consciente de tener este padecimiento hasta el momento de aplicarle el inventario, además de que los instrumentos para detectar ansiedad omiten la duración del proceso y se enfocan en detectar si el paciente tiene el rasgo de personalidad ansiosa o bien tiene un cuadro actual (habitualmente de una semana) de ansiedad.

Cuadro 6. Probabilidad de alteraciones cardiometabólicas en pacientes con ansiedad. Razón de momios de prevalencia (RMP) con el intervalo de confianza de 95% (IC95)

Alteración	RMP	IC95
Sexo femenino	0.4130038	-1.5469962-2.0130038
Resistencia a la insulina	0.0662645	-1.8937355-1.6662645
Hipertensión arterial sistólica	0.032411	-1.9218605-1.6381395
Prehipertensión	0.212364	-1.747636-1.812364
Disglucemia en ayuno	0.2590655	-1.7009345-1.8590655
Intolerancia a la glucosa	0.1638568	-1.796143-1.7638568
Diabetes mellitus	0.4389057	-1.5210943-2.0389057
Sobrepeso	0.154902	-1.805098-1.754902
Obesidad abdominal	0.4973246	-1.4626754-2.0973246
Disfunción endotelial	0.027436	-1.9238143-1.6361857
Aterosclerosis	0.1482414	-1.811586-1.7482414
Hipercolesterolemia	0.003823	-1.96-1.6009591
Hiper-LDL	0.2363047	-1.72-1.8363047
Hipertrigliceridemia	0.2211182	-1.7388818-1.8211182
Hipoalfalipoproteinemia	0.0991458	-1.8608542-1.6991458

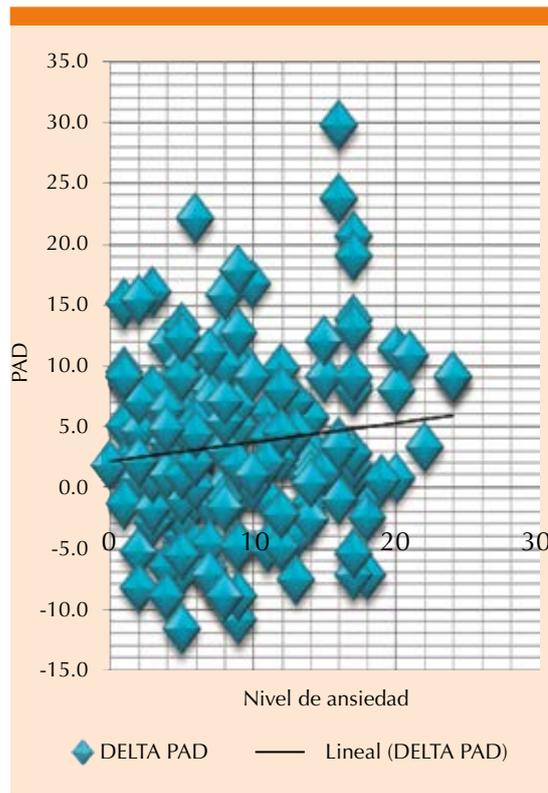


Figura 1. Correlación entre grado de ansiedad y cambio en la presión arterial diastólica (PAD) ante el ortostatismo. $r = 0.61$.

Se encontraron, sin embargo, algunas alteraciones metabólicas relacionadas con la ansiedad: sobrepeso, obesidad abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia, disfunción endotelial en los sujetos más jóvenes y aterosclerosis carotídea en los mayores, lo que sugiere un reflejo de la historia natural del daño ateroscleroso.

Fridman y Rosenman reportan en sus estudios que los pacientes con trastornos de ansiedad tienden a tener concentraciones elevadas de triglicéridos y de colesterol, una respuesta hiperinsulinémica a una sobrecarga de glucosa y alta secreción diurna de noradrenalina, lo que concuerda con nuestros hallazgos.^{7,8}

Al comparar los diferentes grados de este trastorno, se observa que la ansiedad aparece en sujetos más jóvenes, lo que nos hace suponer que en personas mayores predomina el trastorno de depresión.

La ansiedad se relacionó con el cambio de la presión arterial diastólica en respuesta al ortostatismo, un reflejo simpático conocido, lo que indica una probable relación fisiopatogénica entre la afección mental y las respuestas cardiovasculares del sistema nervioso autónomo. Los pacientes con trastornos de ansiedad muestran reducción de fase de variabilidad cardiaca y alteración en el tono cardiaco, lo que aumenta la estimulación simpática, hipertensión arterial, alteración en el control vagal, arritmias ventriculares y muerte súbita.^{9,10} Además, se ha comprobado que el estrés, una de las manifestaciones de la ansiedad, se relaciona con la liberación de glucocorticoides, adrenalina, noradrenalina y neuropéptido Y, que favorecen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia y mayor respuesta ante la estimulación simpática.¹¹

Si bien la elevada prevalencia de ansiedad encontrada puede estar relacionada con la mayor proporción de mujeres incluidas en la muestra, también esto pudiera explicar la falta

Cuadro 7. Proporción de riesgo cardiovascular en pacientes con o sin ansiedad

	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Sin ansiedad	10%	28%	59%	3%
Con ansiedad	86%	36%	50%	8%

Cuadro 8. Factores de riesgo cardiovascular en promedio según el grado de ansiedad

Característica	Ansiedad leve (n = 87)	Ansiedad moderada (n = 32)	Ansiedad grave (n = 25)
Edad (años)	55.67 ± 13.76	52.81 ± 13.15**	43.16 ± 14.92*°
Peso (kg)	74.97 ± 15.70	70.71 ± 15.13	77.70 ± 18.95
Talla (m)	1.59 ± .10	1.56 ± .08	1.60 ± .08
IMC (kg/m ²)	29.57 ± 5.56	29.16 ± 5.64**	30.15 ± 6.32
Cintura (cm)	97.41 ± 11.01*	93.70 ± 9.49	95.86 ± 13.61
Glucemia en ayuno (mg/dL)	117.17 ± 45.84	136.46 ± 73.27	118.9 ± 59.9
Glucemia posprandial(mg/dL)	134.36 ± 73.56*	172.54 ± 115.28	154.30 ± 100.68
Insulina (mU/mL)	12.24 ± 5.88*	13.56 ± 11.10	13.46 ± 8.38
HOMA	3.54 ± 2.12	4.88 ± 5.57	3.49 ± 1.92
Colesterol total (mg/dL)	184.55 ± 38.69	198.01 ± 58.85	214.43 ± 43.28*°
Triglicéridos (mg/dL)	157.17 ± 75.52	218.07 ± 155.61**	232.63 ± 144.51*°
C-LDL (mg/dL)	107.25 ± 33.88	109.55 ± 46.54	128.88 ± 34.58*°
C-HDL (mg/dL)	45.78 ± 12.98	46.70 ± 12.14	39.5 ± 6.91*°
Presión arterial sistólica (mmHg)	132.13 ± 20.27	128.49 ± 22.53	127.68 ± 20.62
Presión arterial diastólica (mmHg)	76.16 ± 10.46	74.91 ± 10.18	74.72 ± 8.96
Frecuencia cardiaca (min)	75.83 ± 11.34	75.53 ± 13.09	78.87 ± 13.99
Diámetro humeral preestímulo (mm)	3.79 ± .69	3.59 ± .66	3.64 ± .75
Diámetro humeral postestímulo (mm)	4.25 ± .68	4.07 ± .68	3.93 ± .77
Diferencia de diámetro en mm	0.46 ± 0.43	0.48 ± 0.36	0.29 ± 0.62
Diferencia de diámetro en %	13.21 ± 12.15	14.17 ± 10.03	10.34 ± 22.59*°
I-MC (mm)	0.65 ± .20	0.62 ± .21**	0.52 ± 0.28*°

*, **, *° = p < 0.05. * Comparación ansiedad leve vs ansiedad moderada; ** comparación ansiedad moderada vs ansiedad grave; *° comparación ansiedad grave vs ansiedad leve
IMC: índice de masa corporal; I-MC: íntima-media carotídea.

de asociación directa entre la ansiedad y el riesgo cardiovascular, porque recientemente se demostró¹² que éste aumenta solo en hombres que experimentan estrés laboral, mientras que las mujeres no parecen ser influenciadas en cuanto a desenlaces cardiovasculares.

CONCLUSIONES

Los pacientes atendidos en una clínica cardiometabólica tienen elevada tasa de prevalencia

de ansiedad de 79%, con predominio del sexo femenino y mayor gravedad a menor edad. Aunque no se encontró relación directa entre grado de ansiedad y riesgo cardiovascular, sí se apreciaron algunas alteraciones cardiometabólicas más frecuentes en los sujetos ansiosos; además, el grado de ansiedad correlacionó con la respuesta de la presión arterial diastólica al ortostatismo, lo que sugiere su asociación con aumento del tono simpático central.

Cuadro 9. Porcentaje de alteraciones metabólicas y vasculares según el grado de ansiedad

Anormalidad	Ansiedad leve Núm. (%)	Ansiedad moderada Núm. (%)	Ansiedad grave Núm. (%)
Sobrepeso	70 (80.4)	27 (84.3)**	19 (76)
Obesidad abdominal	81 (93.1)*	28 (87.5)	19 (76)
Disglucemia en ayuno	28 (32.1)	6 (18.7)	4 (16)
Resistencia a la insulina	56 (64.3)*	20 (62.5)	15 (60)
Hipercolesterolemia	31 (35.6)	12 (37.5)	16 (64)*°
Hipertrigliceridemia	43 (49.4)	19 (59.3)**	19 (76)*°
Hipoalfalipoproteinemia	36 (41.3)	14 (43.7)	15 (60)*°
Diabetes mellitus	19 (21.8)	11 (34.3)	7 (28)
Hipertensión arterial	42 (48.2)*	15 (46.8)	10 (40)
Prehipertensión	23 (26.4)	4 (12.5)	9 (36)
Disfunción endotelial	36 (41.3)	10 (31.2)	16 (64)*°
Aterosclerosis carotídea	29 (33.3)	10 (31.2)	2 (8)*°

*, **, *° = $p < 0.05$. * Comparación ansiedad leve vs ansiedad moderada; ** comparación ansiedad moderada vs ansiedad grave; *° comparación ansiedad grave vs ansiedad leve.

REFERENCIAS

1. Medina-Mora ME, Lara C. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiatría en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
2. Bulbena A, Bobes J, Luque A, Dal-Re R, Ballesteros J, Ibarra N y el grupo de validación en Español de escalas psicométricas. Validación de las versiones en español de la Clinical Anxiety Scale y del Physician Questionnaire para la evaluación de los trastornos de ansiedad. *Med Clin (Barc)* 2003;121(10):367-374.
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* (2018) 00, 1-98. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
5. Maser JD (Ed.). *Anxiety and Anxiety Disorders*. Hillsdale, NY: Lawrence Erlbaum Associates; 1985.
6. Walker JL. The anxious patient. *J Fam Pract* 1981;12:733-738.
7. Depression and Anxiety as predictors of 2-year cardiac Events in patients with stable coronary Artery Disease *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1):62-71. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.4.
8. Brand RJ, Rosenman RH, Sholtz RI, Friedman M. Multivariate prediction of coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study Compared to the findings of the Framingham Study. *Circulation* 1976Feb;53(2):348-55. DOI: 10.1161/01.cir.53.2.348.
9. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and Anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):62-71. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.4.
10. Dodt C, Breckling U, Derad I, et al. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997;30:71-76. DOI: 10.1161/01.hyp.30.1.71.
11. Rabasa C, Dickson SL. Impact of stress on metabolism and energy balance. *Curr Opin Behav Sci* 2016;9:71-77. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.01.011.
12. Kivimäki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:705-13. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30140-2.



No. de Reg. 180M2006 SSA IV

**Cuando el Dolor
y la Contractura Muscular
impiden CONTINUAR...**





Nivel de juicio moral en alumnos de la carrera de medicina de una universidad pública

Level of moral judgment in students of the medical career of a public university.

Javier Pedraza-Chávez,¹ Jorge Pérez-Ramírez²

Resumen

ANTECEDENTES: En la educación deben fomentarse cada vez más las competencias morales, sociales y emocionales junto con el conocimiento técnico. El desarrollo moral de los estudiantes de medicina debe considerarse un asunto de alta prioridad para los educadores. Lind desarrolló el *Moral Judgment Test* (MJT), que a través del Índice C mide la capacidad de una persona de juzgar los argumentos de otros.

OBJETIVO: Comparar la diferencia en el estadio de juicio moral que muestran los alumnos de nuevo ingreso respecto a los del quinto periodo de la carrera de medicina y su relación con las variables de género, edad y escolaridad de los padres.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio comparativo, observacional, transversal y prospectivo que analizó el estadio de juicio moral medido a través del MJT del 1 de junio de 2018 al 31 de mayo de 2019.

RESULTADOS: El Índice C en los alumnos de nuevo ingreso fue de 17.4% en promedio, y de 15.2% en los del quinto periodo, sin diferencias. El Índice C en los alumnos de nuevo ingreso fue más bajo en el grupo de 17 años de edad, sin diferencia intergrupos. En el quinto periodo, el Índice C más bajo se encontró a los 21 años sin diferencia intergrupos.

CONCLUSIÓN: El Índice C no mostró diferencia significativa en relación con la escolaridad del padre ni de la madre.

PALABRAS CLAVE: Desarrollo moral; estudiantes de medicina; juicio moral.

Abstract

BACKGROUND: In the education system, we must promote the moral, social and emotional competences along with the technical knowledge. The moral development in medicine students must be considered a high priority topic for the educators. Lind developed the *Moral Judgment Test* (MJT), in which through Index C measures the capacity of a person to judge other people arguments.

OBJECTIVE: To compare the difference of stage of the moral judgment shown by the new students *versus* the fifth period medical students, along with their relationship with other variables, such as gender, age and parents schooling.

MATERIAL AND METHOD: A comparative, observational, transversal and prospective study was done analyzing the moral judgment stage through the MJT from June 1st, 2018 to May 31, 2019.

RESULTS: The Index C in the new students was on average 17.4%, and on the fifth period students 15.2%, with no difference. The Index C on the new students was lower on the 17 years old, without intergroup difference. On the fifth period students, the lowest Index C was found on the 21 years old, without intergroup difference.

CONCLUSION: The Index C didn't show a significant difference in relation with the parents schooling.

KEYWORDS: Moral development; Medicine students; Moral judgment.

¹ Médico cirujano, especialista en Medicina Interna. Miembro del *American College of Physicians*. Maestría en Docencia. Maestría en Ciencias con especialidad en Administración de Hospitales y Servicios de Salud. Profesor horario libre.

² Médico cirujano. Maestría en Docencia. Maestría en Ciencias con especialidad en Administración de Hospitales y Servicios de Salud. Profesor de tiempo completo.

Facultad de Medicina de Tampico Dr. Alberto Romo Caballero, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tamaulipas, México.

Recibido: 30 de julio 2019

Aceptado: 6 de agosto 2019

Correspondencia

Javier Pedraza Chávez
tareasfarma@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pedraza-Chávez J, Pérez-Ramírez J. Nivel de juicio moral en alumnos de la carrera de medicina de una universidad pública. *Med Int Méx.* 2019 noviembre-diciembre;35(6):885-895.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.3416>

ANTECEDENTES

En una cultura y en una sociedad, sus valores son las creencias o convicciones básicas que la articulan, constituyendo la forma de ser de esa cultura o sociedad; no son imaginaciones que flotan como un deber abstracto, como bien ha dicho Habermas, sino que impregnan la identidad de los grupos y de las personas.¹ Las quejas sobre una aparente pérdida de valores y los frecuentes llamados a observar los nuevos o los viejos valores ignoran el problema real de nuestro tiempo. No vivimos en un tiempo de “decadencia de los valores”. En la actualidad se “moraliza” más y con mayor insistencia que en casi todas las demás épocas.² Los valores están presentes en todas las dimensiones de los seres humanos. En un individuo se manifiestan en sus convicciones; en una familia, en su estilo de vida; en las empresas, en su cultura organizacional; en un país, en los principios que le dan identidad. Se nos manifiestan como dilemas. Cada día enfrentamos dilemas de juicio de valor. Toda decisión supone enfrentar la necesidad de seleccionar qué valor es más importante en determinado momento. Los valores no son solamente un contenido, sino un proceso de realización y búsqueda cotidiana. Enseñar valores es aprender a decidir con sabiduría.³

El interés por el comportamiento ético y el desarrollo moral de las personas se manifiesta de manera creciente en diversos ámbitos de la esfera social.⁴ El público ahora quiere que las escuelas presten atención a la educación moral y de valores, haciendo hincapié en el desarrollo moral. Los padres quieren ahora compartir con las escuelas la responsabilidad de la conducta moral de sus hijos.⁵ La enseñanza de la tolerancia y del respeto al otro, condición necesaria de la democracia, debe considerarse una empresa general y permanente. Los valores en general y la tolerancia en particular no pueden ser objeto de una enseñanza en el sentido estricto de la

palabra: querer imponer valores previamente definidos, poco interiorizados, equivale en definitiva a negarlos, pues solo tienen sentido si el individuo los escoge libremente.⁶ La intención declarada y la misión de los padres de familia, jardines infantiles, escuelas e instituciones de educación superior es fomentar cada vez más las competencias morales, sociales y emocionales junto con el conocimiento técnico. Pretenden preparar de manera general para la vida en sociedad y no solo para el dominio de determinada tecnología.²

Cualquier discusión sobre el papel de la escuela en los valores y la educación moral debe comenzar por el supuesto de que la educación debe tener lugar en un contexto social y político llamado democracia.⁵ Entre las tareas que las instituciones de educación superior están obligadas a llevar a cabo destaca la de colaborar mediante la educación que imparten, a formar ciudadanos educados en los valores democráticos, que ejerzan con responsabilidad sus derechos y cumplan con sus obligaciones solidarias y ciudadanas.

En algunas sociedades se considera la educación moral como un tema transversal que no pertenece de modo exclusivo a una única área del currículo, sino que está presente de manera global en los objetivos y contenidos de todas ellas.¹ La cuestión fundamental que queda en el punto de partida para cualquier consideración de la moralidad es: ¿Cuál es el significado de la moralidad? En general se acepta que la moralidad implica una capacidad para distinguir lo correcto de lo incorrecto, actuar sobre estas distinciones y experimentar orgullo en conducta virtuosa, y culpa y vergüenza por actos que violan las normas de uno.⁷ La formación en valores éticos para la educación superior en sociedades plurales debe orientarse a la creación de una ciudadanía interesada en profundizar los estilos de vida basados en valores democráticos y en construir una sociedad más equitativa.⁸ De di-



versos modos, en los discursos institucionales y curriculares se ha hecho hincapié en los aspectos llamados formativos o humanos de la profesionalización, de forma tal que se ha revitalizado la convicción filosófica de que la acción educativa es inherentemente de naturaleza moral.⁹

Situaciones de ambigüedad moral ocurren en la práctica de muchos profesionales (por ejemplo, médicos, psicólogos, abogados, trabajadores sociales).¹⁰ El sentido humano y de solidaridad hacia otras personas forma parte de los requisitos que un aspirante a cierta carrera debe cumplir. En especial, las profesiones que tienen como objeto principal ayudar a los demás requieren a personas con los más altos valores éticos y humanos. Entre estas carreras se encuentran la psicología, veterinaria y de manera muy especial la medicina.¹¹ Si lo anterior se presenta en la educación superior en general, en las escuelas de medicina la importancia de estos temas se multiplica. La formación de pregrado de medicina busca capacitar a los estudiantes para enfrentar los complejos escenarios de la medicina actual.¹² La vida humana y las profesiones médicas consisten en muchos dilemas morales. La moralidad es un complejo de valores y normas que influyen en el comportamiento humano. Frecuentemente los dilemas éticos se refieren a momentos críticos, como la muerte y el nacimiento.¹³ La medicina está masivamente suscrita y se continúa presionando a las escuelas de medicina para seleccionar a los mejores candidatos de un grupo de solicitantes en constante crecimiento. Con éxito documentado en el uso de evaluaciones de habilidades cognitivas, tales como criterios académicos y pruebas de aptitud, el enfoque se ha desplazado a la selección basada en personal con características deseables. Los estudiantes de la escuela de medicina identificaron la responsabilidad ética de uno mismo y la de los demás, seguida de las habilidades sociales como las más importantes entre 9 competencias personales para el éxito.¹⁴

La práctica de la medicina implica un esfuerzo moral, y el desarrollo moral de los estudiantes de medicina debe ser considerado un asunto de alta prioridad para los educadores. Los médicos toman posiciones de autoridad muy temprano en sus carreras como resultado de su conocimiento y experiencia.¹⁵ El poder de la medicina se ha expandido en forma tal, que las decisiones que toman los médicos tienen un efecto como nunca antes lo habían tenido en la vida de las personas. El trabajo del médico se ajusta a la evolución de la sociedad y la sociedad misma demanda, cada vez más, una ética sustentada en el principio que expresa el derecho inalienable de los individuos a la libertad;¹⁶ sin embargo, dado el imperativo moral que acompaña el trabajo de los médicos, es sorprendente la escasez de investigaciones sobre el juicio moral en estudiantes de medicina.¹⁷

Ante un conflicto en los principios morales, se tiene que diferenciar e integrar los valores a fin de solucionar el dilema. El proceso de encontrar una respuesta depende mucho de las competencias morales, en particular la habilidad para: reconocer los sentimientos propios del conflicto moral, llevar esos sentimientos a un razonamiento reflexivo y llevarlos a un debate ético con amigos, expertos y autoridades en el tema.^{18,19} El desarrollo de la competencia del juicio moral y la empatía en un individuo es importante para el desarrollo y democratización de las sociedades.²⁰ El juicio moral implica capacidad cognitiva para definir situaciones en términos de derechos y deberes; es la capacidad de evaluar las situaciones y las cuestiones morales como correctas o incorrectas manteniéndose en vista el conocimiento de las normas morales.²¹

Fue Piaget el primero en estudiar el desarrollo del sentido ético científicamente, estudió las ideas y actitudes de los niños hacia las reglas que rigen el comportamiento.²² Plantea que todo niño nace dotado de ciertas estrategias para interactuar con el ambiente, siendo éste

el punto de partida para el desarrollo del pensamiento. A medida que pasa el tiempo, estas estrategias, inicialmente primitivas y básicas, se sujetan al control del niño, y el ritmo en que pasa de una secuencia a otra depende del ambiente en el que crece.²³ Lawrence Kohlberg y colaboradores iniciaron en 1955 un estudio longitudinal y transcultural realizado con un grupo de jóvenes entrevistados en forma periódica cada tres años, se hacían preguntas secuenciales sobre determinados dilemas éticos en ellos que refinó y validó su sistema para medir el razonamiento acerca de dilemas morales,²² dando origen a uno de los enfoques teóricos con mayor influencia en el estudio de la adquisición de la moralidad, llamada teoría cognitivo-evolutiva del juicio moral, ha sido llamada también teoría del desarrollo moral y teoría de moralización del desarrollo cognitivo.^{4,24-26}

La visión del desarrollo del juicio moral construida por Kohlberg se expresa en una estructura teórica organizada en tres niveles: preconventional, convencional y posconventional. Hay dos criterios que se usan para establecer dichos niveles, el primero se refiere a si el sujeto es capaz de tomar en cuenta a otras personas al momento de actuar, o bien, que solamente sea capaz de considerar su propio interés. El segundo criterio es la clase de justificación que se da para la actuación.^{1,2,24,27,28}

Kohlberg introdujo el término de competencia o capacidad de juicio moral y lo definió como: la capacidad de un individuo de tomar decisiones y hacer juicios que sean morales, o sea sobre la base de sus principios internos y de actuar de acuerdo con estos juicios. Para Kohlberg, la relación de un individuo con otros se forma de acuerdo con su nivel de juicio moral.²⁰

Según la propuesta de Kohlberg, una persona en el nivel preconventional es alguien para quien las reglas y expectativas sociales son algo externo

a sí mismo, así como la construcción del nivel posconventional o de autonomía implica una participación decisiva de las instancias educativas en torno a una cultura moral y un crecimiento moral del individuo.^{2,4,24,29,30}

Cada uno de los tres niveles está compuesto por dos estadios. Los niveles y sus estadios representan estructuras de juicio y perspectivas sociomorales diferenciadas que tienen como condición necesaria, pero no suficiente, el desarrollo cognitivo.^{2,4,24,29,31-35}

Para Kohlberg, los estadios son secuenciales, se pasa de un estadio inferior a otro superior, nadie "salta" estadios y nunca se observó que algún niño retrocediera en estadios. Personas de un estadio determinado pueden comprender la conducta de otras personas que estén en estadios contiguos (inmediatamente superior o inferior), pero no a alguien alejado en dos o más estadios.²²

La moralidad puede ser medida y hay muchas pruebas disponibles para hacerlo. Esto relacionado con la competencia moral o las actitudes morales. Las actitudes morales reflejan la evaluación subjetiva y emocional de problemas morales.³⁶ Se han desarrollado, por un lado, la entrevista clínica, y por otro, el cuestionario estandarizado que ha permitido la validación empírica de los principios del modelo. Ambas líneas comparten en mayor o menor medida dos aspectos importantes: en primer lugar el deseo de comprender y conocer las estrategias más adecuadas para favorecer el desarrollo moral y, en segundo lugar, el afán por otorgar una puntuación, por clasificar a los sujetos en función de su forma de aplicar distintos principios morales a situaciones sociomorales.³⁷

Una de las formas usadas con más frecuencia para medir el desarrollo de las competencias morales es mediante cuestionarios estandariza-



dos que incluyen las preferencias de las personas por una moral orientada hacia los principios, está la propuesta del propio Lawrence Kohlberg que diseñó la Entrevista de Juicio Moral (*Moral Judgment Interview*), que mide competencias en juicios morales y actitudes morales. La prueba de Kohlberg fue modificada por Gibbs con la Medición de Reflexiones Sociomorales (*Sociomoral Reflection Measure*) que explora principalmente actitudes morales y parcialmente competencia en juicios morales. La propuesta de James Rest, a través de la Prueba de Definición de Criterios (*Defining Issues Test*, DIT), es cuestionada por medir únicamente actitudes morales. Georg Lind de la Universidad de Constanza, en Alemania, desarrolló el *Moral Judgment Test* (MJT) que mide principalmente la competencia en juicio moral y las actitudes morales.^{2,4,31,33-38}

De forma consistente con el planteamiento de Kohlberg, Lind desarrolló el Cuestionario del Juicio Moral CJM cimentado en la competencia o en la tarea moral. Este cuestionario, desarrollado por Lind, denominado originalmente *Der Moralischer Urteil Test* MUT, en inglés MJT, incorpora los seis diferentes estadios morales de Kohlberg que se agrupan dentro de tres grandes niveles morales de reciprocidad y de equilibrio.³⁹ Con éste trata de conseguir una forma de expresión tangible para la capacidad de juicio y de discurso moral, considerando que la tendencia universal a defenderse de someter las opiniones propias a una revisión según criterios morales, en éste se hace juzgando según los principios morales las opiniones y formas de comportamiento de otras personas.^{2,29,36,37,40,41}

El MJT asume la definición de Kohlberg de la capacidad de juicio moral como la capacidad de tomar decisiones y hacer juicios que sean morales (es decir, basados en principios internos) y de actuar de acuerdo con estos juicios.^{2,30,37,40,41} Antes de juzgar lo aceptables que son los argumentos que presenta el MJT, al sujeto se le pide

juzgar lo buena o mala que fue la decisión del protagonista de la historia en una escala de muy bien a muy mal (¿el comportamiento fue correcto o incorrecto?). Este juicio no interviene en la calificación de la capacidad de juicio moral del individuo, pero sí es parte del esfuerzo para que su medida sea menos ambigua y más válida.^{30,37}

Después se les presentan 12 argumentos para cada dilema, seis que representan diversos niveles de raciocinio moral, esto es las diferentes etapas de la escala de Kohlberg a favor y seis en contra del comportamiento cuestionado. De esta forma, para cada dilema el entrevistado tiene que juzgar 12 argumentos. Ellos deben valorar esos argumentos según su aceptabilidad para lo cual se les presenta una escala numérica de -4 totalmente inaceptable a +4 totalmente de acuerdo. Qué tan buena o mala sea la decisión depende de los argumentos y razones que la respaldan. A los sujetos se les pide juzgar si los argumentos son aceptables.^{24,30,36,37,40,41} Lind desarrolló esta medida para evaluar aspectos cognitivos y emocionales del razonamiento moral a través de la exposición a dilemas morales. Seguido de respuestas afirmativas o afirmaciones desalentadoras asociadas con diferentes grados de desarrollo del razonamiento moral.⁴²

El Índice C (C por competencia) mide la capacidad o habilidad de una persona de juzgar los argumentos de otros en relación con los estándares morales que han aceptado como válidos para ellos, o para usar la terminología de Piaget, el grado en el que los principios morales se vuelven conocimiento necesario para quien contesta. Mide el grado en el que el individuo deja que su comportamiento de juicio sea determinado por consideraciones o principios morales más que por otras fuerzas psicológicas como la tendencia humana a hacer que los argumentos apoyen la opinión o decisión de uno. El valor del Índice C va de 1 a 100. Su valor más alto se alcanza cuando la persona durante la valoración se

orienta exclusivamente por la calidad moral de los argumentos o del comportamiento mostrado. El valor del Índice C a veces se califica como bajo (1-9), medio (10-29), alto (30-49) y muy alto (sobre 50), que son muy escasos.^{2,30,35-37,41}

El desarrollo intelectual o cognitivo es una condición necesaria para el desarrollo del juicio moral. Es este desarrollo lo que les permite realizar los razonamientos y juicios propios cuyo nivel va a depender de éste.

- ¿Es entonces, el conocimiento sobre el desarrollo del juicio moral de sus alumnos de diversa edad y escolaridad, variables de particular significación en el enfoque cognitivo-evolutivo de la moralidad por estar vinculadas con el crecimiento moral de las personas?
- ¿Existe diferencia entre el estadio de juicio moral que más muestran los alumnos de nuevo ingreso y los del quinto periodo de la carrera de Medicina en la Facultad de Medicina de Tampico de la Universidad Autónoma de Tamaulipas?
- ¿El estadio de juicio moral que más muestran estos alumnos se relaciona con la edad, género, grado que cursa y escolaridad de sus padres?
- ¿Cuál es el estadio de juicio moral que más muestran los alumnos de nuevo ingreso y los del quinto periodo?

Los objetivos del estudio son:

- Comparar la diferencia en el estadio de juicio moral que más muestran los alumnos de nuevo ingreso respecto a los del quinto periodo de la carrera de Medicina en la Facultad de Medicina de Tampico Dr. Alberto Romo Caballero de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

- Relacionar el estadio de juicio moral que más muestran los dos grupos de estudiantes con las variables género, edad y escolaridad de los padres.
- Analizar el estadio de juicio moral que más muestran los alumnos de nuevo ingreso y los del quinto periodo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio comparativo, observacional, transversal y prospectivo, que del 1 de junio de 2018 al 31 de mayo de 2019 analizó el estadio de juicio moral medido a través del *Moral Judgment Test* (MJT), que determina qué nivel de la escala del desarrollo del juicio moral construida por Kohlberg utiliza más el alumno –preconvencional, convencional o posconvencional–, a través de una escala denominada Índice C.

Se analizaron dos grupos de alumnos: el primero de nuevo ingreso y el segundo del quinto periodo de la carrera de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de Tampico Dr. Alberto Romo Caballero, de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Los criterios de inclusión fueron: que estuvieran inscritos en el primer o quinto periodo de la carrera de Médico Cirujano y que acudieran a clase el día que se aplicó el instrumento de evaluación. Los criterios de exclusión de los del primer periodo fueron: que no fueran de nuevo ingreso a la carrera de Medicina, que no fueran de nuevo ingreso en la Facultad de Medicina de Tampico o que hubieran causado baja a esta altura del periodo. El criterio de eliminación de ambos grupos fue que no hubieran completado la encuesta.

Se obtuvo a través de la UNESCO la licencia para aplicar el MJT, que consta de cuatro hojas: la primera en la que describen las instrucciones generales para poder contestarlo, la segunda



corresponde a una ficha de identificación como medidas de control y dos hojas más de la prueba, cada una con una historia diferente.

Se procedió entonces a identificar mediante claves cada uno de los cuestionarios, para después, con un programa computarizado calcular el puntaje del MJT (Índice C), que se obtiene por la participación de la suma de cuadrados tal y como se obtiene en el método de análisis de variancia múltiple (MANOVA). Este puntaje varía de 1 a 100 e indica el porcentaje de la variación total de la respuesta del individuo debida a la valoración que hace el sujeto de la calidad moral de los argumentos mostrados. Una vez obtenido el Índice C se procede al proceso estadístico de la información con el programa SPSS 19, usando la t de Student para diferencias, así como la ANOVA de un factor.

En el periodo escolar de otoño de 2007, se encontraban inscritos en el primer periodo 376 alumnos y 111 alumnos en el quinto periodo. Del primer periodo se encuestaron 258 (68.61%) alumnos, 71 no se incluyeron de acuerdo con los criterios de exclusión. Se distribuyen en 9 grupos diferentes. De los 111 alumnos inscritos en el quinto periodo, se aplicó la prueba a 96 de ellos (86.4%) distribuidos en cinco grupos diferentes, con los que se completó el universo de trabajo.

RESULTADOS

De nuevo ingreso fueron 111 del género femenino y 76 del masculino, con relación de 1.46:1; edad promedio de 18.11 ± 0.754 . Del quinto periodo fueron 52 del género femenino y 44 del masculino, con relación de 1.18:1, la edad promedio fue de 20.72 ± 1.013 . No hubo diferencias en el género en ambos grados, con respecto a la edad, el análisis estadístico mostró diferencia entre los grados con $p < 0.000$ (Figura 1).

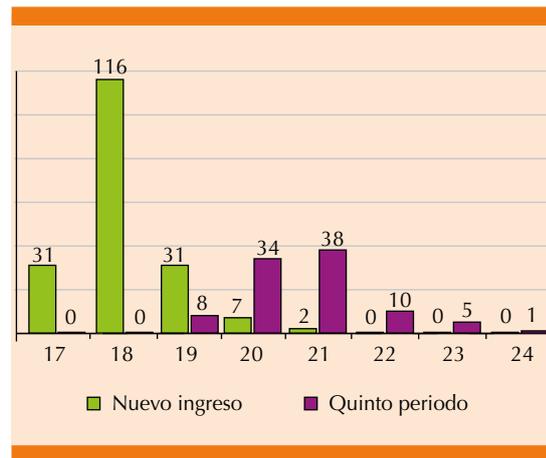


Figura 1. Distribución por grado y edad.

La escolaridad de los padres se clasificó como: 1: solo primaria, 2: secundaria, 3: preparatoria o carrera técnica, 4: estudios de profesional, 5: grado de maestría, 6: grado de doctorado. En los alumnos de nuevo ingreso el grado académico de ambos padres fue contestado por 161 alumnos, con promedio para el padre de 3.49 ± 1.067 ; para la madre con promedio de 3.41 ± 1.058 ; el análisis estadístico mostró diferencia significativa entre ellos con $p < 0.000$. En los alumnos del quinto periodo el grado académico de ambos padres fue contestado por 75 alumnos, con promedio para el padre de 3.79 ± 0.977 y para la madre de 3.25 ± 1.067 ; el análisis estadístico mostró diferencia significativa entre los grupos con $p < 0.000$. Al comparar los padres de ambos grados el análisis estadístico mostró diferencia $p = 0.043$, en cuanto a las madres, el análisis estadístico con la t de Student no mostró diferencia significativa, con $p = 0.291$ (Cuadro 1).

El Índice C en los 187 alumnos de nuevo ingreso tuvo promedio de 17.48 ± 14.24 . En los 96 alumnos del quinto periodo fue de 15.249 ± 11.37 . El análisis estadístico no mostró diferencia entre los grupos ($p > 0.18$). El valor del Índice C a veces se califica como bajo (0-9), medio (10-29), alto

Cuadro 1. Escolaridad de los padres

Grado académico	Primaria	Secundaria	Preparatoria o carrera técnica	Estudios de profesional	Grado de maestría	Grado de doctorado	Total
Nuevo ingreso, padre, núm. (%)	15 (9.2)	13 (8)	30 (18.5)	88 (54.3)	16 (9.8)	0	162 (100)
Quinto periodo, padre, núm. (%)	3 (4)	4 (5.3)	13 (17.3)	43 (57.3)	10 (13.3)	2 (2.6)	75 (100)
Nuevo ingreso, madre, núm. (%)	10 (6)	25 (15.1)	33 (20)	85 (51.5)	9 (5.4)	3 (1.8)	165 (100)
Quinto periodo, madre, núm. (%)	6 (7.8)	12 (15.7)	20 (26.3)	33 (43.4)	5 (6.5)	0	76 (100)

(30-49) y muy alto (sobre 50). La **Figura 2** muestra el porcentaje de alumnos de cada grado cuya competencia moral se encontró baja, media, alta o muy alta.

En los alumnos de nuevo ingreso se determinó en el género femenino un Índice C promedio de 16.31 ± 13.64 ; en el género masculino de 19.19 ± 15.0 . El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.56$). En los alumnos del quinto periodo se determinó en el género femenino un Índice C promedio de 14.282 ± 11.625 y en el género masculino de 16.392 ± 11.625 . El análisis estadístico no mostró diferencia significativa ($p = 0.328$). Tampoco hubo diferencias al comparar géneros de cada grado.

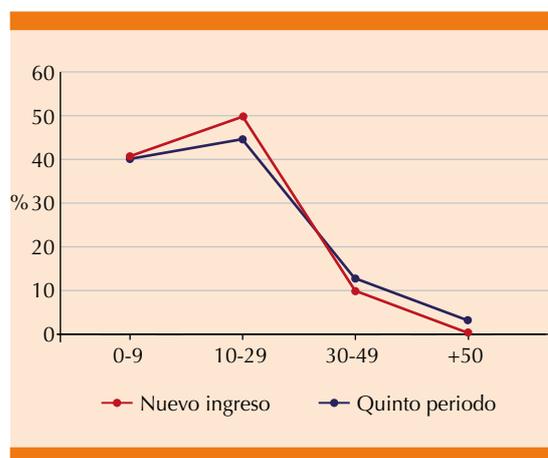


Figura 2. Frecuencia de valores del Índice C en ambos grupos.

El Índice C en los alumnos de nuevo ingreso fue más bajo en el grupo de 17 años de edad. Al efectuar el análisis estadístico con la prueba de análisis de variancia ANOVA de un factor, del Índice C obtenido no mostró diferencia significativa intergrupos, con $p > 0.3$. En el grupo de quinto periodo el Índice C más bajo se encontró a los 21 años de edad. Al efectuar la comparación y análisis estadístico con la prueba de análisis de variancia ANOVA de un factor no se observó diferencia significativa intergrupos, con $p > 0.58$. La **Figura 3** muestra los valores obtenidos del Índice C por edad y grupos. Hubo alumnos con edad de 19, 20 y 21 años en ambos grados; al efectuar la comparación y el análisis estadístico del Índice C obtenido en el grupo de 19 años no se encontró diferencia significativa ($p > 0.80$); en el grupo de 20 años fue de $p > 0.36$ y en el de 21 años de $p > 0.11$.



Figura 3. Promedio de Índice C por grupos de edad.



De los 162 alumnos de nuevo ingreso que contestaron la escolaridad del padre, se obtuvo un Índice C promedio de 17.443 ± 13.682 . De los 96 alumnos del quinto periodo 75 contestaron la escolaridad del padre, y se obtuvo un Índice C promedio de 15.118 ± 12.051 . Al efectuar la comparación y análisis estadístico del Índice C obtenido no se observó diferencia significativa, con $p = 0.06$. De acuerdo con la escolaridad de los padres, se obtuvo el promedio del Índice C, con su rango y desviación estándar, y se comparó a alumnos de nuevo ingreso con los del quinto periodo. El análisis estadístico con ANOVA no mostró diferencia, con $p = 0.06$. Las pruebas *post hoc* de Bonferroni mostraron diferencia en el grupo preparatoria de los alumnos de nuevo ingreso con primaria de quinto periodo (Figura 4).

De los 165 alumnos de nuevo ingreso que contestaron la escolaridad de la madre, se obtuvo un Índice C promedio de 17.697 ± 13.988 . De los 96 alumnos del quinto periodo, 76 contestaron la escolaridad de la madre, y se obtuvo un Índice C promedio de 15.122 ± 11.971 . Al efectuar la comparación y análisis estadístico del Índice C obtenido no se observaron diferencias significativas ($p \geq 0.33$). Las pruebas *post hoc* de

Bonferroni no mostraron diferencia en ninguno de los subgrupos de escolaridad de las madres (Figura 5).

CONCLUSIONES

Se estudiaron dos grupos de estudiantes de medicina, con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, no así en el género, grado académico del padre ni grado académico de la madre.

Los resultados obtenidos nos permiten observar que el valor promedio del Índice C de los alumnos de nuevo ingreso es mayor comparado con el de los que cursan el quinto periodo; sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas. De acuerdo con lo publicado en estudiantes de medicina se espera que al ingreso a la escuela los alumnos muestren un nivel superior respecto al encontrado en grados avanzados de la misma. El hecho de no hallar diferencias no significa que este fenómeno no ocurra en esta escuela. En casi 40% de los alumnos de ambos grados el Índice C se encontró en rangos bajos, en 50% en medio, y solo en poco más de 10% en niveles altos y muy altos.



Figura 4. Índice C para escolaridad del padre en ambos grupos.

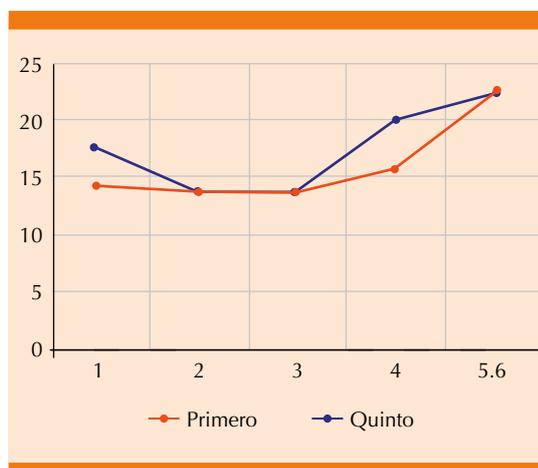


Figura 5. Índice C para escolaridad de la madre en ambos grupos.

Respecto al género, se observó que en ambos grados el Índice C fue más alto en los estudiantes del sexo masculino comparados con las del femenino, sin encontrar diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias al comparar por grado y por género. Las curvas del Índice C graficado con edad muestran incremento a medida que ésta aumenta, sin hallarse diferencias significativas en los alumnos de nuevo ingreso, situación similar que se aprecia también en los alumnos del quinto periodo.

En relación con la escolaridad de ambos padres, después de clasificar la escolaridad de éstos y comparar los resultados con el Índice C obtenido en cada grupo no se encontró diferencia estadísticamente significativa; en tanto que al clasificar la escolaridad de las madres y comparar los resultados con el Índice C obtenido en cada grupo se encontró que el grado de escolaridad de las madres de alumnos de nuevo ingreso fue mayor que el de las madres de los alumnos del quinto periodo, sin diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos en general pueden considerarse satisfactorios, en el contexto de la población que se está estudiando. Como se mencionó, se esperaba un Índice C menor en el grupo del quinto periodo y aunque se observó no fue estadísticamente significativo.

REFERENCIAS

- Escámez J, Pérez-Delgado E. Educar en la autonomía moral. Valencia: Valenciana EG; 1998.
- Lind G. La moral puede enseñarse: manual teórico-práctico de la formación moral y democrática. México: Trillas; 2007.
- Garza-Treviño JG. Valores para el ejercicio profesional. México: McGraw-Hill; 2004.
- Barba B. Influencia de la edad y de la escolaridad en el desarrollo del juicio moral. Age and Schooling Influence in Moral Judgment Development. *Rev Electrónica Investig Educ* 2002;4:23-5.
- Hersh R, Reimer J, Paolitto D. El crecimiento moral de Piaget a Kohlberg. España: Narcea; 1979.
- Delors J. La educación encierra un tesoro. Madrid: Santillana; 1996.
- Gupta PP. A Study on Moral Judgement Ability of Pre-adolescent Children (9-11 Year) of Public Schools. *Int J Educ Allied Sci* 2010;2(2):73-86.
- Martínez-Martín M, Buxarrais-Estrada MR. La universidad como espacio de aprendizaje ético. *Rev Iberoam Educ [Internet]* 2002;29:17-43. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=284122>. DOI: 10.35362/rie290949.
- Aragoneses J. Los valores en la formación universitaria. *Rev Pensam Educ* 1996;18:211-32.
- Verweij D, Soeters J, Hofhuis K. Moral judgement within the armed forces. *J Mil Ethics* 2007;6(1):19-40. DOI: 10.1080/15027570701228545.
- Redacción. Alumna de medicina ... *Excelsior*. 2019 Jun 15.
- Agurto M, Tello D, Elgueta A, Larrea R, Minaeff T, Miranda A, et al. Índice C en médicos de dos centros hospitalarios chilenos según el test de competencia moral de Lind. *Rev Med Chil* 2017;145(9):1122-8. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000901122>.
- Rzyska I, Rzymiski P, Wilczak M, Włoszczak-Szubzda A, Jarosz MJ, Musielak M. The influence of passive and active moral training on medical university on changes of students' moral competence index - Results from randomized single blinded trial. *Ann Agric Environ Med* 2014;21(1):161-6.
- Husbands A, Rodgeron MJ, Dowell J, Patterson F. Evaluating the validity of an integrity-based situational judgement test for medical school admissions. *BMC Med Educ* 2015;15(1):1-9. doi: 10.1186/s12909-015-0424-0.
- Hegazi I, Wilson I. Medical education and moral segmentation in medical students. *Med Educ* 2013;47(10):1022-8. doi: 10.1111/medu.12252.
- De la Fuente JR. Medicina y valores sociales. *Este País*. 2008;205.
- Murrell VS. The failure of medical education to develop moral reasoning in medical students. *Int J Med Educ* 2014;5:219-25. doi: 10.5116/ijme.547c.e2d1.
- Comunian AL, Gielen UP, Lind G. International perspectives on human development. Lengerich, Germany: Pabst Science Publishers; 2000.
- Lind G. Moral regression in medical students and their learning environment. *Rev Bras Educ Med* 2000;24(3):24-33.
- Aridağ NÇ, Yüksel A. Analysis of the relationship between moral judgment competences and empathic skills of university students. *Kuram ve Uygulamada Egit Bilim* 2010;10(2):707-24.
- Gulati P. IQ as a determinant of moral judgement. *Int J Educ Allied Sci* 2011;3(2):5-10.
- Lejarraga H. El desarrollo del sentido ético en el niño. *Arch Argent Pediatr [Internet]*. 2008;106(5):422-8. Available from: [file:///D:/SkyDrive/Etica/1230_LEJARRAGA DESARR ETICO NI?O.pdf](file:///D:/SkyDrive/Etica/1230_LEJARRAGA%20DESARR%20ETICO%20NI%20O.pdf)



23. Grimaldo M. Juicio moral en universitarios de la ciudad de Lima - Moral Judgment of Students in Lima. *Psicogente* 2009;12(21):12-28.
24. Lower FJ, Winsor JL. Kohlberg's Theory to Moral Development: A Pedagogical Paradigm. *ERIC Clear Educ Manag* 1980;2-16.
25. Kohlberg L, Lind G. Measuring Moral Judgment : A Review of The Measurement of Contact: Foundations. 2000;388-97.
26. Goldman SA, Arbutnot J. Teaching medical ethics: the cognitive-developmental approach. *J Med Ethics* 1979;5:170-81. DOI: 10.1136/jme.5.4.170.
27. Esquerda M, Pifarré J, Roig H, Busquets E, Yuguero O, Viñas J. Assessing bioethics education: Teaching to be virtuous doctors or just doctors with practical ethical skills. *Aten Primaria* 2019;51(2):99-104. doi: 10.1016/j.aprim.2017.05.018.
28. Moscoso Pérez M. Educación moral como pedagogía del sentido: Una reivindicación del juicio reflexionante en la ética. *Rev Latinoam Estud Educ* 2004;34(2):29-45.
29. Morfin C, Camacho E, Blackaller J. ¿Es posible la educación moral en la universidad? *Rev Electrónica Sinéctica* 2004;(25):40-6.
30. Lind G. Una introducción al Test de Juicio Moral (MJT). *Psychol Moral Democr Educ* 1999;23.
31. Barba B. Desarrollo del juicio moral en la educación superior. *Rev Mex Investig Educ* 2005;10(24):67-92.
32. Romo JM. Desarrollo del juicio moral en bachilleres de Aguascalientes. *Rev Mex Investig Educ* 2005;10(24):43-66.
33. Zerpa CE, Martínez J. Un instrumento de medición del desarrollo moral para estudiantes universitarios: Defining Issues Test (DIT). *Rev Pedagog* 2004;25(74).
34. Monzón J, Monzón Wyngaard JE, Ariasgago Á, Rauch OL. Análisis comparativo del Test de Rest (DIT) para su aplicación en el ámbito de la UNNE. *Univ Nac del Nord Argentina, Común Científicas y Tecnológicas [Internet]*. 2006;1-4. Available from: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/01-Sociales/2006-S-068.pdf>
35. De León I, Guerrero M. Un estudio psicológico de la propensión a la corrupción desde la perspectiva de la acción moral. *Borradores de Método*. 2003;1-34.
36. Slovackov B, Slovacek L. Moral judgement competence and moral attitudes of medical students. *Nurs Ethics* 2007;14(3):30-328. DOI: 10.1177/0969733007075867.
37. Palacios-Navarro S, Palacios-Navarro MB, Ruiz-De Azua S. Nuevas formas de medir el desarrollo sociomoral. *Rev Psicodidact* 2002;(114).
38. Ishida C. How do scores of DIT and MJT differ? A critical assessment of the use of alternative moral development scales in studies of business ethics. *J Bus Ethics* 2006;67(1):63-74. DOI 10.1007/s10551-006-9005-9.
39. Robles FV. Validación comparativa entre dos cuestionarios sobre competencia del juicio moral. *Lib Rev Psicol* 2009;15(2):117-32.
40. Lind G. Review and appraisal of the moral judgment test (MJT). *Psychol Moral Democr Educ* 2003;18:2003.
41. Lind G. Scoring and Interpreting the Moral Judgment Test (MJT). *Psychol Pedagog Moral-Democratic Competence* 2007.
42. Steele NL, Branson L. A calculated morality: development and validation of a business specific test of moral reasoning. *Int J Bus Public Adm* 2014;11(2):73-84.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Gantena

(Rosuvastatina)

Controla eficazmente



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



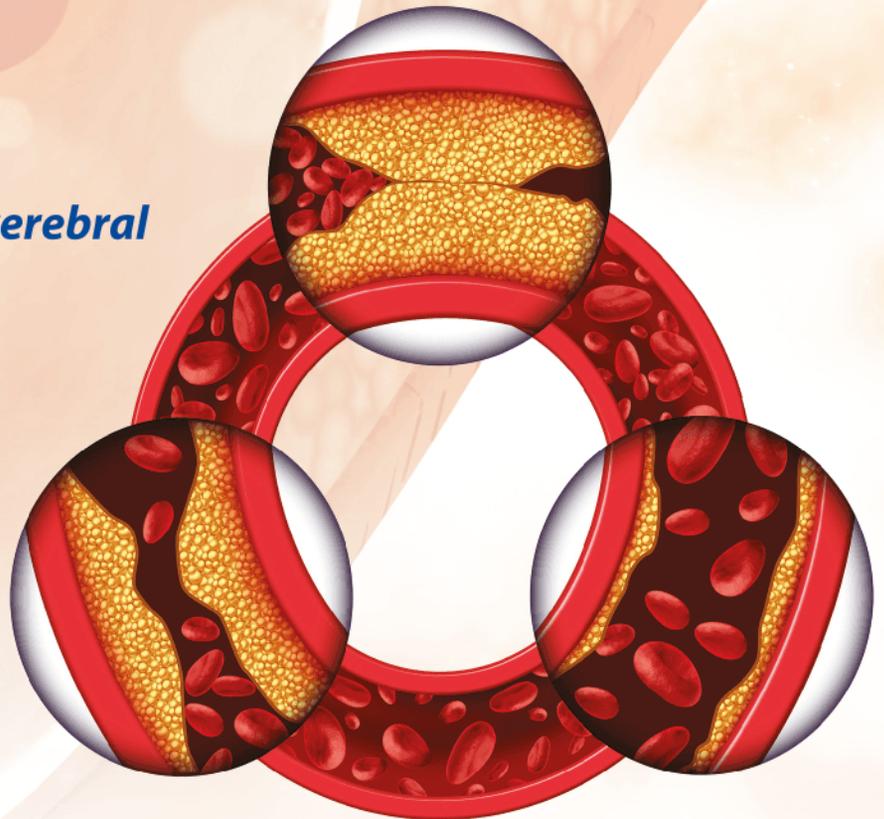
Infarto al miocardio



Accidente vascular cerebral



Coronariopatía



Estudios clínicos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular alto, sugieren que mientras mayor sea la **disminución de los niveles de colesterol LDL**, menor será el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.



GANT-01A-18 No. de entrada: 183300202C1385



Hemocromatosis

Hemochromatosis.

Guillermo Murillo-Godínez

Resumen

La hemocromatosis es una enfermedad hematológica caracterizada por aumento de la absorción intestinal del hierro, con el consiguiente depósito de este mineral en los tejidos, lo que lleva a la disfunción orgánica, principalmente, de hígado, corazón, páncreas, hipófisis y articulaciones. Es una enfermedad poco común que se ha reportado con frecuencia de 7% y prevalencia de 1 en 200-500 nacidos vivos. En ausencia de afectación órgano-específica irreversible, el pronóstico es bueno, a continuación se ofrece una revisión del tema.

PALABRAS CLAVE: Hemocromatosis; hierro; hemosiderosis.

Abstract

Hemochromatosis is a hematological disease characterized by an increase in intestinal absorption of iron, with the consequent deposition of this mineral in the tissues, which leads to organic dysfunction, mainly of the liver, heart, pancreas, pituitary gland and joints. It is a rare disease that has been reported with a frequency of 7% and a prevalence of 1 in 200-500 live births. In the absence of irreversible specific organ involvement, the prognosis is good, a review of the topic is given below.

KEYWORDS: Hemochromatosis; Iron; Hemosiderosis.

Medicina Interna. Práctica privada.

Recibido: 7 de noviembre 2018

Aceptado: 25 de enero 2019

Correspondencia

Guillermo Murillo-Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Hemocromatosis. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):896-905.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2693>



“... En opinión de Hanot y Chauffard... El pigmento ferruginoso es un producto de la hiperfunción de la célula hepática, que se elimina por los linfáticos, llega al mediastino y, finalmente, se generaliza... Letulle... [y otros]... niegan el origen hepático del pigmento y le atribuyen una génesis hemática. Siempre que hay una hemólisis prolongada se produce la sobrecarga pigmentaria ferruginosa de las vísceras y en seguida la melanodermia... Fiessinger y Laurent creen que son compatibles las dos teorías hepatógena y hematógena...”

FIDEL FERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 1925⁴¹

“Esta rara y misteriosa enfermedad fue originalmente llamada diabetes bronceada, pues se pensaba que la diabetes era una característica esencial... La naturaleza de esta condición es oscura...”

WILLIAM BOYD, 1940⁴⁷

Definiciones

El término *hemosiderosis* (del gr. haim[ato]- αἷμα/-ματος, ‘sangre’ + sidēr[o]- σίδηρος, ‘hierro’ + -ō-sis, ‘proceso patológico’)¹ denota incremento en la cantidad de hierro en los tejidos, con o sin daño tisular,² o el depósito patológico de hierro en los tejidos apreciado con técnicas histoquímicas.³⁷

El término *hemocromatosis* (del gr. Haim[ato]- αἷμα/-ματος, ‘sangre’ + khrōm[at]- χρῶμα/-ματος, ‘color’ + -ō-sis, ‘proceso patológico’)¹ hace referencia a una enfermedad hematológica caracterizada por aumento de la absorción intestinal del hierro, con el consiguiente depósito de este mineral en los tejidos, lo que lleva a disfunción orgánica, principalmente de hígado, corazón, páncreas, hipófisis y articulaciones.

Según otros autores,⁴⁶ se ha propuesto que el término *hemosiderosis* se reserve para los aumentos localizados de hierro en el organismo o para los aumentos generalizados en los que

no existe daño tisular, y que *hemocromatosis* indique solamente los casos en que la acumulación de hierro es generalizada y existen lesiones secundarias a su depósito; sin embargo, esta proposición dejaría fuera a la enfermedad conocida como *hemosiderosis pulmonar primaria*, en la que el aumento es localizado y se acompaña de alteraciones tisulares profundas.

Como se puede apreciar, aún existe confusión en las definiciones, por lo que algunos consideran que los términos *hemosiderosis* y *hemocromatosis* no se deben considerar sinónimos;³⁷ sin embargo, para otros, el término *hemosiderosis* se reserva para los casos de *hemocromatosis secundaria*.³⁸

Historia

Armand Trousseau, en 1865^a, describió la asociación entre cirrosis hepática, diabetes mellitus e hiperpigmentación de piel, en un vendedor de periódicos parisino de 28 años, llamando a la enfermedad *diabetes bronceada*.^{2,3,16,28}

El segundo caso de *hemocromatosis* fue reportado en 1871 en un residente parisino de 51 años por M Troisier.^{c,16}

El término *cirrosis pigmentada*^d fue usado en 1886.¹⁶

Von Recklinghausen introdujo el neologismo *hemocromatosis*^{e,50} que se usó primero en Inglaterra en 1899.^{1,3}

^a Trousseau A. Glycosurie, diabete sucre. Cliniq Med hotel Paris 1865;2:663.

^b También llamada enfermedad de Hanot y Chauffard⁴¹ o diabetes bronceada de Pierre-Marie.⁴⁸

^c Troisier M. Diabete sucre. Bull Soc Anat Paris 1871;44:231.

^d También llamada siderosis hepática de Quinke, poliesclerosis de Sheldon.⁴⁸

^e Von Recklinghausen FD. Uber haemochromatosis, in Tagelb der Versamml Deutsch Natur und Arzte in Heidelberg 1889:324-325; por lo que también se llama hematocromatosis de Von Recklinghausen.⁴⁸

El neologismo *hemosiderosis* fue introducido en Inglaterra en 1909.¹

En 1935, Sheldon describiendo la hemocromatosis^f, estableció su carácter hereditario y su relación con el depósito excesivo de hierro en los órganos.¹⁷

La flebotomía periódica, como tratamiento de la hemocromatosis, la sugirió Finch en 1949.²

En 1975 se encontró la primera evidencia de que la hemocromatosis se debía a una mutación en el cromosoma 6.^{3,28}

En 1976, Simon y colaboradores reportaron la asociación de la hemocromatosis en 75% de los casos con el antígeno HLA-A3^h.

En 1979 se usó por primera vez el término de hemocromatosis juvenil.⁴⁵

En 1996 se identificó el gen (llamado HFE, de *hereditary Fe*) responsable de la mayoría de los casos de hemocromatosis hereditaria (HH) mediante técnicas de clonación posicional.⁴

Epidemiología

La hemocromatosis primaria es la anomalía genética más común en personas europeas de raza blanca, con frecuencia de 7% y prevalencia de 1 en 200-500.^{5,11,28,39} Se dice que en México la prevalencia del padecimiento es la misma que en los enfermos de origen caucásico;¹¹ sin embargo, en México el reporte de casos de hemocromatosis ha

sido solo esporádico;^{6,14} en el Hospital General de México, en 30 años (1971-2001), se observaron dos casos secundarios a transfusiones repetidas;⁶ en un lapso similar se informó un caso asociado con diabetes mellitus,⁷ y en el área pediátrica se reportaron tres casos de hemocromatosis neonatal en 210 autopsias,⁸ y el padecimiento no ocupa un capítulo en un libro de Hematología de uso común en el país.⁵² En el caso de la hemocromatosis hereditaria, la relación varón:mujer es de 5-20:1;^{46,49,51} la proporción hombre-mujer señalada se debe al hecho de que la mujer pierde más hierro que el hombre a través de la menstruación y la lactancia; las frecuencias alélicas en México para las mutaciones C282Y y H63D son de 0.013 y 0.062, respectivamente.¹¹ La frecuencia de las mutaciones en el gen HFE (C282Y y H63D) en la población general mexicana es de 2 y 12%, respectivamente.¹²

Causa y clasificación

De acuerdo con su causa, la hemocromatosis se puede clasificar en hereditaria y secundaria; la hereditaria, a su vez, en las asociadas con el gen HFE (HH tipo 1),¹⁵ (OMIMⁱ 235 200),²⁸ con localización cromosómica 6p21,⁴² las no asociadas con ese gen y otras; la secundaria, en cuando la sobrecarga de hierro ocurre por eritropoyesis ineficaz, por varias hepatopatías y otras.

En el gen HFE se han identificado varias mutaciones:

Un cambio de G por A en el nucleótido 845 (845A-G), que produce sustitución de la cisteína del codón 282 por tirosina (C282Y) (85-90% de los casos en el norte de Europa y 60% en el Mediterráneo –sur de Italia–).^{5,15}

Un cambio de C por G en la posición 187 que produce sustitución de la histidina del codón 63 por aspartato (H63D).

^f Sheldon JH. Haemochromatosis. Oxford University Press, London, 1935.

⁸ Auscher y Lapique ya habían establecido con anterioridad que se trataba de un pigmento férrico con fórmula $2\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.⁴¹

^h Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 y HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. Gut 1976;2:332-334.

ⁱ Online Mendelian Inheritance in Man.



Sustitución de la serina de la posición 65 por cisteína (S65C).

Las no asociadas con el gen HFE son:

Las mutaciones del gen de la hemojuvelina (HJV) (HH tipo 2A)¹⁵ (OMIM 602 390),²⁸ con localización cromosómica 1q21.

Del gen de la hepcidina (HAMP) (del ing. *hepcidin antimicrobial peptide*)²⁸ (HH tipo 2B)¹⁵ (OMIM 613313), con localización cromosómica 19q13.⁴²

Del gen del receptor 2 de la transferrina (TFR2) (HH tipo 3)¹⁵ (OMIM 604 250),²⁸ con localización cromosómica 7q22.⁴²

Asociada con el gen de la ferroportina (SLC40A1), con deterioro de la exportación de hierro (hemocromatosis hereditaria tipo 4A)¹⁵ (OMIM 606 069), con localización cromosómica 2q32.^{28,42}

Asociada con el gen de la ferroportina (SLC40A1), con resistencia a la hepcidina (hemocromatosis hereditaria tipo 4B) (OMIM 606069), con localización cromosómica 2q32.⁴²

Del gen del transportador 1 de metales divalentes (SLC11A2)^{9,11} (OMIM 206100), con localización cromosómica 12q13.⁴²

La atransferrinemia (TF) (OMIM 209300), con localización cromosómica 3q22.⁴²

La aceruloplasminemia (CP) (OMIM 604290), con localización cromosómica 3q24-q25.⁴²

Todas las hemocromatosis hereditarias son de herencia tipo autosómico recesivo, excepto las tipo 4 que son de tipo autosómico dominante.⁴²

La sobrecarga de hierro secundaria por anemia causada por eritropoyesis ineficaz ocurre

en: talasemia mayor, anemias sideroblásticas, anemias diseritropoyéticas congénitas y en la atransferrinemia congénita; entre las hepatopatías están: la hepatopatía alcohólica, las hepatitis virales crónicas B y C, la porfiria cutánea tardía, la esteatohepatitis no alcohólica y posderivación portocava.⁹ Es poco frecuente la hemocromatosis debida a ingesta excesiva de hierro, aunque puede serlo en la llamada siderosis de los Bantúⁱ, en donde puede estar asociada con defectos genéticos aún no precisados.^{27,42} En el caso de la hemocromatosis neonatal, se ha propuesto que sea un trastorno autoinmunitario, lo que se ve reforzado por la respuesta favorable a la infusión intragestacional de inmunoglobulina (IgG).³⁰

Fisiopatogenia

En condiciones normales, el contenido corporal de hierro de 3-5 g se mantiene constante, de tal modo que su absorción intestinal equivale a las pérdidas: 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante.^{15,28}

La hepcidina (un péptido producido en el hígado que regula el paso del Fe absorbido en la luz intestinal desde los enterocitos al torrente sanguíneo) actúa uniéndose a la ferroportina, que se expresa en las células intestinales y que es la encargada de hacer pasar el Fe al torrente sanguíneo. Tras su unión a la hepcidina, la ferroportina se internaliza en el enterocito y se degrada. Así se reduce la capacidad del enterocito de exportar Fe a la sangre, siendo el resultado final de la acción de la hepcidina la disminución global de la absorción de Fe y, por tanto, de los depósitos férricos del organismo. La hepcidina se secreta en respuesta al balance global de Fe del organismo, así como en respuesta a estímulos inflamatorios.

ⁱ Particularmente común entre los africanos, en las regiones subsaharianas en donde beben una cerveza tradicional elaborada en tambores de acero no galvanizados,³⁵ lo que produce ingestas de 50-100 mg de hierro diarios, en comparación con la ingesta dietética habitual africana de 10-20 mg por día.

Cuando hay exceso de Fe aumenta la síntesis de hepcidina, la ferroportina se internaliza en la célula intestinal y no permite la absorción del Fe de la dieta que ha penetrado en el citoplasma de estas células. Por el contrario, en caso de anemia por falta de Fe se reduce la síntesis de hepcidina, lo que ocasiona aumento de la absorción de Fe intestinal. Las mutaciones asociadas con las hemocromatosis hereditarias tipos 1, 2 y 3 causan producción alterada de hepcidina que se acompaña de absorción excesiva de hierro, que se acumula en los hepatocitos y demás células diana. En la hemocromatosis hereditaria tipo 4 la causa es la producción insuficiente de ferroportina, lo que determina el bloqueo del hierro en el citoplasma de los macrófagos y de las células intestinales para impedir su paso a la sangre. En las hemosiderosis adquiridas la hepcidina también tiene un papel importante, porque situaciones como eritropoyesis ineficaz, hipoxia, estados inflamatorios o enfermedades hepáticas crónicas se asocian con producción deficiente de hepcidina, lo que determina la absorción intestinal aumentada de hierro.^{17,26} En la hemocromatosis, la absorción de hierro suele ser de 4 mg/día.¹⁵ La lesión hística es producida por la rotura de los lisosomas llenos de hierro con liberación de hidrolasas, la peroxidación de los lípidos de los organelos subcelulares por el exceso de hierro con disfunción mitocondrial y el estímulo de la síntesis de colágena por activación de las células estelares (estrelladas) induciendo fibrosis; Estos mismos factores pueden condicionar alteraciones en el ADN, que, en presencia de cirrosis, podrían favorecer la aparición de hepatocarcinoma.^{15,17}

Cuadro clínico

La hemocromatosis puede ser asintomática y descubrirse como hallazgo inesperado al realizar cuantificación de hierro sérico o estudios de bioquímica hepática, como parte de un cribado rutinario o al buscarla intencionadamente en estudios familiares o poblacionales.

Aproximadamente 70% de los pacientes llegan a ser sintomáticos a los 40-60 años de edad.¹⁵

Los síntomas sistémicos, en ausencia de afectación orgánica, son inespecíficos: debilidad, fatiga, letargo, apatía, adelgazamiento.

Los síntomas específicos corresponden al órgano o sitio afectado: hepatomegalia, insuficiencia o arritmias cardiacas; hiperpigmentación dérmica en presencia de cirrosis hepática o de diabetes mellitus, por afectación pancreática (cirrosis o diabetes "bronceada"), artritis (inicialmente con afectación de la segunda y tercera metacarpofalángicas)¹⁵ y datos de hipogonadotropismo (hipolibido, incompetencia eréctil, atrofia testicular, amenorrea), hipotiroidismo, hipoparatiroidismo e hiposuprarrenalismo, por disfunción hipotálamo-hipofisiaria.¹⁵ En el caso concreto de la afectación cutánea, debida a la hemosiderina, la melanosinosis es más prominente en las áreas expuestas, y puede haber coloración blanca ungueal.¹⁰ La pérdida parcial del vello corporal es evidente en 62% de los pacientes. El área púbica se ve afectada con mayor frecuencia, aunque la pérdida total de vello corporal se observa en aproximadamente 12% de los pacientes. En casi la mitad de los pacientes se observa coiloniquia, generalmente del pulgar, índice y medio. En general, una cuarta parte de los pacientes con hemocromatosis tienen coiloniquia prominente.⁴³

Desde 1960 se conoce la asociación entre osteoporosis y hemocromatosis; se ha postulado que el exceso de hierro sérico altera la función de los osteoblastos al disminuir la síntesis de matriz osteoide.²⁹

También se ha reportado afectación intersticial pulmonar por hemocromatosis.³³

Los síntomas de las complicaciones neurológicas de la hemocromatosis hereditaria incluyen:



deterioro cognitivo, dificultades para la marcha, ataxia cerebelosa y disfunción extrapiramidal. Los estudios de resonancia magnética sugieren exceso de depósitos de hierro en los ganglios basales de pacientes con hemocromatosis hereditaria. En cuatro pacientes con enfermedad de Parkinson de causa no precisada se encontraron cantidades anormales de hierro en los ganglios basales, por lo que se ha especulado si en estos casos hubo relación causa-efecto.⁴⁰

En un estudio de 251 pacientes con hemocromatosis hereditaria vistos entre 1959 y 1992 se encontraron las siguientes anomalías al momento del diagnóstico: anomalías de la función hepática (75%), debilidad y letargo (74%), hiperpigmentación cutánea (70%), diabetes mellitus (48%), incompetencia eréctil (45%), artralgias (44%) y anomalías electrocardiográficas (31%).¹⁹ En otro reporte que involucró a 2851 encuestados se encontró que las anomalías estuvieron presentes desde 10 años antes del diagnóstico, siendo éstas: fatiga extrema (46%), artralgias (44%) e hipolibido (26%).²⁰

Se han descrito cuatro estadios clínicos:^{17,28}

- 1) Predisposición genética a la sobrecarga férrica, sin anomalías clínicas ni bioquímicas con la excepción de aumento aislado de la saturación de la transferrina.
- 2) Evidencia bioquímica de sobrecarga de Fe (elevación de ferritina) sin manifestaciones clínicas.
- 3) Síntomas clínicos tempranos (astenia, incompetencia eréctil, artralgias, etc.).
- 4) Lesiones orgánicas derivadas de la acumulación de Fe (cirrosis hepática, miocardiopatía, diabetes mellitus, artritis destructiva).

Histopatología

En las hemocromatosis hereditarias tipos 1, 2 y 3 el Fe se acumula en forma de hemosiderina en los hepatocitos, siguiendo un gradiente porto-central: inicialmente se deposita en el citoplasma de los hepatocitos periportales y a medida que aumenta el depósito se acumula en los hepatocitos más alejados de los espacios porta. En la hemocromatosis hereditaria tipo 4 el depósito de hemosiderina se localiza en las células de Kupffer y otros macrófagos y no en los hepatocitos, de modo similar a lo que sucede en la hemosiderosis de la inflamación crónica y en las hemosiderosis por aporte excesivo de Fe. En algunas hemosiderosis secundarias, como la de las hepatopatías crónicas, el depósito de hemosiderina es mixto, en hepatocitos y macrófagos.¹⁷

Al menos en tres casos de xerostomía-xeroftalmía, se ha encontrado como causa la hemocromatosis, llegando a este diagnóstico por medio de la biopsia de glándulas salivales labiales, teñidos los cortes con azul de Prusia, para resaltar la existencia del hierro (hemosiderina).²³⁻²⁵

Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio a considerar en pacientes con sospecha de hemocromatosis son: cuantificación de hierro sérico (sideremia), de transferrina (transferrinemia), de porcentaje de saturación de la transferrina (hierro sérico/transferrina o capacidad total de fijación de hierro x 100) y de la ferritina (ferritinemia), pruebas que en conjunto se conocen como cinética de hierro.

Los valores en personas sanas de cada una de estas pruebas son: sideremia 60-180 µg/dL, transferrinemia 220-410 mg/dL, porcentaje de saturación de la transferrina 20-45% y ferritinemia 20-200 (hombres), 15-150 (mujeres) µL.⁹

En algunos casos podría ser de utilidad la imagen por resonancia magnética del hígado (atenuación o pérdida de señal especialmente en las secuencias potenciadas en T₂ y T₂ gradiente); la intensidad de señal del bazo es usualmente normal en la hemocromatosis hereditaria, mientras que la intensidad de señal del páncreas es normal en casi todos los casos de sobrecarga transfusional.^{9,27}

Puede llegar a ser necesaria la realización de biopsia hepática con determinación bioquímica de la concentración de hierro en el hígado y tinción de Perls con azul de Prusia, derivándose de la determinación bioquímica señalada el cálculo del índice de hierro hepático (concentración de hierro en hígado en µg/g de peso seco/edad del paciente en años). Los valores en personas sanas de cada una de estas pruebas son: de la concentración hepática de hierro 300-1500 µg/g, del índice de hierro hepático < 1 y de la histología hepática 0,1+.⁹

Tratamiento

El tratamiento recomendado para la mayoría de los casos es la flebotomía (sangría) periódica, si no hay contraindicación para la realización del procedimiento (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, anemia, coronariopatía, hipoproteíнемia);¹⁷ se extraen 500 mL de sangre (1 mL de sangre = 0.5 mg de hierro),¹⁵ inicialmente una vez por semana y después se puede espaciar, dependiendo de la tolerancia y de los resultados de los exámenes de laboratorio.

En los casos de imposibilidad para realizar la flebotomía, pudiera usarse la eritrocitaféresis (eritroaféresis) isovolémica,^{31,32} (no siempre disponible debido al costo o la falta de recursos para realizar el procedimiento).²¹

También se puede utilizar el tratamiento quelante, ya sea por vía parenteral con deferoxamina

(Desferal[®], obtenida de *Streptomyces pilosus*),⁴² que tiene toxicidad ótica y ocular y elimina menos hierro que la flebotomía semanal: 250 mg/semana advs. 70-140 mg/semana,¹⁵ a dosis de 1-2 g en adultos y 20-40 mg/kg en niños,³⁶ o por vía oral con deferasirox (Exjade[®]) a dosis de 10-30 mg/kg/día;³² los efectos adversos más comunes con este quelante son: eritema, anomalías gastrointestinales y en la función renal,⁴² o con deferiprona (no disponible en México) a dosis de 25 mg/kg tres veces al día,³⁴ el inconveniente de éstas es su alto costo.^{5,9,11}

También es prudente limitar la ingestión de hierro (carne roja) y de alcohol (hepatotóxico) y evitar los complementos alimenticios (obviamente los que tengan hierro) y con vitamina C, porque el ácido ascórbico aumenta la absorción intestinal de hierro y moviliza los depósitos del metal,^k por lo que puede ocasionar cardiotoxicidad grave.^{14,17}

El paciente deberá recibir, además, el tratamiento de sus afectaciones orgánicas.¹⁷

Las terapéuticas actualmente en investigación incluyen el desarrollo de minihepcidinas y de inhibidores de matriptasa-2,¹⁸ así como los dendrímeros ligadores de hierro.⁴⁴

Pronóstico

En ausencia de afectación órgano-específica irreversible, el pronóstico es bueno, porque, por ejemplo, en el caso de existir cirrosis hepática, la evolución subsecuente puede ser la aparición de carcinoma hepatocelular en 18.5-30% de los casos, especialmente en varones;^{11,13} 200 veces más que en la población general.¹⁴ Las mutaciones del gen HFE también se han asociado con cánceres colorrectal y mamario.¹⁶

^k Por esta acción se utilizaba en el pasado junto con la deferoxamina.³⁷



Los pacientes con hemocromatosis, especialmente con cirrosis, son más susceptibles a tener infecciones por microorganismos, como: *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria*, *Escherichia coli* y zygomicosis.¹⁶

Un análisis de las causas de muerte en 69 pacientes con hemocromatosis encontró lo siguiente: carcinoma hepatocelular (en 19 pacientes, 119 veces más que en la población de control), cirrosis hepática (en 14 pacientes, 10 veces más que en la población de control), cardiomiopatía (en 5 pacientes, 14 veces más que en la población de control), y diabetes mellitus (en 4 pacientes, 14 veces más que en la población de control).²¹

Prevención

En países anglosajones, con fines profilácticos, el cribado poblacional arrojó los resultados mostrados en el **Cuadro 1** en la prevalencia de homocigotos C282Y sin sobrecarga de hierro.⁹

En un estudio de 99,711 participantes, reclutados de prácticas de atención primaria en Norteamérica se encontraron las siguientes prevalencias raciales de la homocigocidad C282Y:²² blancos (0.44%), nativos americanos (0.11%), hispanos (0.027%), negros (0.014%), isleños del Pacífico (0.012%) y asiáticos (0.00004%).

Cuadro 1. Cribado poblacional⁹

Población	País	Núm.	Homocigotos	Ferritina normal (%)
Censo electoral	Nueva Zelanda	1064	1 de 213	40
Atención primaria	Estados Unidos	1653	1 de 276	50
Estudio epidemiológico	Australia	3011	1 de 188	25
Donadores de sangre	Canadá	4211	1 de 327	81
Población general	Estados Unidos	41,038	1 de 270	33
Atención primaria	Estados Unidos-Canadá	44,082	1 de 227	25
Población general	Australia	29,676	1 de 146	32

REFERENCIAS

1. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Universidad de Salamanca (disponible en: <https://diccionemed.usal.es>) (consultado el 01-11-2018).
2. Ganz T. Iron deficiency and overload. Iron storage disease. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns NJ, et al. Williams. Hematology. New York: McGraw-Hill Education, 2016:639-645.
3. Quezada VN. Sobrecarga de Hierro. En: Hematología clínica. Lima: Fondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú, 2017:77.
4. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13(4):399. DOI: 10.1038/ng0896-399.
5. Bolea MV, Gutiérrez RM. Anemia por deficiencia de hierro. Hemocromatosis. En: Gutiérrez RM. Síndromes hematológicos, su relación con las enfermedades que los producen. México: Edit. Prado, 2014:238.
6. León-González MG, Zárate-Sánchez T, Vargas-Trujillo S, Aguilar-Martínez E, Martínez-Bistrain A, Palacios-López C y col. Hemocromatosis. Revisión de la literatura y presentación de un caso ilustrativo. Rev Med Hosp Gen Mex 2001;64(4):246-250.
7. Valdés E, Chávez LG. Diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea generalizada. Rev Fac Med UNAM 1999;42:244-249.
8. Rodríguez A, García GR, Siorda GA, Fernan F, Cantú MA, Tejeda S. Hemocromatosis neonatal. Informe de 3 casos de autopsias. Rev Invest Clin Mex 1999;51:81-87.
9. Bacon BR. Sobrecarga de hierro (hemocromatosis). En: Goldman L, Schafer AI, Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. Elsevier España, SLU, 2017:1420-1424.
10. Falabella FR, Victoria CJ, Barona CMI, Domínguez SL. Dermatología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 2009:passim.

11. Ruiz DGJ, Ruiz AGJ, Cázares OY. Hemocromatosis. En: Jaime PJ, Gómez AD. Hematología. La sangre y sus enfermedades. México; McGraw-Hill Interamericana Editores, 2012:70-73.
12. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Gelbart T, et al. Analysis of HFE-codon 63/282 (H63D/C282Y) gene variants in Mexican mestizos. Blood donors and patients with hereditary hemochromatosis. Arch Med Res 2000;31:422-424.
13. Adams PC. Hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis. Can J Gastroenterol 1993;7:37-41. DOI: 10.1155/1993/537378.
14. Ruiz DGJ, Fernández LD, Herrero HS, Mancillas AL, León RE, Zavala GC. Hemocromatosis hereditaria: informe de un caso y breve revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2005;21:156-160.
15. Powell LW. Hemocromatosis. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw Hill Interamericana Editores, 2016;2:2514-2519.
16. Edwards CQ, Barton JC. Hemochromatosis, en: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Rodgers GM, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1525-1580,
17. Colmenero AJ, Crespo CG. Enfermedades del aparato digestivo. Enfermedades metabólicas del hígado. Hemocromatosis hereditaria. En: Rozman C (dir.) Farreras-Rozman. Medicina Interna. Elsevier España, SLU, 2016;1:340-343.
18. Casu C, Nemeth R, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. Blood 2018 apr. 19;131(16):1790-1794. doi: 10.1182/blood-2017-11-737411.
19. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. Adv Exp Med Biol 1994;356:293. DOI: 10.1007/978-1-4615-2554-7-31.
20. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. Am J Med 1999;106(6):619. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00120-5.
21. Schrier SL, Bacon BR. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. Management of patients with hereditary hemochromatosis. UpToDate 2018 sept. 13.
22. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al; Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 2005;352(17):1769. DOI: 10.1056/NEJMoa041534.
23. Blanford LR, Dowdle JR, Stephens MR, Walker DM. Sicca syndrome associated with idiopathic hemochromatosis. Br Med J 1979;283:1323. DOI: 10.1136/bmj.1.6174.1323.
24. Borgna-Pignatti C, Cammareri V, de Stefano P, Magrin U. The sicca syndrome in thalassaemia major. Br Med J 1984;288:668-669. DOI: 10.1136/bmj.288.6418.668.
25. Takeda Y, Ohya T. Sicca symptoms in a patient with hemochromatosis: minor salivary gland biopsy for differential diagnosis. Int J Oral Maxillofac Surg 1987;16:745-748. DOI: 10.1016/s0901-5027(87)80062-0.
26. Sanabria GJA. Desórdenes en el metabolismo del hierro y su asociación con la hemocromatosis, la anemia de los procesos inflamatorios y la ferropenia. Rev Med Cos Cen 2010;67(592):191-194.
27. Pulgarín RLG, Rascovsky RS, Delgado de B JA, Llano SJF, Vélez AJM, Sanz RJA, et al. Enfermedades difusas del hígado: evaluación con resonancia magnética. Med & Lab 2010;16(9-10):459-468.
28. Cervera GLA. Hemocromatosis tipo I. Patogenia y diagnóstico. Medisur 2012;10(2):128-135.
29. Montañón JD, Díaz CM. Hemocromatosis y osteoporosis, a propósito de 4 casos. Rev Osteoporos Metab Miner 2016;8(4):134-137.
30. Apellaniz BO, Seoane VM, Cabanas RL, Macía CM, García-Caballero T. Hemocromatosis neonatal: resultado satisfactorio de la terapia con inmunoglobulina por vía intravenosa a partir de la semana 14 de gestación. Prog Obstet Ginecol 2014;57(6):255-258. DOI: 10.1016/j.pog.2014.03.005.
31. Parra SI, Montes LA, Recaséns FV, Fernández-Mosteirín N, García-Erce JA. Factores predictores de respuesta a las eritroaféresis terapéuticas en pacientes con sobrecarga férrica bioquímica con hemocromatosis hereditaria tipo 1 y sin ella. Med Clin (Barc) 2014;142(5):187-191.
32. Altés MA, Ruiz A. Alternativas al tratamiento habitual de la hemocromatosis hereditaria. Med Clin (Barc) 2014 mar.;142(5):205-207. 2014;142:187-9110.1016/j.medcli.2013.05.043.
33. Pereiro AME, García GJM, Martínez MMA, Alonso de la C JM. Afectación intersticial pulmonar por hemocromatosis como forma de presentación de la enfermedad. Arch Bronconeumo 1995;31(1):37-39. DOI: 10.1016/S0300-2896(15)30987-X.
34. Friedman LS. Liver, biliary tract & pancreas disorders. Hemochromatosis. En: Papadakis MA, McPhee SJ. Current medical diagnosis & treatment. McGraw-Hill Education, New York, 2015:690-692.
35. Pietrangelo A. Hemochromatosis. En: Bope ET, Kellerman RD. Conn's current therapy. Latest approved methods of treatment for the practicing physician. Philadelphia: Elsevier, 2014:806-813.
36. Porter RS (dir.) Sobrecarga de hierro. En: El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica. Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana, 2014:897-900.
37. De Castro del PS, Pérez AJL. Hemocromatosis. En: Díaz-Rubio M, Espinós D. Tratado de Medicina Interna. Madrid: Edit. Médica Panamericana, 1994;2:2225-2229.
38. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the gastrointestinal tract, liver, biliary tract and pancreas. Elsevier, Philadelphia, 2009 (citado en: Vargas SM, Brenes PF. Hemocromatosis como causa de cirrosis en Costa Rica: a propósito de un caso. Med Leg Costa Rica 2011 sept.;28(2):69-74).



39. Pandey S, Pandey S, Shah V, Mani MR, Seath T, Saxena R. Metabolismo del hierro, mutaciones H63D y hemocromatosis hereditaria en pacientes con anemia drepanocítica en la India. *Rev Hematol Mex* 2012;13(2):45-48.
40. Costello DJ, Walsh SL, Harrington HJ, Walsh CH. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Apr. 1;75(4):631-633. doi: 10.1136/jnnp.2003.027441.
41. Fernández MF. Hepatitis crónicas esclerosas (cirrosis hepáticas). Hepatitis crónicas pigmentarias con esclerosis (Cirrosis pigmentarias. Diabetes bronceada), en: Fernández MF (dir.) *Tratado Iberoamericano de Medicina Interna*. Madrid: Edit. Plus Ultra, 1925;4(enfermedades del aparato digestivo):812-814.
42. Brittenham GM. Disorders of iron homeostasis. Iron deficiency and overload. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology. Basic principles and practice*. Philadelphia: Elsevier, 2013:437-449.
43. Duchini A. Hemochromatosis. *Medscape*® 2017 apr. 3.
44. Zhou T, Neubert H, Liu DY, Liu ZD, Ma YM, Kong XL, et al. Iron binding dendrimers: a novel approach for the treatment of haemochromatosis. *J Med Chem* 2006 Jul. 13;49(14):4171-4182. <https://doi.org/10.1021/jm0600949>.
45. Wu B, Smith B, Grace ND. Hereditary hemochromatosis. En: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. *Current diagnosis & treatment. Gastroenterology, hepatology & endoscopy*. New York: McGraw-Hill, 2009:452-459.
46. Pérez TR, Correa P, Restrepo C, Espinosa de R E. Trastornos metabólicos. Hemosiderosis y hemocromatosis. En: Correa P, Arias SJ, Pérez TR, Carbonell L. *Texto de Patología*. México: La Prensa Médica Mexicana, 1970:388-390.
47. Boyd W. Hemochromatosis. En: *The pathology of internal diseases*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1940:383-385.
48. Beretervide JJ, Bounduel AA, Canonico AN, Cardini C, Giusani AA, Lazzari A y col. Enfermedades del hígado y de las vías biliares. Cirrosis pigmentaria o hemocromatosis. En: Cardini C, Beretervide JJ (dirs.) *Terapéutica clínica*. Argentina: Librería El Ateneo Edit., 1952:271-274.
49. Campbell MJ. Hemocromatosis, en: *Patología y clínica médicas*. México: Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana, 1945;II:858-859.
50. Costero I. Hemocromatosis. En: *Tratado de Anatomía Patológica*. México: Edit. Atlante, 1946;I:639-641.
51. Ruiz-Argüelles GJ, Abreu-Díaz G, Ruiz-Delgado GJ. Hemocromatosis hereditaria. Una visión práctica. *Med Univer* 2002;4(14):12-14.
52. Ruiz AGJ, Ruiz DGJ. *Fundamentos de Hematología*. México: Edit. Médica Panamericana, 2014.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Biomics®

El antibiótico de
acción superior

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

**1 SOLA TOMA
AL DÍA**

**NIÑOS
<12 AÑOS
8 MG/KG/DÍA**

**>12 AÑOS
Y ADULTOS
400 MG/DÍA**

**OTITIS
MEDIA**

**FARINGO-
AMIGDALITIS**

SINUSITIS

**BRONQUITIS
NEUMONIA**

Revisar IPP:



BIOM-01A-17
NO. DE ENTRADA: 173300202C5638



Senosiain®



Púrpura trombocitopénica trombótica

Thrombotic thrombocytopenic purpura.

Alejandra Morales-Montoya

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad que forma parte de las microangiopatías trombóticas causada por la deficiencia o mal funcionamiento de la proteína ADAMTS13; tiene tres manifestaciones principales: crónica, idiopática o autoinmunitaria; esta última es la más común; sus manifestaciones clínicas son variables dependiendo del tiempo de evolución; van desde fiebre, fatiga, artralgias, dolor abdominal y lumbar hasta infarto de miocardio, alteraciones neurológicas, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular isquémico y trombosis arterial y venosa. Debido a la complejidad y diversidad de manifestaciones y complicaciones que conlleva esta enfermedad, su diagnóstico y tratamiento oportuno y eficaz aún se dificultan un poco; sin embargo, ahora se cuenta con un tratamiento de primera línea que se basa principalmente en terapia de reemplazo de plasma, que es el más prescrito en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: Microangiopatías trombóticas; púrpura trombocitopénica; proteína ADAMTS13.

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a disease belongs to thrombotic microangiopathies caused by the deficiency or dysfunction of ADAMTS13 protein. It has three possible presentations: chronic, idiopathic or autoimmune, being the last one the most common. Clinical manifestations are variable depending on its time of evolution, it can cause fever, fatigue, arthralgia, abdominal and lumbar pain, as well as myocardial infarction, neurological alterations, renal failure, ischemic stroke and arterial and venous thrombosis. Given the complexity and diversity of the manifestations and complications related to this disease, early and effective diagnosis and treatment are still a little bit difficult; however, now there is a first line treatment which is mainly based on plasma replacement therapy.

KEYWORDS: Thrombotic microangiopathies; Thrombocytopenic purpura; ADAMTS13 protein.

Estudiante de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 21 de noviembre 2018

Aceptado: 28 de enero 2019

Correspondencia

Alejandra Morales Montoya
alejandra.moralesm@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Morales-Montoya A. Púrpura trombocitopénica trombótica. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):906-911. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2741>



ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica, también llamada enfermedad de Moschcowitz, fue mencionada por primera vez por Eli Moschcowitz en 1924,¹ es una enfermedad que forma parte de las microangiopatías trombóticas² junto con el síndrome hemolítico urémico,³ el síndrome hemolítico urémico atípico^{4,5} y las microangiopatías del embarazo.^{6,7} La púrpura trombocitopénica trombótica afecta la microcirculación de todos los órganos, principalmente el corazón, el cerebro, el aparato gastrointestinal y los riñones,¹ por lo que afecta su correcto funcionamiento y amenaza la supervivencia de las personas que padecen la enfermedad. Es causada principalmente por la deficiencia o mal funcionamiento de la proteína ADAMTS13 (una disintegrina y metaloproteasa)^{8,9} y puede manifestarse de manera congénita, autoinmunitaria o ser desencadenada por diversos factores, como infecciones,^{10,11} cirugías, embarazo,⁹ trasplantes o medicamentos.¹²⁻¹⁷

Aunque es una enfermedad poco frecuente, tiene incidencia de cuatro a trece casos por millón de habitantes por año; afecta con más frecuencia a las mujeres y su mortalidad es de, incluso, 90% si no es tratada adecuadamente;¹⁸ sin embargo, cada una de las variantes de esta enfermedad tiene distribución geográfica diferente. La púrpura trombocitopénica trombótica autoinmunitaria es la más común y, debido a que tiene comportamiento similar al de otras enfermedades autoinmunitarias, las mujeres se ven más afectadas que los hombres (2.5:1 a 3.5:1).¹

Manifestaciones clínicas

La púrpura trombocitopénica trombótica produce muchos tipos de manifestaciones debido a dos situaciones fundamentales: primero, su capacidad de afectar diversos sistemas y, segundo, el estado de inflamación y trombosis que es

promovida por la disfunción o baja actividad de la proteína ADAMTS13¹⁹ presente en las personas que la padecen, aunque esta enfermedad se caracteriza por trombocitopenia,²⁰ ya que se acompaña de la destrucción de las plaquetas en el sistema reticuloendotelial,²¹ lo que se convierte en un factor de riesgo de hemorragia, anemia hemolítica y trombosis microvascular, que propicia isquemia de los tejidos.²²⁻²⁴ Por lo general, el inicio de este trastorno es de manera súbita, por lo que no son claros los signos y síntomas iniciales; no obstante, se han descrito en varios pacientes síntomas generales, como mialgias, fiebre, dolor abdominal, artralgias, fatiga, náuseas o dolor lumbar; por lo que el cuadro clínico puede confundirse con otras enfermedades de afectación sistémica, además que pueden encontrarse hemorragias sin causas conocidas, asociadas con la trombocitopenia¹ con petequias en la piel, conocida como púrpura.²⁵

Si en el curso de la enfermedad no es diagnosticada en su etapa inicial, se pueden encontrar manifestaciones relacionadas con el problema microvascular, como infarto de miocardio, alteraciones neurológicas como cefalea o convulsiones, insuficiencia renal²⁶ y trombosis arterial y venosa.²⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica es difícil en etapas tempranas porque los síntomas son muy inespecíficos, lo que da poco espacio a la sospecha diagnóstica, por lo que ésta se hace en etapas muy avanzadas reduciendo de esta manera las oportunidades para un tratamiento eficaz y oportuno. Para el diagnóstico debe considerarse: un recuento de plaquetas generalmente bajo ($< 100 \times 10^9$ células a $< 30 \times 10^9$ células por litro)¹ sin causa conocida,²⁷ baja actividad de la proteína ADAMTS13 ($< 10\%$ - $< 5\%$),²⁸⁻³¹ anticuerpos tipo IgG, IgM o IgA contra esta misma proteína (en los casos de

la manifestación autoinmunitaria),¹⁸ pruebas genéticas en el caso de que se sospeche púrpura trombocitopénica trombótica crónica para conocer el tipo de mutación que se presenta.³²

Se han utilizado otro tipo de pruebas para reconocer las alteraciones que la enfermedad produce en etapas avanzadas, como la elevación de la DHL en suero, troponinas cardíacas, electrocardiograma con evidencia de un infarto de miocardio sin elevación del ST¹ o afectación neurológica,¹⁸ aunque estas alteraciones dependen más de los órganos o sistemas afectados en cada caso. Asimismo, también deben tenerse en cuenta otros diagnósticos diferenciales, como el síndrome hemolítico urémico, el síndrome hemolítico urémico atípico, algunas neoplasias o medicamentos antineoplásicos como la gemcitabina, entre otros; sin embargo, la única enfermedad con tan baja actividad de la proteína ADAMTS13 es la púrpura trombocitopénica trombótica.¹

Aspectos genéticos

La causa fundamental de esta enfermedad es la deficiencia de la proteína ADAMTS13,⁹ que se encarga de dividir el factor von Willebrand (FVW)³³ para que se pueda unir al colágeno expuesto en el endotelio dañado,³⁴ esta deficiencia produce acumulación de multímeros del factor von Willebrand y de plaquetas que, a su vez, condicionan trombos por hiperreactividad del factor von Willebrand,⁹ ello se asocia con isquemia en los sitios afectados.¹ También, por este mecanismo, se produce la destrucción mecánica de los eritrocitos, lo que resulta en anemia hemolítica.³⁵ Esta enfermedad puede ser congénita causando púrpura trombocitopénica trombótica crónica, conocida como síndrome de Upshaw-Schulman o por mecanismos autoinmunitarios adquiridos, relacionada con la producción de autoanticuerpos (IgG4, IgG1, IgG2 y IgG3) anti-ADAMTS13, esta forma de

la púrpura trombocitopénica trombótica puede coexistir con otros procedimientos autoinmunitarios, lo que complica la elección de un tratamiento adecuado y su efectividad.³³

El gen alterado en la forma congénita es el ADAMTS13 C9ORF8 que se encuentra en el cromosoma 9q34, de 37 Kb y 29 exones, los que después de la transcripción y traducción originan una proteína que incluye un péptido señal y un propéptido;²⁵ la actividad de esta proteína puede regularse por su conformación y las interacciones entre sus dominios.³⁶ El trastorno genético se expresa con la deficiencia o disfunción de la proteína ADAMTS13 secundaria a mutaciones que pueden ser homocigotas o heterocigotas y son altamente variables,³⁷ habiéndose descrito las de tipo *missense*, del sitio de empalme, de marco de lectura, deleciones o inserciones. Estas mutaciones pueden encontrarse en varias generaciones de una familia; sin embargo, es posible que no se manifieste en todas porque son autosómicas recesivas, exceptuando las mutaciones c.4143_4144dupA en el exón 29 (marco de lectura) y c.3178C> T (p.R1060W) en el exón 24 (*missense*), por esto la púrpura trombocitopénica trombótica crónica afecta de igual manera a hombres y mujeres y se manifiesta principalmente en países como Escandinavia, Francia, Italia, Turquía y en personas residentes de Estados Unidos que tengan ascendencia europea.¹

Asimismo, en la variable autoinmunitaria de la enfermedad pueden encontrarse cierto tipo de alteraciones genéticas que predisponen a la aparición de esta enfermedad, por ejemplo, el polimorfismo c.1858C> T del gen PTPN22 que codifica una proteína tirosina fosfatasa importante en el proceso de activación de los linfocitos, también los locus que codifican las moléculas de antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR y DQ juegan un papel en el aumento de la probabilidad de padecer este trastorno, éstos son



heredados como haplotipos y se han reportado en la bibliografía varios haplotipos asociados con el aumento o disminución de la susceptibilidad para padecer la enfermedad.³⁸

Tratamiento

No existe un tratamiento que sea cien por ciento efectivo o que resulte igual en todos los pacientes; sin embargo, la terapia de remplazo de plasma³⁹ disminuye la mortalidad en 10 a 20%²⁵ debido a que la remoción de parte del plasma del paciente ayuda a la eliminación de los multímeros de FVW, de los anti-ADAMTS13 y aumenta la acción de la proteína ADAMTS13, con lo que se obtiene mejoría notoria.¹ Asimismo, pueden prescribirse corticoesteroides como tratamiento coadyuvante de la terapia de remplazo de plasma en los casos en que la causa de la enfermedad sea autoinmunitaria,^{40,41} ya que se ha mostrado que este tipo de medicamentos disminuye la respuesta del sistema inmunitario. Se ha sugerido la administración de anticuerpos monoclonales, como el eculizumab, un inhibidor del factor 5 del complemento, prescrito inicialmente en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con resultados alentadores en SUH.⁴²⁻⁴⁵ El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20 que propicia disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas,⁴⁶ puede tener utilidad en casos de púrpura trombocitopénica trombótica autoinmunitaria y caplacizumab, un nanocuerpo anti-FVW probado en ensayos clínicos que evita la unión de las plaquetas al FVW defectuoso evitando de esta manera que se formen los trombos,²⁴ mostrando buenos resultados en la terapia. También se ha administrado el eltrombopag (agonista del receptor de trombopoyetina) en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica crónica para incrementar la producción de plaquetas⁴⁷ con mejoría en el recuento de éstas y alivio de las manifestaciones clínicas. Asimismo, en estudios clínicos se ha demostrado que la N-acetilcisteína (NAC), un mucolítico,

reduce los enlaces disulfuro en el FVW, lo que disminuye el tamaño del multímero, lo que representa nuevas opciones de tratamiento.⁴⁸

REFERENCIAS

1. Kremer JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17020. doi: 10.1038/nrdp.2017.20.
2. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo* 2017;11:220-226. doi: 10.1007/s12254-018-0429-6.
3. Birlutiu V, Birlutiu RM. Haemolytic-uremic syndrome due to infection with adenovirus: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(7). doi: 10.1097/MD.0000000000009895.
4. Yap Y, Sathar J, Law KB, Zulkurnain PA, Edmund SC, Chang KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of thrombotic microangiopathy in Malaysia. *Blood Research* 2018;53(2):130-137. doi: 10.5045/br.2018.53.2.130.
5. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods* 2018;461:15-22. Doi: 10.1016/j.jim.2018.07.006.
6. Neave L, Scully M. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy. *Transfus Med Rev* 2018;32(4):230-236. doi: 10.1016/j.tmr.2018.08.002.
7. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens* 2018;12:29-34. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
8. Plautz WE, Raval JS, Dyer MR, Rollins-Raval MA, Zuckbraun BS, Neal MD. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. *Transfusion* 2018;58(10):2453-2462. doi: 10.1111/trf.14804.
9. Schelpe A, Orlando C, Ercig B, Geeroms C, Pareyn I, Vandeputte N, et al. Child-onset thrombotic thrombocytopenic purpura caused by p.R498C and p.G259PfsX133 mutations in ADAMTS13. *Eur J Haematol* 2018 May 15. doi: 10.1111/ejh.13094.
10. Joseph A, Rafat C, Zafrani L, Mariani-Kurkdjian P, Veyradier A, Hertig A, et al. Early differentiation of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in critically ill adults with thrombotic microangiopathy syndromes. *Crit Care Med* 2018;46(9):e904-e911. doi: 10.1097/CCM.0000000000003292.
11. Caeiro Alves F, Aguiar R, Pessegueiro P, Pires C. Thrombotic microangiopathy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *BMJ Case Rep* 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-222582.
12. Jodele S. Complement in pathophysiology and treatment of transplant-associated thrombotic microangiopathies. *Semin Hematol* 2018;55(3):159-166. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.003.

13. Özdemir BH, Ok Atılgan A, Yılmaz Akçay E, Özdemir G, Ayvazoğlu Soy E, Akdur A, et al. *De novo* thrombotic microangiopathy in renal transplant patients. *Exp Clin Transplant* 2018;16 Suppl 1(Suppl 1):131-135. doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.P27.
14. Atallah-Yunes SA, Soe MH. Drug-induced thrombotic microangiopathy due to cumulative toxicity of ixazomib. *Case Rep Hematol* 2018; 2018:7063145. doi: 10.1155/2018/7063145.
15. Wang X, Zhang S, Li L, Hua J, Zhu L, Li L, Zhang G. Ticagrelor-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(26):e11206. doi: 10.1097/MD.0000000000011206.
16. Baysal M, Ümit EG, Sarıtaş F, Kodal NS, Demir AM. Drug induced thrombotic microangiopathy with certolizumab pegol. *Balkan Med J* 2018;35(5):398-399. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1224.
17. Demirsoy ET, Mehtap O, Atesoglu EB, Tarkun P, Eren N, Gedük A, et al. Dasatinib-induced immune mediated-thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2018;57(2):222-224. doi: 10.1016/j.transci.2018.02.003.
18. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J* 2017;130(4):466-471. doi: 10.1182/blood-2016-12-758656.
19. Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood* 2018;132(9):903-910. doi: 10.1182/blood-2018-02-791533.
20. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2017;65(1). doi: 10.1002/pbc.26736.
21. Barbosa AM, Albuquerque R, Simoes CI, Saraiva FW, Gomes O, Da Silva MH, et al. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Braz J Hematol Hemotherapy* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.09.005>.
22. Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, Krause SW. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol* 2017;177(4):612-619. doi: 10.1111/bjh.14628.
23. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2018;98(6):354-361.
24. Peyvani F, Scully M, Kremer JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemostasis* 2017;15(7):1448-1452. doi: 10.1111/jth.13716.
25. Ercig B, Wichapong K, Reutelingsperger CPM, Vanhoorelbeke K, Voorberg J, Nicolaes GAF. Insights into 3D structure of ADAMTS13: A stepping stone towards novel therapeutic treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2018;118(1):28-41. doi: 10.1160/TH17-06-0404.
26. Atrash S, Sasapu A, Pandey S, Cottler-Fox M, Motwani P. Complement regulatory genetic mutations in the setting of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: a case series. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2017;2(1):69-73. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.11.004.
27. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Advances* 2017;1(25):2414-2420. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010942.
28. Jia X, He Y, Ruan CG. Research advances of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;26(4) :1230-1234. <http://dx.doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.048>.
29. Pandey S, Cottler-Fox M. ADAMTS13 testing methodologies and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): Conflicting results can pose a clinical dilemma. *Ann Clin Lab Sci* 2018;48(3):373-376.
30. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(19) :327-334. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
31. Oka S, Nohgawa M. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult. *Leuk Res Rep* 2017;8:1-3. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.lrr.2017.06.001>.
32. Conboy E, Partain PI, Warad D, Kluge ML, et al. A severe case of congenital thrombotic thrombocytopenia purpura resulting from compound heterozygosity involving a novel ADAMTS13 pathogenic variant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):60-62. doi: 10.1097/MPH.0000000000000895.
33. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, et al. An open conformation of ADAMTS13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2018;16(2):378-388. doi: 10.1111/jth.13922.
34. South K, Freitas MO, Lane DA. A model for the conformational activation of the structurally quiescent metalloprotease ADAMTS13 by von Willebrand factor. *J Biol Chem* 2017;292(14):5760-5769. doi: 10.1074/jbc.M117.776732.
35. Schapkaitz E, Schickerling TM. The diagnostic challenge of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children: case report and review of the literature. *Lab Med* 2018;49(3):268-271. doi: 10.1093/labmed/lmy015.
36. Nowak AA, O'Brien H, Henne P, Doerr A, Vanhoorelbeke K, Laffan MA, et al. ADAMTS13 glycans and conformation-dependent activity. *J Thromb Haemost* 2017;15(6):1155-1166. doi: 10.1111/jth.13688.



37. Fidalgo T, Martinho P, Pinto CS, Oliveira AC, Salvado R, Borràs N, et al. Combined study of ADAMTS13 and complement genes in the diagnosis of thrombotic microangiopathies using next-generation sequencing. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1(1):69-80. <https://doi.org/10.1002/rth2.12016>.
38. Sinkovits G, Szilágyi A, Farkas P, Inotai D, Szilvási A, Tordai A, et al. The role of human leukocyte antigen DRB1-DQB1 haplotypes in the susceptibility to acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Human Immunol* 2016. doi: 10.1016/j.humimm.2016.11.005.
39. Momtaz M, Fayed A, Marzouk K, Shaker A. Therapeutic plasma exchange outcomes in Cairo university hospitals: 6 years experience. *Ther Apher Dial* 2018. doi: 10.1111/1744-9987.12710.
40. Takase K, Kada A, Iwasaki H, Yoshida I, Sawamura M, Yoshio N, et al. High-dose dexamethasone therapy as the initial treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura: protocol for a multicenter, open-label, single arm trial. *Acta Med Okayama* 2018;72(2):197-201. doi: 10.18926/AMO/55863.
41. Joly BS, Vanhoorelbeke K, Veyradier A. Understanding therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med* 2017;43(9):1398-1400. doi: 10.1007/s00134-016-4662-3.
42. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, Rueda JF, DeLoughery TG. When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033.
43. Tagle R, Rivera G, Walbaum B, Sepúlveda RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. Report of two cases treated with eculizumab. *Rev Med Chil* 2018;146(2):254-259. doi: 10.4067/s0034-98872018000200254.
44. Vondrák K, Seeman T. Successful 7-year eculizumab treatment of plasmapheresis-resistant recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome due to complement factor h hybrid gene: a case report. *Transplant Proc* 2018;50(3):967-970. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.012.
45. Sasapu A, Cottler-Fox M, Motwani P. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017;30(2):182-183.
46. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018. doi: 10.1182/blood-2018-04-840090.
47. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MS, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527-2536. doi: 10.1182/blood-2017-04-748707.
48. Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, et al. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129:1030-1038. doi: 10.1182/blood-2016-09-738856.

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 horas**⁴



De 15 años en adelante
Tabletas de 10 mg



De 6 a 14 años
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 meses a 2 años
Sobres con granulado de 4 mg

El poder
de la *inspiración*

REFERENCIAS: 1. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(50):847-55. 2. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:839-50. 3. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(1):47-58. 4. Biernacki HM, Kharitonov SA, Biernacka HM, Barnes PJ. Efficacy of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest. 2005;128(4):1958-63. 5. Anjuli NP, George ecacia y Tolerabilidad de montelukast solo o en combinacion con loratadina en la rinitis alergica estacional: un estudio multicentrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en otoño. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2002;88(6):June Reg. Núm. 298M2011, 065M2012, 117M2014 SSA IV Num. Aviso 163300202C4332





Rifaximina-alfa en el tratamiento de la enfermedad diverticular. Evidencia y conceptos actuales

Rifaximin-alpha in the treatment of diverticular disease. Evidence and current concepts.

Karla Rocío García-Zermeño,¹ Miguel Ángel Valdovinos-Díaz,² Ricardo Raña-Garibay,³ Ana Teresa Abreu y Abreu,⁴ José María Remes-Troche¹

Resumen

La enfermedad diverticular o diverticulosis es una de las enfermedades digestivas más frecuentes en los países occidentales y esto se ha relacionado con múltiples factores, como el consumo de una dieta baja en fibra, el sedentarismo y el envejecimiento. El espectro de la enfermedad diverticular es amplio e incluye desde las formas asintomáticas (diverticulosis) hasta la existencia de complicaciones, como hemorragia, inflamación y perforación, pasando por formas intermedias, como la colitis segmentaria. Recientemente se describió que la disbiosis puede jugar un papel fundamental en la aparición de las complicaciones de la diverticulosis y al respecto se ha demostrado que la administración de moduladores eubióticos, específicamente la rifaximina, puede ser útil. La rifaximina es un antibiótico no absorbible con efectos eubióticos y antibióticos únicos en el tratamiento de los pacientes con enfermedad diverticular. La evidencia demuestra que la administración del polimorfo alfa de la rifaximina (rifaximina-alfa) en enfermedad diverticular no complicada solo o en asociación con fibra es segura y efectiva. Los datos disponibles de múltiples estudios reportan alivio significativo de los síntomas e incluso prevención de nuevos episodios de diverticulitis aguda, por lo que diferentes guías y consensos en todo el mundo consideran a rifaximina-alfa parte primordial en el tratamiento de la enfermedad diverticular. La eficacia, seguridad y tolerancia de otros polimorfos de la rifaximina diferentes a la alfa se desconocen, por lo que no es apropiado asumir similitud o equivalencia con base en los estudios en los que se evaluó la rifaximina-alfa.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad diverticular; diverticulitis; rifaximina; microbiota; disbiosis.

Abstract

Diverticular disease or diverticulosis is one of the most frequent gastrointestinal diseases in Western countries, and has been linked to multiple factors such as the consumption of a low-fiber diet, sedentary lifestyle and aging. The spectrum of diverticular disease is broad and includes from asymptomatic forms (diverticulosis) to complications, such as hemorrhage, inflammation and perforation, passing through intermediate forms, such as segmental colitis. Recently it has been described that dysbiosis can play a fundamental role in the development of complications of diverticulosis and in this respect it has been shown that the administration of eubiotic modulators, specifically rifaximin, can be useful. Rifaximin is a nonabsorbable antibiotic with unique eubiotic and antibiotic effects in the management of patients with diverticular disease. Evidence shows that the use of the alpha polymorph of rifaximin (rifaximin-alpha) in uncomplicated diverticular disease alone or in association with fiber is safe and effective. The data available from multiple studies report significant symptomatic improvement and even prevention of new episodes of acute diverticulitis, which is why it is considered as a fundamental part in the treatment of diverticular disease by different guides and consensus at a global level. Efficacy, safety and tolerance of other polymorphs of rifaximin other than alpha are unknown, so it is not appropriate to assume similarity or equivalence based on the studies where rifaximin-alpha was evaluated.

KEYWORDS: Diverticular disease; Diverticulitis; Rifaximin; Microbiota; Dysbiosis.

¹ Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

² Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

³ Hospital Español de México, Ciudad de México, México.

⁴ Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México.

Recibido: 27 de noviembre 2018

Aceptado: 12 de diciembre 2018

Correspondencia

José María Remes Troche
jose.remes.troche@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Zermeño KR, Valdovinos-Díaz MA, Raña-Garibay R, Abreu y Abreu AT y Remes-Troche JM. Rifaximina-alfa en el tratamiento de la enfermedad diverticular. Evidencia y conceptos actuales. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):912-926. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2755>



ANTECEDENTES

La enfermedad diverticular o diverticulosis es una de las enfermedades digestivas más frecuentes en los países occidentales y se ha relacionado con múltiples factores, como el consumo de una dieta baja en fibra, el sedentarismo, disbiosis e incluso considerar que es un fenómeno natural como parte del envejecimiento. Por ejemplo, la diverticulosis en sujetos menores de 40 años es poco frecuente; sin embargo, después de 70 años de edad incluso 60% de los individuos la puede padecer.¹ Un estudio reciente realizado en Edimburgo, por ejemplo, reporta que la incidencia de diverticulosis en sujetos que se someten a un estudio de colon por enema es de 1.55 por 1000.² Asimismo, la diverticulosis se ha convertido en el hallazgo más frecuente durante la realización de colonoscopias dentro de los programas de detección oportuna de cáncer de colon.³

Se sabe que la historia natural de la diverticulosis puede ser variable y si bien en una gran mayoría su existencia no genera síntomas o complicaciones, entre 15 y 20% de los pacientes están en riesgo de complicaciones (inflamación, sangrado o perforación), que tienen morbilidad y mortalidad altas.³

El tratamiento tradicional de la diverticulosis, con el objetivo de evitar las complicaciones, incluye una serie de recomendaciones tradicionales (con evidencia moderada), como llevar una dieta rica en fibra, evitar el consumo de semillas (nueces, maíz, palomitas), mayor ingesta de líquidos y evitar el consumo de aspirina o antiinflamatorios no esteroides (AINEs).¹ Sin embargo, recientemente se describió que la disbiosis puede jugar un papel fundamental en la aparición de las complicaciones de la diverticulosis y al respecto se ha demostrado que la administración de moduladores eubióticos, específicamente la rifaximina, puede ser una medida muy efectiva.³

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia respecto a los mecanismos de acción y la eficacia clínica de rifaximina (particularmente de su polimorfo alfa) en el amplio espectro de la enfermedad diverticular.

Rifaximina. Mecanismos de acción y efectos en la microbiota intestinal

Los antibióticos tienen dos efectos reconocidos en la microbiota intestinal: 1) el efecto clásico contra microorganismos patógenos que constituye la principal indicación en la práctica clínica y 2) un efecto modulador en la microbiota comensal del intestino que puede tener consecuencias negativas, como la disbiosis (por ejemplo, diarrea asociada con antibióticos, infección por *Clostridium difficile*) y la inducción de resistencia bacteriana a antibióticos o, bien, efectos positivos mediante la inducción del crecimiento de bacterias benéficas para el huésped. Estos efectos positivos en la microbiota intestinal se han denominado efectos eubióticos.⁴

Mecanismo de acción y efectos bactericidas de rifaximina

Derivada de la rifamicina, la rifaximina-alfa es un antibiótico sintético, bactericida, de amplio espectro, no absorbible, que inhibe la síntesis del ARN bacteriano por su unión con la subunidad beta de la ARN polimerasa bacteriana ADN dependiente.⁵ La fracción liberada en el tubo gastrointestinal se excreta en heces con las características naturales del fármaco sin modificaciones, la polimorfa alfa le permite una absorción sistémica casi nula (0.4%) de la dosis administrada vía oral. La rifaximina tiene distintos cristales polimorfos denominados con letras griegas: α , β , γ , δ , ϵ , que son hidratos de rifaximina con diferente contenido de agua, existe también una forma no cristalina, denominada rifaximina amorfa, que tiene modificaciones en su proceso de purificación. La rifaximina amorfa

y la cristalina contienen el mismo ingrediente activo; sin embargo, entre ambas existen diferentes propiedades fisicoquímicas que modifican considerablemente la solubilidad y biodisponibilidad de cada molécula afectando sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.⁶ Los distintos polimorfos de rifaximina muestran diferentes perfiles de solubilidad y biodisponibilidad que se traducen en variaciones en la absorción predecibles por su estructura, mientras que la rifaximina amorfa, una forma no cristalina o una mezcla de varios polimorfos, tiene una absorción sistémica impredecible.⁶ Debido a que las secreciones gástricas no inactivan a rifaximina alfa, por su escasa absorción oral, no requiere ajustes en pacientes con insuficiencia hepática o renal; su biodisponibilidad es < 0.4% después de su administración oral, aproximadamente 97% de la dosis se excreta sin cambios en las heces, se encuentra 0.32% de la dosis en orina y sin concentraciones detectables en la bilis ni en la leche materna.^{5,6}

La rifaximina tiene actividad contra bacterias grampositivas y negativas, aerobias y anaerobias y especialmente contra múltiples enteropatógenos, como *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Escherichia coli* enteroagregativa, enterotoxigénica, enterohemorrágica y enteroinvasiva; contra *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella* spp, incluyendo *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*; *Serratia* spp y *Vibrio* spp.⁷⁻¹⁴ Su gran solubilidad en la bilis explica, en parte, su importante actividad contra enterobacterias, especialmente en el tubo digestivo proximal. Por este efecto, la rifaximina es de gran utilidad en el tratamiento de la diarrea del viajero, la diarrea aguda infecciosa, el síndrome de intestino irritable (SII), el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano y la encefalopatía hepática.

Otros mecanismos de la rifaximina es proporcionar un efecto citoprotector, evitar la traslocación

bacteriana e, incluso, se han descrito propiedades antiinflamatorias, lo que le otorga la propiedad de inmunomodulación.^{5,6}

Efectos eubióticos de rifaximina en la microbiota en trastornos digestivos

Además del efecto antibiótico tradicional de la rifaximina, estudios recientes demostraron que esta molécula tiene efectos moduladores positivos (eubióticos) en la microbiota intestinal. Brigidi y colaboradores,¹⁵ al utilizar técnicas dependientes de cultivo, demostraron que la rifaximina a dosis de 1800 mg/día durante 10 días y después de tres ciclos incrementó la concentración de *Bifidobacteria* en 12 pacientes con colitis ulcerosa. Maccaferri y su grupo,¹⁶ al usar un modelo de cultivos continuo y algunas técnicas moleculares, demostraron que rifaximina a dosis de 1800 mg/día no alteró la composición global de la microbiota, pero favoreció el crecimiento de *Bifidobacterium*, *Atopobium* y *Faecalibacterium prausnitzii* en cuatro pacientes con enfermedad de Crohn activa. Bajaj y colaboradores,¹⁷ al usar técnicas de pirosecuenciación, no encontraron un cambio significativo en la composición global de la microbiota fecal en 20 pacientes con encefalopatía hepática tratados con 1100 mg/día de rifaximina; sin embargo, los autores identificaron cambios significativos en los productos metabólicos bacterianos o metaboloma. Xu y su grupo,¹⁸ en un modelo murino de hiperalgesia visceral demostró que 150 mg/kg/día de rifaximina incrementaron la abundancia de *Lactobacilli* en el íleon terminal y disminuyeron los géneros *Clostridiaceae*, *Erysipelotrichaceae* y *Peptostreptococcaceae*. Hace poco Soldi y colaboradores¹⁹ evaluaron con técnicas de metagenómica el efecto de 1650 mg/día de rifaximina durante 14 días en la microbiota fecal en 15 pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento. Estos autores encontraron incremento en la abundancia de



Faecalibacterium prausnitzii, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* y reducción de *Clostridiaceae* y *Streptococcaceae*, sin efecto significativo en la composición global de la microbiota intestinal. De la misma manera, Ponziani y su grupo²⁰ investigaron con técnicas de metagenómica la composición de la microbiota en pacientes con diversos trastornos gastrointestinales, como síndrome de intestino irritable con estreñimiento, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, encefalopatía hepática y enfermedad diverticular después de un tratamiento con rifaximina a dosis de 1200 mg/día durante 14 días. Los autores no demostraron un cambio significativo en la composición total de la microbiota, pero sí incremento en la abundancia de *Lactobacilli*.

Aunque el número de estudios que han evaluado el efecto de la rifaximina en la microbiota intestinal es limitado y con muestras pequeñas de pacientes, parece ser consistente el hallazgo de que el tratamiento con rifaximina incrementa la abundancia de microorganismos considerados benéficos para el huésped, éstos incluyen *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* y *Faecalibacterium prausnitzii* (**Figura 1**). Las bifidobacterias se utilizan comúnmente como probióticos, tienen efectos antiinflamatorios locales y sistémicos y son efectivos para prevenir la diarrea asociada con antibióticos y en el manejo de la diarrea infecciosa. *Faecalibacterium prausnitzii* es una bacteria productora de butirato, un ácido graso de cadena corta con gran actividad metabólica, esencial para el ciclo celular del enterocito y con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Los lactobacilos también se usan como probióticos y tienen efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antibacterianos, antivirales y antioxidantes.

El incremento en la abundancia de estos microorganismos benéficos y de sus productos metabólicos podría explicar algunos de los efectos terapéuticos de la rifaximina en trastornos

digestivos como el síndrome de intestino irritable con estreñimiento, la enfermedad diverticular y la encefalopatía hepática.

El espectro clínico de la enfermedad diverticular

Clasificación clínica

Los divertículos colónicos son saculaciones o evaginaciones adquiridas de las capas de la mucosa y submucosa que penetran por la pared del colon, típicamente, donde atraviesan las arterias.²¹ Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pacientes con divertículos en el colon permanecen asintomáticos durante su vida, condición comúnmente referida como diverticulosis o enfermedad diverticular asintomática. Asimismo, la enfermedad diverticular sintomática se refiere a cualquier padecimiento en el que los divertículos se asocian con síntomas y tienen amplio rango de manifestaciones clínicas, puede clasificarse como no complicada, recurrente o complicada. Hasta el día de hoy, no hay un consenso respecto a la clasificación adecuada de la enfermedad diverticular.

Las clasificaciones actuales se basan en hallazgos clínicos, radiológicos o quirúrgicos. Debido a la necesidad de tener un sistema de clasificación útil para guiar la toma de decisiones clínicas y tratamientos, esta revisión combina las clasificaciones disponibles con el conocimiento actual de la práctica con el objetivo de mejorar la comunicación mutua entre médicos de diferentes especialidades y apoyar la toma de decisiones clínicas. Esta clasificación incluye los siguientes términos (**Figura 2**):

Diverticulosis: el término se utiliza para describir la existencia de divertículos colónicos. A menudo es un hallazgo incidental en pacientes sometidos a estudios de imagen o colonoscopia por otra indicación.²² Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no está

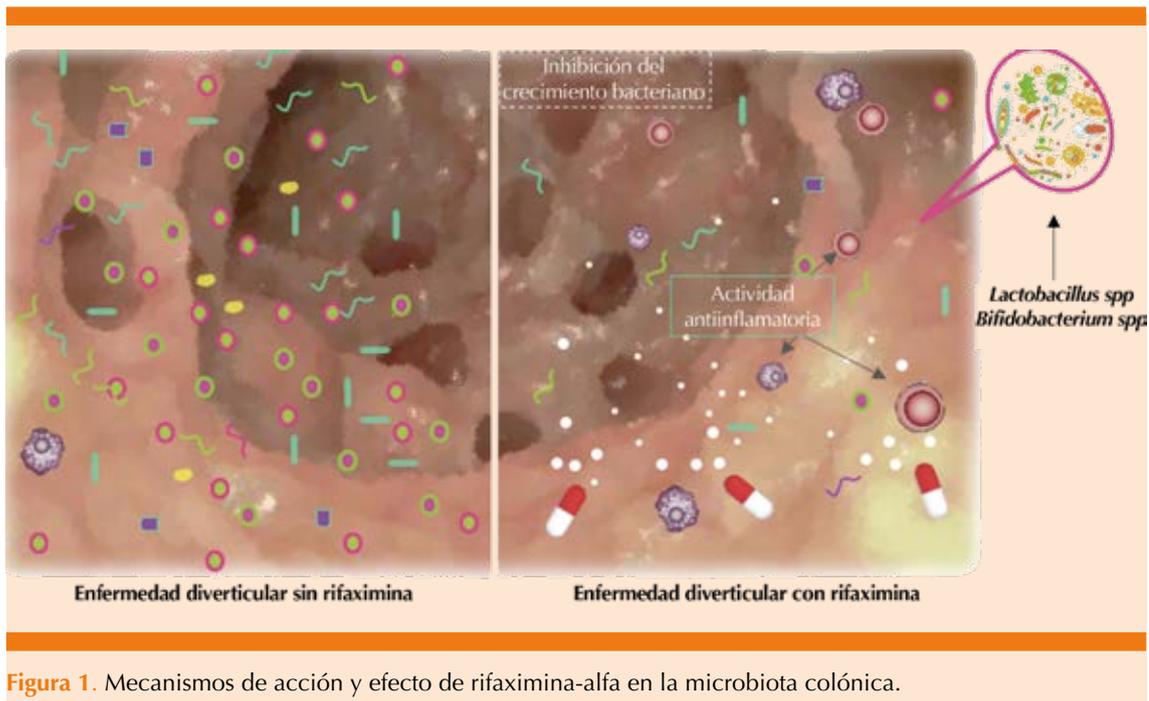


Figura 1. Mecanismos de acción y efecto de rifaximina-alfa en la microbiota colónica.

clara, porque no hay indicación de tratamiento o seguimiento adicional para estos pacientes.

Enfermedad diverticular sintomática no complicada: la enfermedad diverticular sintomática no complicada (SUDD por las siglas en inglés de *symptomatic uncomplicated diverticular disease*) se define como diverticulosis crónica asociada con dolor abdominal crónico, generalmente con distensión abdominal y cambios en el hábito intestinal, en ausencia de síntomas agudos de diverticulitis o cambios macroscópicamente manifiestos.²³ Este padecimiento, reconocido recientemente, pudiera ser la manifestación clínica más común de la enfermedad diverticular y en muchas ocasiones puede confundirse con los síntomas atribuidos al SII, incluso podrían coexistir. La distinción clínica entre estas dos afecciones representa un reto y debe basarse en la semiología del paciente (duración e inicio de los síntomas, localización del dolor, etc.) como se muestra en el **Cuadro 1**.

Enfermedad diverticular complicada: se define como la existencia de complicaciones asociadas con los divertículos y que incluyen:

1. *Diverticulitis aguda:* esta afección se distingue por un proceso inflamatorio agudo de los divertículos.²¹⁻²³ Es la complicación más común de la diverticulosis y ocurre en aproximadamente 10 a 25% de los pacientes. La magnitud y extensión determina el cuadro clínico y las complicaciones concomitantes y, por tanto, el tratamiento dependerá de esto. La inflamación limitada (peridiverticulitis) se considera un proceso menos grave los abscesos, perforaciones, fístulas u obstrucción. La DA puede dividirse en :
 - *Diverticulitis aguda no complicada:* se distingue por dolor abdominal intenso en la fosa iliaca derecha, resistencia muscular voluntaria, dolor a la descompresión, puede o no ha-

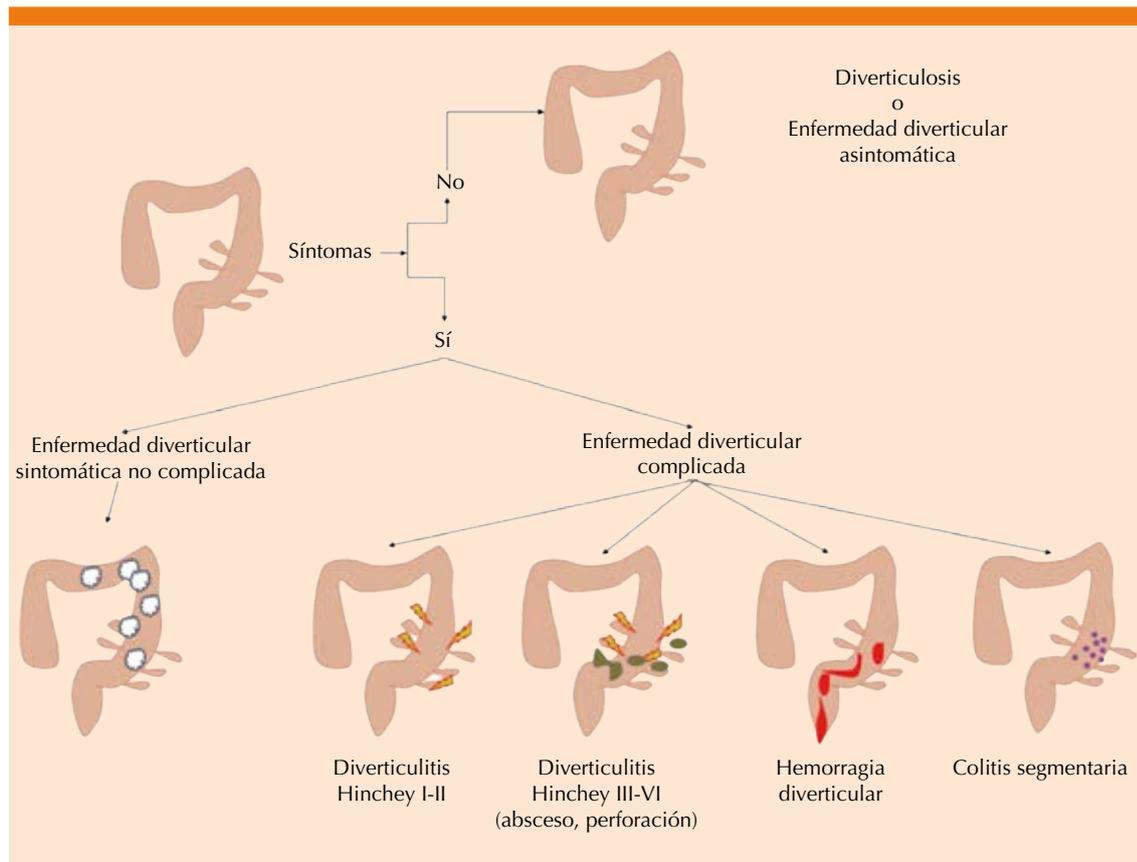


Figura 2. Clasificación clínica de la enfermedad diverticular.

Cuadro 1. Características clínicas que permiten diferenciar entre síndrome del intestino irritable y enfermedad diverticular sintomática no complicada

Características del dolor abdominal	Enfermedad diverticular sintomática no complicada	Síndrome del intestino irritable
Difuso/generalizado	No	Sí
Localizado en la fosa iliaca izquierda	Sí	No
Se alivia al defecar	Poco frecuente	Muy frecuente
Despierta al paciente por la noche	Sí	No

ber fiebre, en la biometría hemática se observa leucocitosis y bandemia, pero la tomografía computada multicorte (TCM) solo evidencia engrosamiento de la pared colónica afectada, con afectación de la grasa

peridiverticular, pero sin datos de absceso, fístula, perforación o estenosis.

- *La diverticulitis aguda complicada* es la que muestra síntomas y signos similares a la DA no complicada,

pero la TCM evidencia imagen de absceso, pneumoperitoneo, gas en la cavidad vaginal o vesical o simplemente una franca disminución del calibre, con dilatación proximal.

2. *Hemorragia diverticular*: esta complicación es resultante del sangrado agudo de los vasos adyacentes a la formación del divertículo y su manifestación clínica más común es la hematoquezia que, según la magnitud del sangrado, puede condicionar inestabilidad hemodinámica.²¹⁻²³
3. *Colitis segmentaria asociada con diverticulosis*: ésta es una afección recientemente descrita que se distingue por la inflamación segmentaria inespecífica del colon sigmoide, adyacente a la existencia de múltiples divertículos. La manifestación inicial suele ser hemorragia rectal con diarrea, dolor abdominal o ambos, en ausencia de un proceso inflamatorio agudo grave.²⁴

Clasificación endoscópica

Además de esta caracterización clínica, existe una clasificación endoscópica desarrollada recientemente. La Medición de Complicaciones e Inflamación Diverticular (clasificación DICA por las siglas en inglés de *diverticular inflammation and complication assessment*) consta de cuatro elementos a evaluar (**Cuadro 2**):²⁵

1. *Extensión de la diverticulosis*: se refiere a la localización en la que se encuentran (ascendente o descendente). Se asignan dos puntos a la diverticulosis localizada en el colon izquierdo debido a que la diverticulosis (y, por tanto, la diverticulitis) ocurre con mayor frecuencia en el colon izquierdo.
2. *Número de divertículos (en cada segmento)*: más de 15 o menos de 15.

Cuadro 2. Clasificación endoscópica DICA (Medición de Complicaciones e Inflamación Diverticular) de enfermedad diverticular

Características evaluadas	Puntos
Extensión de la diverticulosis	
Colon descendente	2
Colon ascendente	1
Número de divertículos en cada segmento	
Grado I (hasta 15)	0
Grado II (más de 15)	1
Signos de inflamación	
Edema/hiperemia	1
Erosiones	2
Colitis segmentaria asociada con divertículos	3
Complicaciones	
Rigidez del colon	4
Estenosis	4
Pus	4
Sangrado	4

DICA 1: 1 a 3 puntos; DICA 2: 4 a 7 puntos; DICA 3: > 7 puntos.

3. *Inflamación*: evidencia endoscópica de edema-hiperemia; colitis segmentaria por erosiones asociada con diverticulosis.
4. *Complicaciones*: aquí se consideran cuatro situaciones:
 - *Rigidez del colon*: inadecuada distensión a la insuflación, que también incluye estenosis leve; es decir, que permite el paso del colonoscopio a través del lumen.
 - *Estenosis*: estenosis que no permite el paso del colonoscopio estándar o disminuye la luz con riesgo elevado de perforación debido a algunas características anatómicas (por ejemplo, varios divertículos en la flexura esplénica).
 - *Pus*: material purulento que pase a través de la abertura diverticular.
 - *Hemorragia* evidente.

Con base en este sistema de puntuación se considera DICA 1: hasta tres puntos (**Figura 3A-B**); DICA 2: de cuatro a siete puntos (**Figura 3C-D**), y DICA 3: más de siete puntos (**Figura 3D-E**). El puntaje DICA parece estar relacionado con la severidad del dolor abdominal, la tasa de sedimentación globular y las concentraciones de PCR.²⁵

Clasificación radiológica

En 1978, Hinchey y colaboradores publicaron su clasificación de la diverticulitis aguda.²⁶ La

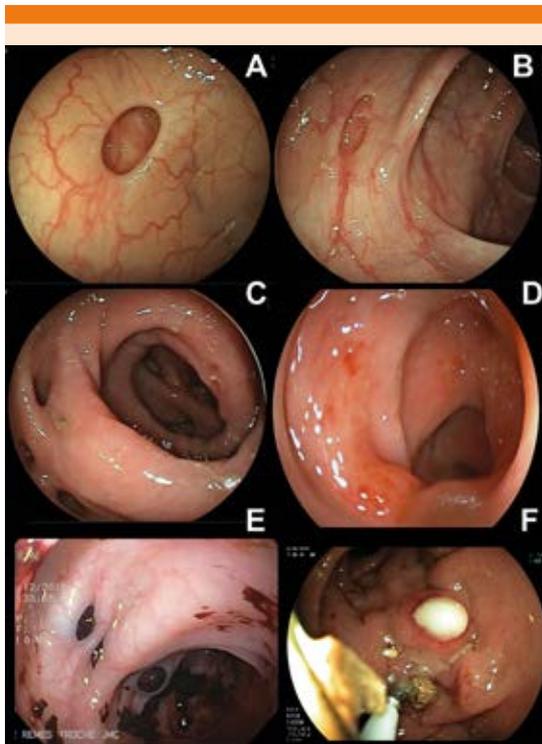


Figura 3. Imágenes representativas de la clasificación endoscópica DICA de la enfermedad diverticular. **A.** Diverticulosis sin inflamación. **B.** Edema e hiperemia, corresponden a una clasificación de DICA 1. **C.** Erosiones e inflamación. **D.** Colitis segmentaria que corresponde a una clasificación de DICA 2. **E.** Hemorragia. **F.** Pus que corresponde a una clasificación de DICA 3. DICA: Medición de *Complicaciones e Inflamación Diverticular*.

clasificación de Hinchey se ha utilizado tradicionalmente en la bibliografía internacional para distinguir cuatro etapas de la enfermedad (**Cuadro 3**). Desde la introducción de la tomografía computada (TAC) en el decenio de 1980 esta modalidad de imagen se ha establecido como la principal herramienta de diagnóstico en la evaluación de la enfermedad diverticular. La información mucho más detallada por medio de la TAC llevó a modificaciones de la clasificación original de Hinchey. Las subcategorías pueden definirse tomando en cuenta los hallazgos radiológicos. Por tanto, en 1997, Sher y su grupo introdujeron la primera modificación para distinguir entre un absceso pericólico (estadio I), abscesos distantes susceptibles de drenaje percutáneo (estadio IIa) y abscesos complejos asociados con una posible fístula (estadio IIb).²⁷ Esta modificación también implicó el uso de nuevas estrategias de tratamiento, como el drenaje percutáneo guiado por TAC.

Desde entonces se han propuesto múltiples modificaciones siempre basadas en la clasificación de Hinchey, sin embargo, todas las pautas distinguen entre diverticulitis no complicada y complicada. Las complicaciones generalmente se definen como abscesos, perforación, fístula y estenosis.

Cuadro 3. Clasificación tomográfica de Hinchey de enfermedad diverticular y su modificación por Sher y colaboradores

Clasificación de Hinchey	Clasificación de Hinchey modificada por Sher y colaboradores
I Absceso pericólico o flegmón	I Abscesos pericólicos
II Absceso pélvico, intra-abdominal o retroperitoneal	IIa Abscesos distantes aptos a drenaje percutáneo
III Peritonitis purulenta generalizada	IIb Abscesos complejos asociados con fístula
VI Peritonitis fecal generalizada	III Peritonitis purulenta generalizada
	VI Peritonitis fecal

El manejo de la enfermedad diverticular y rifaximina

Como se menciona en el apartado anterior, la distinción entre una enfermedad diverticular sintomática no complicada, complicada limitada o complicada con perforación conlleva a la diversidad en su manejo. Si bien la enfermedad diverticular sintomática no complicada y la diverticulitis no complicada se consideran afecciones leves en las que el tratamiento médico es la piedra angular, es claro que en la enfermedad con complicaciones más graves las opciones van desde la administración de antibióticos de amplio espectro hasta la cirugía. No es el objetivo de esta revisión profundizar a detalle en el tratamiento intervencionista o quirúrgico, sino más bien en revisar la evidencia disponible con la administración del polimorfo alfa de rifaximina.

Administración en enfermedad diverticular sintomática no complicada

El tratamiento inicial de esta afección incluye la determinación de la gravedad de la enfermedad (complicada o no complicada). La gravedad y frecuencia de los síntomas son variables, desde episodios leves y raros hasta un cuadro grave, crónico, recurrente y debilitante que afecta las actividades diarias y la calidad de vida. Incluso los pacientes clasificados como no complicados pueden requerir hospitalización si cumplen los criterios de admisión, como inmunosupresión, dolor abdominal intenso o persistente, intolerancia a la ingesta oral o comorbilidades importantes.²⁸ En la actualidad el tratamiento médico de la enfermedad diverticular no complicada tiene como objetivo el alivio de los síntomas abdominales, evitar recurrencias y progresión a complicaciones e incluye una dieta alta en fibra, probióticos y antibióticos que incluyen principalmente rifaximina, conocida por sus efectos eubióticos.²⁹

Desde 1992 se ha investigado la administración de rifaximina, específicamente del polimorfo alfa (rifxamina-alfa) en el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada, debido a sus múltiples mecanismos de acción y efectos eubióticos que se describieron anteriormente. Su administración se basa en la hipótesis de que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden predisponer a los pacientes a inflamación y producción excesiva de gas intestinal que a la larga induce síntomas porque uno de los mecanismos que conduce a inflamación crónica en la enfermedad diverticular son las concentraciones reducidas de miembros de la microbiota con propiedades antiinflamatorias, que incluyen el grupo del *Clostridium* IV, *Clostridium* IX, *Fusobacterium* y *Lactobacillaceae*.³⁰

Durante los primeros años del decenio de 1990, Papi y colaboradores³¹ realizaron un estudio piloto en 217 pacientes para evaluar el papel de la rifaximina en el tratamiento de la enfermedad diverticular sintomática no complicada. En este estudio, los pacientes se distribuyeron al azar para recibir fuera glucomanano 2 g/día (n = 110) vs glucomanano 2 g/día + rifaximina 400 mg cada 12 horas, durante siete días cada mes durante un año (n = 107). Al finalizar el estudio, los autores encontraron una reducción estadísticamente significativa en el puntaje de los síntomas (63.9 vs 47.6%, p < 0.05) entre los pacientes tratados con fibra más rifaximina vs solo fibra, y esta diferencia se hizo evidente a partir del segundo mes de tratamiento. El mismo grupo de autores, en un estudio subsecuente,³² que fue un ensayo multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 184 pacientes, mostró que después de 12 meses de terapia cíclica con rifaximina 400 mg bid durante 7 días/mes, 68.9% de los pacientes permanecieron libres de síntomas (dolor, distensión, tenesmo, diarrea) en comparación con solo 39.5% en el grupo que recibió fibra.³² Con base en esta evidencia, se realizaron estudios



posteriores multicéntricos y abiertos administrando el mismo esquema (rifaximina 400 bid 7 días cada mes durante 12 meses), como el de Latella³³ que, además de demostrar el efecto en los síntomas, demostró que el tratamiento cíclico disminuía la probabilidad de complicaciones como diverticulitis y hemorragia.

Ante la necesidad de estudios que demostraran que el efecto de rifaximina durante un año fuera más prolongado, Colecchia y colaboradores³⁴ en 2007 diseñaron un estudio a dos años utilizando el mismo esquema demostrando que el tratamiento a largo plazo proporcionaba los mismos resultados que los observados en los estudios de Papi;^{31,32} es decir, el tratamiento cíclico en pacientes con enfermedad diverticular no complicada disminuye los síntomas y previene la aparición de complicaciones.

Posteriormente en un metanálisis³⁵ se evaluaron los cuatro estudios descritos y se demostró que 64% de los pacientes tratados con rifaximina más suplementos de fibra no tuvieron síntomas en el seguimiento de un año en comparación con 34.9% de los pacientes tratados solo con fibra. La diferencia de tasas combinada para el alivio de los síntomas fue de 29.0% (rifaximina vs control, IC95%: 24.5-33.6; $p < 0.0001$ y el número necesario para tratar fue de 3).

Un estudio no intervencionista, en un entorno ambulatorio de más de 1000 pacientes, evaluó la eficacia de la rifaximina (400 mg bid durante 7-10 días) durante tres meses. Los autores confirmaron el efecto benéfico de la rifaximina en la disminución de los síntomas gastrointestinales globales y mostraron buen perfil de seguridad de la administración cíclica.³⁶ En otro estudio reciente de la vida real (fase IV) se evaluó el efecto del mismo régimen terapéutico en 142 pacientes con enfermedad diverticular no complicada y se demostró que después de tres

meses hubo una reducción significativa de los síntomas de 1.7 ± 0.7 a 0.3 ± 0.1 ($p < 0.001$).³⁷

Los consensos danés,³⁸ polaco³⁹ e italiano^{40,41} coinciden en que la administración de rifaximina cíclica más fibra deben indicarse en pacientes con enfermedad diverticular no complicada para el alivio de los síntomas. Además, el documento de posición de la Sociedad Italiana de Gastroenterología respecto a la administración de rifaximina en la enfermedad diverticular apoyó su prescripción junto con fibra en enfermedad diverticular no complicada con un grado de evidencia moderado.¹

Si bien el efecto atribuido a disminución y prevención de complicaciones de rifaximina se ha atribuido a sus propiedades bactericidas, bacteriostáticas y eubióticas, otro posible mecanismo es a través de efectos antiinflamatorios en la mucosa intestinal. El tratamiento con rifaximina se asocia con reducción de las células efectoras inmunitarias innatas en la mucosa colónica. Además, se sabe que las bacterias inducen inflamación al interactuar con receptores tipo Toll que influyen en la inmunidad innata y el reclutamiento de células T. Cianci y colaboradores⁴² asignaron al azar a 40 pacientes asintomáticos consecutivos con enfermedad diverticular no complicada para recibir rifaximina o placebo. La expresión de los receptores similares a Toll 2 y 4 y la localización intestinal de células inmunitarias innatas se evaluaron en biopsias de mucosa colónica al inicio del estudio y después de dos meses de tratamiento. El tratamiento con rifaximina normalizó la distribución y la expresión del receptor tipo Toll que se encuentra alterado en pacientes con enfermedad diverticular.⁴²

Administración en enfermedad diverticular complicada

Hasta hace un década, los antibióticos se consideraban obligados en el tratamiento de todos

los casos de diverticulitis aguda (no complicada o complicada), debido a la creencia de que ésta se debía a la obstrucción del divertículo en cuestión, erosión de la mucosa del divertículo, microperforación del mismo y traslocación bacteriana.⁴³ En la actualidad ese concepto ha cambiado y una nueva hipótesis, la inflamatoria, se ha formulado respecto a la patofisiología de la diverticulitis aguda, cambiando también las estrategias de tratamiento.⁴⁴

Diverticulitis aguda no complicada: de acuerdo con los consensos y guías terapéuticas actuales, los antibióticos (no absorbibles o absorbibles) no deberían prescribirse de manera rutinaria a los pacientes con DA no complicada, porque se ha demostrado que no existen diferencias significativas en la evolución de los pacientes tratados con antibióticos respecto a los que reciben tratamiento conservador.^{45,46} Hjern y su grupo reportaron el análisis retrospectivo de 311 pacientes consecutivos con diverticulitis aguda no complicada, para tratamiento en consulta externa, el tratamiento médico tuvo efectividad en la mayoría de los pacientes (94%).⁴⁷ Otros estudios confirmaron los hallazgos de Hjern. En un estudio de 623 pacientes con diverticulitis aguda no complicada del lado izquierdo verificada por TCM los pacientes se distribuyeron al azar para recibir o no antibióticos. El resultado del estudio fue que no hubo diferencias en la evolución de los pacientes y las complicaciones. Los pacientes con diverticulitis recurrente tuvieron que ser hospitalizados, siendo similar en número entre los dos grupos al año de seguimiento.⁴⁸

A pesar de los estudios anteriores, existe un grupo de pacientes especiales, como los octogenarios, intolerantes a la vía oral, pacientes en los que falla el tratamiento sin antibióticos, los que tienen mayor afectación sistémica e inmunosuprimidos, en los que la administración de antibióticos de amplio espectro, como la amoxicilina + ácido clavulánico, cefalosporinas

o rifaximina alfa puede tener un papel importante porque es difícil en este grupo de pacientes la estrategia de no prescribir antibióticos. Por tanto, este grupo de pacientes debe valorarse desde otro punto de estrategias diferentes a lo recomendado en algunas guías clínicas.⁴⁹ Asimismo, en la actualidad no existe ningún protocolo que permita diferenciar entre los diferentes antibióticos de amplio espectro y que pudieran tener recomendación en las guías, por lo que el ciprofloxacino y la combinación amoxicilina + ácido clavulánico, rifaximina α , etc. quedan a la elección del médico en cuestión, siempre recomendando el aspecto costo-beneficio-efectos secundarios de los medicamentos.

Prevención primaria y secundaria de diverticulitis aguda: el tratamiento de la diverticulitis aguda no solo está diseñado para el tratamiento del cuadro agudo o en la prevención de sus complicaciones, sino que puede ayudar a disminuir el primer episodio de diverticulitis (prevención primaria) o recaídas subsecuentes (prevención secundaria). A este respecto la evidencia con el polimorfo alfa de rifaximina es adecuada. En 2013, Lanas y colaboradores⁵⁰ realizaron el primer estudio de prueba de concepto utilizando rifaximina- α intermitente más suplemento de fibra durante un año vs solo suplemento de fibra para prevenir recurrencias de diverticulitis. En este ensayo, evaluaron 165 sujetos con episodio reciente (menos de dos meses) de diverticulitis, confirmado por clínica, tomografía axial computada o ultrasonido y demostraron que la recurrencia ocurrió en 10.4% de los pacientes que recibieron rifaximina y fibra en comparación con 19.3% de los pacientes que solo recibieron fibra (riesgo de 3.2, $p = 0.025$) Posteriormente, Banasiewicz y su grupo⁵¹ demostraron que la administración repetida de protocolos de rifaximina 400 mg dos veces al día durante siete días de cada mes durante 12 meses no solo disminuyó de manera significativa la tasa de diverticulitis de



los sujetos que habían tenido previamente por lo menos un episodio demostrado de diverticulitis, sino que además mejoró la calidad de vida y disminuyó el riesgo de cirugía del grupo de diverticulitis al compararlos con el grupo control. Otros agentes que han demostrado disminuir el riesgo de diverticulitis es la fibra y la mesalazina en combinación con rifaximina.

Por ejemplo, Marconi y su grupo⁵² encontraron que la diverticulitis aguda era menos frecuente en los pacientes en tratamiento de rifaximina + fibra cuando se comparaba con fibra sola con un NNT de 57. En cuanto a la mesalazina, aunque no se ha demostrado ser superior a rifaximina- α en la profilaxis secundaria, en la actualidad se propone como tratamiento coadyuvante con lo que la respuesta sinérgica de estos dos fármacos puede ser mejor.^{53,54} Tursi y colaboradores⁵⁴ evaluaron a 218 pacientes con ataques recurrentes de diverticulitis y los distribuyeron al azar para recibir ya fuera 400 mg de rifaximina bid + 800 mg de mesalazina tid durante siete días en ciclos mensuales durante un año, o solo 400 mg de rifaximina bid durante siete días en ciclos mensuales durante un año. Los autores demostraron alivio significativo de los síntomas con la combinación de rifaximina + mesalazina, así como menor proporción de recurrencia de DA en este grupo.

Perfil de seguridad y la importancia del polimorfo alfa de la rifaximina

Algunas investigaciones toxicológicas de la rifaximina se realizaron a principios del decenio de 1980 y recientemente se han completado algunos estudios adicionales. La evaluación farmacológica y los experimentos realizados han sido suficientemente precisos para permitir la evaluación adecuada de la toxicidad del polimorfo alfa de la rifaximina (no así de otros polimorfos), particularmente en vista de su muy limitada absorción oral.⁵⁵

La evaluación del perfil de tolerabilidad de rifaximina- α observada en casi 1000 pacientes de 30 ensayos clínicos no pudo identificar un patrón definido de intolerancia.⁵⁶ Se han informado muy pocos eventos adversos durante el tratamiento breve con el fármaco, el más frecuentemente es de naturaleza gastrointestinal (por ejemplo, flatulencias, náuseas, dolor abdominal y vómitos). La seguridad de rifaximina- α , a dosis de 200 mg tres veces al día, se evaluó recientemente en 320 pacientes de dos ensayos clínicos controlados con placebo.⁵⁷ Con la excepción de la flatulencia, que ocurrió significativamente ($p = 0.0071$) con menos frecuencia después del tratamiento farmacológico, el perfil de eventos adversos de rifaximina se superpuso al de placebo. La terapia prolongada con dosis altas del antibiótico se ha asociado con reacciones cutáneas urticariales infrecuentes.⁵⁶

La elección de un régimen terapéutico en el tratamiento de la enfermedad diverticular siempre debe explicar la eficacia del tratamiento y su perfil de seguridad. Varios estudios han proporcionado evidencia de que la rifaximina tiene alto perfil de seguridad en virtud de: a) absorción sistémica insignificante; b) mutación cromosómica bacteriana rara, y c) desaparición rápida de cepas bacterianas resistentes dentro de las 12 semanas posteriores a la interrupción de la rifaximina.^{58,59} Por tanto, el perfil de seguridad de rifaximina- α tiene absorción insignificante sin disponibilidad sistémica y, en consecuencia, efectos sistémicos secundarios reducidos.⁶⁰

La eficacia, seguridad y tolerancia de otros polimorfos de la rifaximina diferentes al alfa se desconocen, por lo que no es apropiado asumir similitud o equivalencia con base en los estudios en los que se evaluó el polimorfo alfa.

CONCLUSIONES

La rifaximina es un antibiótico no absorbible con efectos eubióticos y antibióticos únicos y

particulares en el tratamiento de los pacientes con enfermedad diverticular. Es especial, la administración de rifaximina en enfermedad diverticular no complicada sola o en asociación con fibra parece ser segura y con baja resistencia antimicrobiana. Los datos disponibles de múltiples estudios reportan alivio significativo de los síntomas, por tanto, la rifaximina tiene casi todas las características de un antibiótico ideal dirigido al aparato gastrointestinal.

REFERENCIAS

- Cuomo R, Barbara G, Annibale B. Rifaximin and diverticular disease: position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2017;49:595-603. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.164.
- Eastwood MA, Sanderson J, Pocock SJ, et al. Variation in the incidence of diverticular disease within the city of Edinburgh. *Gut* 1977;18:571-574. DOI: 10.1136/gut.18.7.571.
- Bajaj JS, Barbara G, DuPont HL, Mearin F, Gasbarrini A, Tack J. New concepts on intestinal microbiota and the role of the non-absorbable antibiotics with special reference to rifaximin in digestive diseases. *Dig Liver Dis* 2018 Aug;50(8):741-749. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.020>.
- Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2014; 67:667-70. doi: 10.1038/ja.2014.106.
- DuPont, HL. Introduction: understanding mechanisms of the actions of rifaximin in selected gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(Suppl 1):1-2. doi: 10.1111/apt.13406.
- Blandizzi C, Scarpignato C. Generic drugs in Gastroenterology. Critical issues in bioequivalence and inference on therapeutic equivalence. *Ther Perspectives* 2014;5:32-5.
- Lamanna A, Orsi A. In vitro activity of rifaximin and rifampicin against some anaerobic bacteria. *Chemioterapia* 1984;3:365-7.
- Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, et al. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:111-8. DOI: 10.1016/0732-8893(93)90004-q.
- Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1073-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07283.x.
- DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001;33:1807-15. DOI: 10.1086/323814.
- Finegold SM, Molitoris D, Vaisanen ML. Study of the in vitro activities of rifaximin and comparator agents against 536 anaerobic intestinal bacteria from the perspective of potential utility in pathology involving bowel flora. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:281-6. doi: 10.1128/AAC.00441-08.
- Sierra JM, Navia MM, Vargas M, et al. In vitro activity of rifaximin against bacterial enteropathogens causing diarrhoea in children under 5 years of age in Ifakara, Tanzania. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:904-5. DOI: 10.1093/jac/47.6.904.
- Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity – a review. *Chemotherapy* 2005;51(Suppl. 1):67-72. DOI: 10.1159/000081991.
- DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion* 1998;59:708-14. DOI: 10.1159/000007580.
- Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, et al. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2002;14:290-295. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.290.
- Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2556-2565. doi: 10.1093/jac/dkq345.
- Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013;8:e60042. doi: 10.1371/journal.pone.0060042.
- Xu D, Gao J, Gilliland M 3rd, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2014;146:484-496. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.026.
- Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol* 2015;8:309-325. doi: 10.2147/CEG.S89999.
- Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V, et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin. *Dig Dis* 2016;34:269-278. doi: 10.1159/000443361.
- Janes SE, Meagher A, Frizelle FA. Management of diverticulitis. *BMJ* 2006;332:271-5. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.332.7536.271>.
- Bhucket TP, Stollman NH. Diverticular disease of the colon. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Volume 2. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014:1-15.
- Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1486-1493. doi: 10.1038/ajg.2012.



24. Freeman HJ. Segmental colitis associated with diverticulosis syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:6442-6443. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v22.i36.8067>.
25. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F, et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. *Dig Dis* 2015;33:68-76. doi: 10.1159/000366039.
26. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK: Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978;12:85-109.
27. Sher ME, Agachan F, Bortul M, et al. Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg Endosc* 1997;11:264-267. DOI: 10.1007/s004649900340.
28. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver disease 2006. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2128-38. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00723.x.
29. Spiller RC. Changing views on diverticular disease: impact of aging, obesity, diet, and microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:305-12. doi: 10.1111/nmo.12526.
30. Gargallo CJ, Sopeña F, Lanás A. Colonic diverticular disease. Treatment and prevention. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:590-599. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.03.010.
31. Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicenter open trial. *Diverticular Disease Study Group. Ital J Gastroenterol.* 1992;24:452-456.
32. Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-39. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00348.x.
33. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(1):55-62. DOI: 10.1007/s00384-002-0396-5.
34. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(2):264-9. DOI: 10.3748/wjg.v13.i2.264.
35. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902-10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x.
36. Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:9-14. doi: 10.1007/s00508-013-0447-7.
37. Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a "real-life" study. *Prz Gastroenterol* 2017;12:145-151. doi: 10.5114/pg.2017.68167.
38. Andersen JC, Bundgaard L, Elbrønd H, Laurberg S, Walker LR, Støvring J; Danish Surgical Society. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 2012;59:C4453.
39. Pietrzak A, Bartnik W, Szczepkowski M, Krokowicz P, Dziki A, Reguła J, Wallner G. Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis. *Pol Przegl Chir* 2015;87:203-20. DOI: 10.1515/pjs-2015-0045.
40. Cuomo R, Barbara G, Pace F, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J* 2014;2:413-42. doi: 10.1177/2050640614547068.
41. Binda GA, Cuomo R, Laghi A, et al. Italian Society of Colon and Rectal Surgery. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol.* 2015;19:615-26. doi: 10.1007/s10151-015-1370-x.
42. Cianci R, Frosali S, Pagliari D, et al. Uncomplicated diverticular disease: innate and adaptive immunity in human gut mucosa before and after rifaximin. *J Immunol Res* 2014;2014:696812. doi: 10.1155/2014/696812.
43. Jacobs DO. Diverticulitis. *N Engl J Med* 2007;357:2057-66.
44. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular disease: an update on pathogenesis and management. *Gut Liver* 2018;12:125-132. doi: 10.5009/gnl16552.
45. Tursi A, Picchio M, Elisei W, et al. management of patients with diverticulosis and diverticular disease consensus statements from the 2nd international symposium on diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:S101-S107. doi: 10.1097/MCG.0000000000000654.
46. Kruis W, Nguyen GP, Leifeld L. German guidelines. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:S47-S49. doi: 10.1097/MCG.0000000000000632.
47. Hjern F, Josephson T, Altman D, et al. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: Are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol* 2007;42: 4147. DOI: 10.1080/00365520600780650.
48. Chabok A, Pahlman L, Hjern F, et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99:532-539. doi: 10.1002/bjs.8688.
49. De Korte N, Klarenbeek BR, Kuyvenhoven JP, et al. Management of diverticulitis: Results of a survey among gastroenterologists and surgeons. *Colorectal Dis* 2011; 13: e411-e417. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02744.x.
50. Lanás A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013;45(2):104-9. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.006.
51. Banasiewicz T, Francuzik W, Bobkiewicz A, et al. The influence of rifaximin on diverticulitis rate and quality of life in patients with diverticulosis. *Pol Przegl Chir* 2017;89(1):22-31. doi: 10.5604/01.3001.0009.6012.

52. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1326-38. doi: 10.1097/DCR.0b013e318223cb2b.
53. Festa V, Spila Alegiani S, Chiesara F, et al. Retrospective comparison of long-term ten-day/month rifaximin or mesalazine in prevention of relapse in acute diverticulitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:1397-1404.
54. Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis* 2002;34(7):510-5.
55. Dayan AD. Rifaximin (Normix®) Preclinical Expert Report. London, submitted to Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 1997.
56. Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49:467-484. DOI: 10.2165/00003495-199549030-00009.
57. Rifaximin label approved on 05/25/2004 (http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21361_xifaxan_lbl.pdf).
58. De Leo C, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to Rifaximin. *Drugs Exptl Clin Res* 1986;XII:979-981.
59. Du Pont HL. The antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3-10. doi: 10.1111/apt.13434.
60. Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Dec 16;9:1-11. doi: 10.2147/DDDT.S72572.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



En Infecciones
respiratorias

EVOCS[®] III

levofloxacin

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.¹



*Streptococcus
Pneumoniae*

Impida su evolución desde el **DNA**



www.liomont.com

REFERENCIAS 1.- M. Fila, Thomas Jr., Sagrati John, Dumber Lela, et al. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin Versus Ceftriaxone and/or Cefuroxime Axetil in Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, Sep 1997, vol. 41, No. 9, pp.1965-1972. No. de Ingreso SSA: 153300202C8561





Procalcitonina en la práctica clínica

Procalcitonin in the clinical practice.

María de Guadalupe Souto-Rosillo,¹ Estefanía Bastida-González,² Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez²

Resumen

En años recientes, la procalcitonina, un reactante de fase aguda, se ha considerado un biomarcador útil en el diagnóstico de infecciones bacterianas y sepsis, así como para diferenciar éstos de otros síndromes inflamatorios y febriles. En este artículo de revisión se resume la evidencia actual y sus aplicaciones en la práctica clínica. De acuerdo con el Tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico llevado a cabo en 2016, la sepsis es la disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por la desregulación de la respuesta inflamatoria contra la infección.

PALABRAS CLAVE: Procalcitonina; sepsis; infecciones bacterianas; inflamación.

Abstract

Currently, procalcitonin, an acute phase reactant, has been considered a useful biomarker, not only in the diagnosis of bacterial infections and sepsis, but also to differentiate between these and other inflammatory and febrile syndromes. In this article, we review the current knowledge and its use in the clinical laboratory setting. According to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock in 2016, sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.

KEYWORDS: Procalcitonin; Sepsis; Bacterial infections; Inflammation.

¹ Patólogo clínico, UMAE, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

² Estudiante de quinto semestre de la Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

Recibido: 4 de diciembre 2018

Aceptado: 9 de diciembre 2018

Correspondencia

María de Guadalupe Souto Rosillo
drasoutor@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Souto-Rosillo MG, Bastida-González E, Vidal-Sánchez IE. Procalcitonina en la práctica clínica. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):927-930. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2779>

ANTECEDENTES

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en pacientes hospitalizados. El tratamiento se basa en el correcto diagnóstico para iniciar lo más pronto posible la terapéutica adecuada; sin embargo, existen muchos inconvenientes para llegar a establecerlo. Los cultivos microbiológicos requieren tiempo y no reflejan la respuesta inflamatoria que tiene el paciente, ni la posible aparición de insuficiencia multiorgánica. En los últimos años, la procalcitonina ha despertado el interés por su estrecha relación con la magnitud del proceso inflamatorio, especialmente el producido en infecciones bacterianas. La detección temprana de una infección permite iniciar el tratamiento antibiótico y la vigilancia de la procalcitonina permite dar seguimiento al funcionar como biomarcador temprano de sepsis grave, por lo que se ha vuelto un biomarcador importante en la práctica clínica.

Generalidades

La procalcitonina, molécula precursora de la calcitonina, es un péptido de 116 aminoácidos sin actividad hormonal reconocida, producido fundamentalmente por las células C de la glándula tiroides; generalmente se escinde en calcitonina, catacalcina y un residuo N-terminal. En condiciones normales, la procalcitonina no se libera a la circulación, pero en infecciones graves su concentración aumenta en demasía. Su función todavía no está clara, algunas fuentes la consideran un amplificador de la cascada proinflamatoria,¹ mientras otras mencionan que hipotéticamente juega un papel en el metabolismo del calcio, la cascada de citocinas y la modulación de la síntesis de óxido nítrico.²

En condiciones normales, los valores circulantes de procalcitonina son indetectables o muy bajos, por lo general < 0.15 ng/mL, pero en infecciones bacterianas, las concentraciones pueden aumen-

tar más de 100,000 veces. En neonatos sanos se han detectado concentraciones fisiológicas de procalcitonina con un pico hasta de 20 ng/mL entre las 18 y 30 horas de vida extrauterina, regresando a concentraciones normales a las 72 horas.

El aumento de las concentraciones de calcio sérico en las células C de la glándula tiroides resulta en la transcripción de los genes de la procalcitonina y la posterior traducción generando la molécula de 116 aminoácidos. Asimismo, se ha detectado ARNm de procalcitonina en otros tejidos, como el pulmón, el riñón y los testículos, e incluso algunos estudios indican que los hepatocitos, después de la estimulación con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), así como las células mononucleares de la sangre periférica tras ser estimuladas con lipopolisacáridos (LPS), inician la expresión de procalcitonina. Únicamente el interferón gamma, que es producido durante infecciones virales, inhibe la producción de procalcitonina, por tanto, la elevación de procalcitonina es útil para diferenciar infecciones bacterianas de las virales.³

La producción de procalcitonina es inducida durante la inflamación y aumenta con toxinas y mediadores proinflamatorios, como TNF- α , interleucina 1b (IL-1b), interleucina 2 (IL-2) e IL-6, mientras que sus cantidades disminuyen a medida que estas sustancias descienden durante la recuperación de una infección.⁴ Las concentraciones de procalcitonina aumentan de 2-4 horas, llegan al punto máximo a las 6 horas y forman una meseta hasta por 24 horas; la procalcitonina tiene vida media de 24-35 horas.⁵ Las concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 0.5 ng/mL deben interpretarse como anormales, porque estos valores pueden alcanzarse en infecciones localizadas, mientras que en estados de sepsis las concentraciones son iguales o mayores a 10 ng/mL.^{6,7}



El principal estímulo para la secreción de procalcitonina es la endotoxina bacteriana y las infecciones sistémicas producen un aumento más marcado que las infecciones locales,⁸ por lo que se considera que su concentración es proporcional a la gravedad del proceso infeccioso; este aumento se debe principalmente a la síntesis proveniente de monocitos, macrófagos y hepatocitos y no precisamente a partir de la tiroides.^{9,10}

Se elimina principalmente debido a la acción de enzimas proteolíticas y en menor medida por aclaramiento renal, tiene vida media de 24 a 35 horas, por lo que es adecuado para la vigilancia en serie.¹¹

Métodos de referencia e interferencias

Actualmente hay diversos métodos accesibles para la medición de procalcitonina, de los que ninguno es capaz de identificar por completo los 116 aminoácidos del péptido de procalcitonina, los más utilizados son un ensayo inmunoluminométrico y, el más reciente, la fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo basado en la tecnología TRACE (*time resolved amplified cryptate emission*). El primero usa dos anticuerpos monoclonales que reconocen distintos epítomos de la molécula, el segundo utiliza un anticuerpo policlonal anti-calcitonina y un anticuerpo monoclonal anti-catacalcina, donde las moléculas de procalcitonina se unen a estos anticuerpos.¹²

Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos pueden mostrar un ligero aumento que no necesariamente es indicador de infección posquirúrgica. En tumores neuroendocrinos, como cáncer medular de tiroides y cáncer pulmonar de células pequeñas, la procalcitonina aparece incrementada en suero en concentraciones variadas. El síndrome de dificultad respiratoria aguda, la disfunción hemodinámica, la asfixia perinatal y la administración de antibióticos a

la madre deben considerarse porque pueden causar falsos negativos en neonatos a los que se les evalúa la procalcitonina.

La elevación de la procalcitonina ocurre en respuesta a un proceso inflamatorio, por lo que se consideran varias situaciones en las que pudiera estar presente como en traumatismos y quemaduras graves, insuficiencia multiorgánica, cirugía mayor, golpe de calor, en pacientes con insuficiencia renal terminal no tratada y en ausencia de infección donde puede tener valores > 0.15 ng/mL, en choque cardiogénico donde se encuentran concentraciones de incluso 1.4 ng/mL¹³ y en carcinoma medular de tiroides o tumores de células del islote, donde los valores pueden estar por encima de los de referencia, pero no precisamente por una infección, por lo que todas estas afecciones representan una interferencia al momento de cuantificar la procalcitonina y, en caso de no tomarlo en cuenta, podríamos cometer un error en el tratamiento prescrito al paciente.

Utilidad

La procalcitonina tiene múltiples utilidades, principalmente la detección de bacteremia y la gravedad de la infección. Es un indicador de inflamación sistémica severa, infección bacteriana y sepsis, sepsis severa y choque séptico.

Vigilar los valores de procalcitonina permite la adaptación individual de la terapia antimicrobiana para el alivio de infecciones bacterianas sistémicas, disminuir la administración de antibióticos si las concentraciones de procalcitonina se mantienen bajas o disminuyen a valores normales y con ello, reducir la duración de la estancia hospitalaria, así como minimizar la probabilidad de organismos resistentes.¹⁴

Debido a que los valores de procalcitonina aumentan y disminuyen rápidamente, proporciona

mayor ventaja respecto a la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico diferencial del síndrome febril en niños. En contraste con la proteína C reactiva, las concentraciones de procalcitonina no aumentan en la mayoría de los casos de inflamación no infecciosa o infección no bacteriana. Sin embargo, las excepciones a esta regla son algunos síndromes de vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Still del adulto y la granulomatosis con polivascularitis, en los que varios estudios demostraron concentraciones elevadas de procalcitonina en pacientes sin evidencia de infección bacteriana.¹⁵

CONCLUSIÓN

Se producen aumentos extraordinarios de procalcitonina en suero en pacientes con inflamación severa, infección sistémica y sepsis, por lo que las concentraciones séricas de procalcitonina se utilizan como marcadores de la existencia y gravedad de estas afecciones. En caso de disponer de la determinación de procalcitonina, deben realizarse las mediciones seriadas e interpretar sus resultados con cautela, siempre relacionando los valores con la clínica del paciente, ya que de igual manera, al ser un reactante de fase aguda, existen muchos otros procesos inflamatorios que pueden interferir en los resultados y darnos valores elevados en ausencia de una infección.

REFERENCIAS

1. Long S, Prober C. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 5th ed. USA: Elsevier; 2018:1149-1450p.
2. Miedema KG, de Bont ES, Elferink RFO, van Vliet MJ, Nijhuis CSO, Kamps WA, Tissing WJ. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia, Support Care Cancer 2011;19(10):1593-160. doi: 10.1007/s00520-010-0987-6.
3. Brechot N, Hekimian G, Chastre J, Luyt CE. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. Int J Antimicrob Agents 2015;46(Suppl 1):S19-24. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.012.
4. Schuetz P, Müller B. Procalcitonin in critically ill patients: time to change guidelines and antibiotic use in practice. Lancet Infect Dis 2016;16(7):758-760. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00064-5.
5. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605-8. DOI: 10.1210/jcem.79.6.7989463.
6. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Tratado de reumatología. 10ª ed. España: Elsevier; 2018:850p.
7. Fernández P. Procalcitonina: su utilidad como marcador de la sepsis. Disponible en: <https://www.iaca.com.ar/images/docs/Procalcitonina.pdf>
8. Bonilla Diego A, Cuervo Sonia I, Gómez Julio C. Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. Estado del arte. Asociación Colombiana de Infectología. Infectio 2012;16(4):223-229. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70017-6.
9. Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:539-44. DOI: 10.1007/s10096-004-1156-y.
10. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. Yonsei Med J 2011;52:276-81. doi: 10.3349/ymj.2011.52.2.276.
11. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605-8. DOI: 10.1210/jcem.79.6.7989463.
12. Barba JR. Procalcitonina: su papel como biomarcador de sepsis. Rev Mex Patol Clin 2008;55(3):157-167.
13. Remolina-Schlig M. Procalcitonina, marcador de inflamación sistémica. Fundación Clínica Médica Sur, México 2005;12(4) Octubre-Diciembre.
14. Memar M, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil S. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. Biomed Pharmacother 2017;936-943. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.149.
15. Chen DY, Chen YM, Lan JL, et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2009;68:1074-5. doi: 10.1136/ard.2008.098335.

NUEVO

Quadrioid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

Alivia los **Q**uadros **D**ermatológicos¹

1 Anestésico¹

2 Antiinflamatorio¹

3 Antimicrobiano¹

4 Antifúngico¹

Consultar IPP
QUADRILOID



Referencias: Quadrioid®. Información para prescribir. Laboratorios Liomont.
Reg. Núm. 033M2019 SSA VI. Aviso de Publicidad No. 1993300202C3187





Culex y *Aedes vexans*, vectores confirmados de Zika en México

Culex and *Aedes vexans*, confirmed vectors of Zika in Mexico.

Luis Del Carpio-Orantes

Tras el arribo de los arbovirus chikunguña y zika, que conquistaron el continente americano en un primer y segundo arribo, 2014 y 2015, respectivamente, fueron muchas las hipótesis al respecto, una de las cuales se avocaba a los vectores, quienes favoreciendo la diseminación de dicho virus desde Oceanía fueron actores importantes en esta colonización americana. En este proceso intervinieron especies distintas de *A. aegypti*, como *A. hensilli* y *A. polynesiensis*.¹⁻³

Sin embargo, antes de la llegada de Zika, algunos otros vectores distintos de *Aedes* también generaban expectativa por su importancia epidemiológica y entomológica, tal es el caso de los mosquitos del género *Culex*, que son los principales vectores del virus del Oeste del Nilo y que son una calamidad en la frontera entre México y Estados Unidos, de igual forma, otros géneros como *Haemagogus*, vector del virus Mayaro, o *Culicoides paraensis*, vector del virus Oropouche, que condicionan brotes de estas enfermedades arbovirales en Sudamérica.¹

Prácticamente todos los vectores de los arbovirus de importancia para la salud pública pertenecen a la familia *Culicidae*, que se caracterizan por ser dípteros nematóceros, que incluye más de 3600 especies y subespecies. En México se han encontrado 242 especies, en donde también *A. aegypti* y *A. albopictus* siguen considerándose los vectores por excelencia.^{3,4}

Se tiene registro del virus Zika aislado de mosquitos *Aedes aegypti* de enero a marzo de 2015 en los estados de Veracruz y Yucatán en México, a través del análisis de material genético por PCR-RT, que comprueban

Departamento de Medicina Interna,
Hospital General de Zona núm. 71,
Delegación Veracruz Norte, Instituto
Mexicano del Seguro Social, Veracruz,
México.

Recibido: 3 de febrero 2019

Aceptado: 14 de febrero 2019

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L. *Culex* y *Aedes vexans*, vectores confirmados de Zika en México. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):931-933. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2922>

la llegada del virus antes del reporte del primer caso importado al país, que se suscitó en octubre de 2015 en Monterrey, Nuevo León, y que para diciembre de ese año había 15 casos reportados de casos autóctonos, el virus Zika iniciaba la colonización del territorio mexicano de esta forma. Desde el 2015 a 2019 en México se han documentado 12,780 casos confirmados autóctonos de infección por virus Zika y 7115 casos de mujeres embarazadas infectadas y aún se considera un arbovirosis de importancia epidemiológica por la teratogenicidad y neurotropismo conferidos tras la incidencia de casos de síndrome congénito por Zika y los casos de síndrome de Guillain-Barré que también se han detectado en el país, principalmente en Veracruz, Chiapas y Guerrero, que característicamente son estados con una alta incidencia de casos.⁵⁻⁸

México, y especialmente el sureste mexicano, se caracterizan por grandes extensiones territoriales selváticas y boscosas que aseguran una gran biodiversidad que incluye muchas especies vectoriales de importancia epidemiológica y que son propias de estos territorios, destacan por su presencia especies de *Aedes* (*A. sumidero*, *A. tehuaneppec*, *A. guerrero*, *A. ramirezi* y *A. laguna*), especies de *Culex* (*C. jalisco*, *C. coronator*, *C. arizonensis*); más raramente especies de *Anopheles* como *A. aztecus*, entre otros. Estos vectores pueden tener capacidad, competencia y potencial vectorial local; sin embargo, no se han evaluado a fondo dichas aptitudes, por lo que deben realizarse estudios de competencia vectorial.⁴

A este respecto, recientemente se publicó un documento en el que se verifica la existencia del virus Zika en especies vectoriales, identificándose mosquitos hembra capturados en el medio silvestre, especies de *Aedes* y *Culex*: *A. aegypti*, *A. vexans*, *C. quinquefasciatus*, *C. coronator* y *C. tarsalis*; de igual forma, de mosquitos machos se identificó *A. aegypti* y *C. quinquefasciatus*, en el occidente de México, siendo el primer

reporte en el país que demuestra la competencia, capacidad y potencial vectorial de otras especies diferentes de *A. aegypti* (así como la probable transmisión venérea entre mosquitos), que previamente se habían teorizado, pero que con esta investigación se comprueban dichas hipótesis, máxime que son especies capturadas en forma silvestre y no controladas en el laboratorio, en donde las condiciones pueden diferir del medio ambiente y ser más favorables, lo que constituye un sesgo que puede traer resultados confusos, como los estudios realizados con *C. quinquefasciatus* en los que unos mencionan su competencia vectorial (China) y otros la refutan (Brasil).⁹⁻¹¹

Finalmente existen muchos estudios aún por realizar sobre capacidad y competencia vectorial y abordar otros aspectos relacionados con vectores, como la transmisión venérea de los virus entre mosquitos y no solo durante su hematofagia proveniente de reservorios humanos y no humanos infectados.¹²

REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L. Virosis emergentes en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013;51(1):8-11.
2. Del Carpio-Orantes L. Emerging arboviroses in Mexico: chikunguña and Zika. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2016;54(3):278-9.
3. Del Carpio-Orantes L, González-Clemente MC. Zika y sus vectores, mas que Aedes. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017;55(1):63-66.
4. Del Carpio-Orantes L, González-Clemente MC, Lamothe-Aguilar T. Zika and its vector mosquitoes in Mexico. J Asia Pac Biod 2018; <https://doi.org/10.1016/j.japb.2018.01.002>.
5. Del Carpio Orantes L, Juárez Rangel FJ, García-Méndez S. Incidencia de síndrome de Guillain-Barré durante la oleada de zika del 2016 en un hospital de segundo nivel. Neurología 09/2017;, DOI:10.1016/j.nrl.2017.07.019.
6. Del Carpio-Orantes L, Pola-Ramírez MR, García-Méndez S, Mata-Miranda MP, Perfecto-Arroyo MA, Solís-Sánchez I, et al. Agentes causales más frecuentes del síndrome de Guillain-Barré en un hospital general mexicano. Rev Neurol 2018;67(6):203-209. <https://doi.org/10.33588/rn.6706.2018084>.



7. Del Carpio-Orantes L, et al. Síndrome de Guillain-Barré asociado a zika; análisis de la cohorte delegacional en la región Veracruz norte durante 2016-2017. *Neurología* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.002>.
8. Casos Confirmados de Enfermedad por Virus del Zika, Semana Epidemiológica 02 del 2019. México, 21 de enero de 2019. Avisos epidemiológicos, Secretaría de Salud. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/429905/Cuadro_Casos_ZIKA_y_Emb_SE02_2019.pdf
9. Elizondo-Quiroga D, Medina-Sánchez A, Sánchez-González JM, Eckert KA, Villalobos-Sánchez E, Navarro-Zúñiga AR, et al. Zika virus in salivary glands of five different species of wild-caught mosquitoes from Mexico. *Sci Rep* 2018;8:809.
10. Guo XX, Li CX, Deng YQ, Xing D, Liu QM, et al. *Culex pipiens quinquefasciatus*: a potential vector to transmit Zika virus. *Emerg Microbes Infect* 2016 Sep 7;5(9):e102. doi: 10.1038/emi.2016.102.
11. Fernandes RS, Campos SS, Ferreira-de-Brito A, Miranda R, Silva KAB, Castro MG. *Culex quinquefasciatus* from Rio de Janeiro is not competent to transmit the local Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(9):e0004993. doi: 10.1371/journal.pntd.0004993.
12. Pereira-Silva JW, Nascimento VA, Almeida JF, Pessoa FAC, Naveca FG, Ríos-Velásquez CM. First evidence of Zika virus venereal transmission in *Aedes aegypti* mosquitoes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018;113(1):56-61. doi: 10.1590/0074-02760170329.

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.

Ketorolaco
SUPRADOL[®]

Suprime el dolor



Indicado en¹

Cefaléa

Migraña

Dolor de tipo:

- **Ginecológico**
- **Odontológico**
- **Musculoesquelético**

Ver IPP Supradol Familia



REFERENCIAS: 1. Información para prescribir amplia. No. de Registro: 026M2 SSA IV
No. de aviso: 193500202C4577



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

www.liomont.com



Lactato ¿marcador de hipoperfusión?

Lactato: marker of hypoperfusion?

Jesús Duarte-Mote,^{1,2} Víctor Lee-Eng Castro,¹ Socorro Romero-Figueroa,³ José Antonio Aguilar-Hidalgo,⁴ Gema Lizeth Gómez-Hernández,⁴ Graciela Sánchez-Rojas⁵

Resumen

El lactato es un producto intermediario en el metabolismo de los carbohidratos y del metabolismo no esencial de los aminoácidos. La complejidad de interacciones metabólicas e intercelulares hace posible considerar al lactato un producto de reserva metabólica más que un producto de desecho. Durante décadas las concentraciones elevadas de lactato sanguíneo se han considerado factor de mal pronóstico. Actualmente el tratamiento dirigido a disminuir el lactato parece muy prometedor. La disminución de las concentraciones de lactato como meta terapéutica ha demostrado reducir los índices de mortalidad en pacientes con choque séptico. Sin embargo, este comportamiento no es constante en los diferentes estudios que se han realizado a este respecto. Reflexiones recientes surgidas a partir de estudios realizados al final del siglo anterior y a principios de éste ponen en duda la asociación de lactato con hipoperfusión tisular. Incluso hay trabajos que evidencian mayor supervivencia en los pacientes en los que se incrementó la concentración de lactato. Existe evidencia bioquímica que justifica la idea del lactato como fuente energética en estado de estrés y su posible función como marcador de reserva endocrinológica. Por último, es posible que la cinética de la producción de lactato pueda interpretarse de dos maneras distintas. La primera, como marcador de reserva endocrina y que se lleva a cabo en las primeras horas de iniciado el estado de choque séptico y la segunda fase posterior a la anterior y que puede explicarse de forma indirecta por hipoperfusión tisular.

PALABRAS CLAVE: Lactato; choque séptico.

Abstract

Lactate is an intermediate product in the metabolism of carbohydrates and the non-essential metabolism of amino acids. The complexity of metabolic and intercellular interactions makes it possible to consider lactate a metabolic reserve product rather than a waste product. For decades high levels of blood lactate have been considered a factor of poor prognosis. Currently the therapy aimed at decreasing lactate seems very promising. The decrease in lactate levels as a therapeutic goal has shown a decrease in mortality rates in patients with septic shock. However, this behavior is not constant in the different studies that have been carried out in this regard. Recent reflections arising from studies carried out at the end of the previous century and at the beginning of this question the association of lactate with tissue hypoperfusion. There are even jobs in which there is evidence of greater survival in those patients where the lactate level was increased. There is biochemical evidence that justifies the idea of lactate as an energy source in a state of stress and its possible function as a marker of endocrinological reserve. Finally, it is possible that the kinetics of lactate production can be interpreted in two different ways. The first one, as a marker of endocrine reserve and that is carried out in the first hours after initiation of the state of septic shock and the second phase after the previous one and that can be explained indirectly by tissue hypoperfusion.

KEYWORDS: Lactate; Septic shock.

¹ Departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México. Colegio de Medicina Interna de México.

² Miembro del *American College of Physicians*. Maestría en Investigación Clínica, Universidad Autónoma del Estado de México.

³ Anestesiólogo, investigador nivel 1 CONACYT. Investigador, Universidad Anáhuac campus norte Huixquilucan, Estado de México.

⁴ Médicos residentes de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

⁵ Enfermera especialista en cuidados intensivos, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Estado de México. Maestría en Administración de Hospitales.

Recibido: 6 de mayo 2019

Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia

Jesús Duarte Mote
jesusdm3@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Duarte-Mote J, Lee-Eng Castro V, Romero-Figueroa S, Aguilar-Hidalgo JA y col. Lactato ¿marcador de hipoperfusión? Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):934-943.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.3173>



PERSPECTIVA INICIAL Y SU PANORAMA ACTUAL

El organismo produce de forma normal aproximadamente 1500 mmol/día de lactato. En términos generales, el músculo estriado es el principal productor orgánico de lactato, el metabolismo del mismo se realiza en el hígado y los riñones, principalmente.¹ La cifra normal de lactato se considera en 1 mEq/L.²

Las concentraciones de lactato reflejan el equilibrio de la producción y la recaptura dentro de los tejidos. Desde 1930 el lactato se ha considerado un producto de desecho y resultado del metabolismo anaerobio, Waserman² fue uno de los principales autores que concluyeron que el lactato era producto de desecho generado por la hipoxia tisular.

En 1985 Brooks³ introdujo el concepto de intercambio metabólico de lactato entre tejidos y dentro de los tejidos, definido como lanzaderas de lactato. El principal órgano que usa la lanzadera de lactato para la producción y posterior consumo es el músculo estriado.

El lactato tiene varias rutas metabólico-energéticas, tanto gluconeogénicas como de producción de energía. Desde el punto de vista metabólico, funciona como un compuesto de reserva energética y la disposición de los diferentes tejidos para poder usar el lactato como fuente de energía se ve influido por el estado de estrés metabólico al que están sujetos.⁴

De aquí las dudas en seguir considerando al lactato producto de desecho metabólico.

Evidencia a favor de la hipoperfusión como causa de hiperlactatemia

El metabolismo del lactato es muy complejo y las concentraciones séricas varían de acuerdo con

el estado energético, hemodinámico e incluso inflamatorio del paciente. Por lo que la idea del monitoreo del comportamiento de las concentraciones de lactato a lo largo de un tiempo determinado propuesto por Vincent en 1983 ofrece más información que la cuantificación al azar.⁵ Esto dio origen a un término bastante criticado actualmente: el aclaramiento de lactato. Más criticada aún a últimas fechas es la idea de que las elevaciones en las concentraciones de lactato durante el tratamiento del estado de choque, sobre todo del estado de choque séptico, son siempre ominosas. Se ha observado elevación en las concentraciones de lactato en las primeras horas de tratamiento del choque séptico sin que se asocie con mal pronóstico.⁶

Durante años hemos aprendido que las concentraciones altas de lactato son evidencia de problemas perfusorios graves en pacientes en estado de choque. La evidencia científica en este aspecto es muy importante; sin embargo, la mayor parte de los estudios en este aspecto son observacionales.⁷⁻¹⁰ Vincent, en su trabajo de revisión,⁶ realizó un análisis de 96 estudios sobre el lactato en pacientes críticos, de los que incluyó 13 estudios observacionales, uno intervencionista, cinco realizados en pacientes de cirugía general, cinco de cirugía cardiaca, 12 estudios observacionales en pacientes de traumatología, dos intervencionistas también en pacientes de traumatología, 33 estudios observacionales en pacientes con sepsis, cinco intervencionistas en pacientes sépticos, cuatro en pacientes con choque cardiogénico, ocho en pacientes en paro cardiaco, tres en pacientes con insuficiencia respiratoria y cuatro en los que se analizaron los efectos de la modificación de las concentraciones de lactato sérico. En todos ellos se comparten tres opiniones básicas. Las concentraciones elevadas de lactato son nocivas, la incapacidad para disminuir las concentraciones de lactato en cierto tiempo incrementa la mortalidad y la terapéutica guiada por las concentraciones de lactato mejora la supervivencia.

Llama la atención el estudio de Jones,¹¹ en el que no hubo diferencia en la mortalidad al usar las concentraciones de lactato en comparación con la saturación de oxígeno en sangre como meta terapéutica y, además, las concentraciones de lactato entre ambos grupos prácticamente fueron las mismas a lo largo de su vigilancia.

Es probable que la producción de lactato sea independiente del aporte de oxígeno. En 2015 Contenti¹² publicó un trabajo en el que hizo evidente la participación de los receptores beta para la producción de lactato, debido a que sus concentraciones disminuyeron mediante la administración de beta-bloqueadores en pacientes sépticos.

Por lo que es importante considerar vías metabólicas diferentes a la hipoperfusión (hipoxia tisular) que expliquen las concentraciones elevadas de lactato en el paciente séptico.

Explicación alternativa de la hiperlactatemia en el paciente con sepsis

Dentro del manejo crítico de los pacientes con choque séptico el apoyo hemodinámico tiene un lugar trascendente. La imposibilidad de alcanzar las metas hemodinámicas macrovasculares; es decir, la precarga y poscarga, se ha asociado con mal pronóstico. De forma aún más sutil, las concentraciones elevadas de lactato se han interpretado como evidencia de hipoperfusión tisular mantenida, incluso subclínica.¹³

La evidencia que existe en la actualidad a favor del lactato como marcador de hipoperfusión y su asociación con mal pronóstico es amplia.

Sin embargo, razonamientos actuales¹⁴ argumentan que las concentraciones elevadas de lactato en pacientes con sepsis pueden ser ocasionadas por una respuesta metabólica con fines de dar energía bajo un estado de intenso estrés, lo mis-

mo que sucede con las concentraciones elevadas de glucosa en los mismos eventos.

Por lo que las concentraciones elevadas de lactato pueden traducir la capacidad compensatoria de un individuo más que un estado de hipoperfusión mantenido.

Metabolismo del lactato

El rango de producción de lactato por día en condiciones normales varía entre 0.9 y 1 mmol/kg/día.¹⁵ El aclaramiento de lactato por día alcanza 800-1800 mL/min y se elimina entre 60 y 120 mmol/h.^{16,17}

El lactato se forma a partir del piruvato durante la glucólisis mediante la acción de la deshidrogenasa láctica. De tal forma que cualquier situación que incremente las concentraciones de piruvato aumentará las de lactato.

Las concentraciones de NAD⁺ se incrementan durante la generación de lactato, el NAD⁺ es uno de los principales aceptores de electrones durante la glucólisis, lo que potencializa la generación de energía.

El lactato se ha considerado un producto de desecho; sin embargo, es un producto metabólico que se encuentra en varias rutas de reciclaje con una finalidad principalmente energética.

Cada órgano en el cuerpo es capaz de producir lactato, el músculo y los eritrocitos son la mayor fuente fisiológica de producción de lactato. A diario el cuerpo produce 1500 mmol de lactato. El hígado (60%) y los riñones (30%) son los principales órganos encargados de la eliminación de lactato.

En reposo, la producción de lactato está dada por la piel (25%), los eritrocitos (20%), el sistema nervioso central (20%), el músculo (25%) y el



aparato gastrointestinal (10%). Durante el ejercicio intenso, la elevación de lactato en mayor cantidad se atribuye al músculo esquelético.

En condiciones de reposo, hay equilibrio entre las concentraciones de lactato y piruvato en la sangre. Durante el estrés o el ejercicio, el equilibrio se desplaza hacia la producción neta de lactato en la glucólisis anaerobia y la disminución en la captación de lactato en el músculo. Durante la recuperación, o incluso cuando se prolonga el ejercicio, el músculo esquelético cambia de ser un productor neto a un consumidor neto de lactato con captación en el músculo y la eliminación de lactato por oxidación. Además, parece que el corazón y el cerebro pueden contribuir significativamente a la captación neta de lactato durante el ejercicio para usarlo como combustibles.

La eliminación de lactato se da por dos vías principales: mediante la producción de glucosa a partir del lactato (ciclo de Cori) que se lleva a cabo en el hígado y los riñones, y por una vía de oxidación vía piruvato y ciclo de Krebs. Durante el estado de reposo, la remoción del lactato sigue esta segunda vía en 50% y se incrementa hasta 70-80% durante el ejercicio, lo que sugiere que el lactato cumple una función energética durante el estado de estrés.^{18,19}

El músculo estriado produce lactato durante la glucólisis, también se encarga de su oxidación vía mitocondrial, esta doble función crea un equilibrio en la producción y oxidación del lactato.²⁰ Este mecanismo doble, de producción y de oxidación de lactato descrito en el músculo, también se observa entre células.²¹

Existe evidencia del valor energético que tiene el lactato en periodos de estrés. Hay estudios realizados en animales, pero también en pacientes en choque cardiogénico y séptico en los que se observa que las concentraciones elevadas de lac-

tato son primordiales para mantener la función miocárdica^{22,23} y la disminución de las mismas predispone al colapso cardiovascular.²⁴ En el cerebro el consumo de lactato se incrementa en los estados de estrés. Incluso en el cerebro se observa el fenómeno del doble metabolismo (producción oxidación célula-célula) entre los astrocitos y neuronas adyacentes (lo que se conoce como lanzaderas de lactato).²⁵ La evidencia anterior pone en duda el paradigma de la acidosis láctica ocasionada por déficit en el aporte de oxígeno.

Entonces, si no es el déficit de oxígeno (como marcador de hipoperfusión) la causa de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis ¿cuál es?

El trabajo clásico de Boekstegers de 1994²⁶ sembró las dudas iniciales en relación con el déficit de oxígeno como causa de la elevación de lactato en pacientes con sepsis. Encontró que incluso en pacientes extremadamente graves la cantidad de oxígeno (PO_2) en el músculo no disminuye por debajo de 30 mmHg y, de hecho, se mantenía de forma constante independientemente de la gravedad del proceso en una cifra estable de 50 mmHg en promedio; tampoco encontró relación entre los niveles de oxígeno muscular y las concentraciones de lactato sérico, los niveles normales de PO_2 en el músculo se consideran entre 15 y 30 mmHg. Este trabajo puso en duda la hipoxia muscular como origen del aumento en las concentraciones de lactato en la sepsis.

Asimismo, Sair en 2001²⁷ y Levy en 2005²⁸ no encontraron alteraciones en la cantidad de oxígeno muscular y tampoco alteraciones perfusorias musculares, a pesar de concentraciones altas de lactato sanguíneo. Otros investigadores²⁹ tampoco encontraron evidencia de alteraciones en la cantidad de oxígeno en otros órganos (corazón, cerebro, pulmón).

Entonces, si no hay evidencia de que exista un déficit de oxígeno tisular como tal que explique el incremento de las concentraciones de lactato en la sepsis, ¿es posible que exista una disfunción mitocondrial como causa del aumento del lactato?

Diversos estudios han abordado esta posibilidad.

La disfunción mitocondrial limita la producción de ATP, ocasionada por la disminución del aporte de oxígeno a la cadena respiratoria. Sin embargo, en pacientes con sepsis y aumento de las concentraciones de lactato no se encontró deficiencia en la producción de ATP, tampoco en las concentraciones de fosfocreatina ni disminución en el pH intracelular como marcadores indirectos de déficit de oxígeno en la cadena respiratoria.³⁰⁻³³

Otro punto importante en el metabolismo del lactato lo conforma la actividad del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa. La función de este complejo enzimático depende de su estado de fosforilación, de manera que en la forma activa (no fosforilada) la actividad de la piruvato deshidrogenasa favorece la glicólisis y la bloquea en la forma inactiva provocando aumento en las concentraciones de lactato.

En las primeras 24 horas de iniciado el choque séptico³⁴ la actividad de la piruvato deshidrogenasa está aumentada, pero posteriormente disminuye esta función de forma progresiva. Se ha observado que esta disminución de la función se relaciona con la acción de diferentes citosinas, especialmente TNF, IL-1 e IL-6.³⁵ Esto sugiere que las concentraciones de lactato en las primeras horas de iniciado el choque séptico son independientes de los niveles de oxígeno¹⁴ y que después de este tiempo, el lactato se incrementa por un efecto inflamatorio más que por disminución en el aporte de oxígeno.^{35,36}

Alteraciones en el aporte y consumo de oxígeno

Otro abordaje que intenta demostrar que las concentraciones elevadas de lactato no tienen relación con el aporte de oxígeno y, por tanto, con la hipoperfusión se basa en las alteraciones en la relación aporte/consumo tisular de oxígeno (DO₂-VO₂).

En varios estudios³⁷⁻³⁹ que han abordado esta ruta fisiopatológica no ha sido posible demostrar alteraciones que expliquen las concentraciones elevadas de lactato en paciente con sepsis. Los niveles de O₂ (DO₂), incluso por encima del valor crítico de aporte, no produjeron disminuciones en las concentraciones de lactato. Además, el comportamiento de la relación DO₂-VO₂ no fue diferente entre pacientes con lactato alto o normal. Las concentraciones de lactato se comportan en un amplio rango de valores de DO₂ y de VO₂, sin que exista relación entre ellos. Incluso la tasa metabólica del paciente con sepsis es muy parecida a la de personas sanas, además de que el gasto energético baja en relación con la gravedad de la sepsis.³⁹⁻⁴² Esto fundamenta la posibilidad de que el incremento en el aporte de oxígeno en un paciente que no lo necesita puede ser nocivo.

Ni el incremento en el aporte de oxígeno ni la administración de sangre con la misma finalidad han demostrado eficacia en el paciente séptico.^{43,44}

Asimismo, Morelli, en 2013,^{45,46} estudió el efecto del esmolol en el tratamiento de paciente con choque séptico. La finalidad del estudio fue demostrar que la administración de beta-bloqueadores de acción ultracorta mejora el pronóstico de los pacientes sépticos. Pero también encontró que las concentraciones de lactato fueron menores en los pacientes que recibieron esmolol que el grupo control, lo que sugiere la acción de la activación beta-adrenérgica en la producción de lactato.



Con todo lo anterior se fundamenta una duda razonable en relación con el aumento de lactato en pacientes con sepsis explicado por alteraciones en el aporte de oxígeno.

Entonces, si el lactato no es un marcador de hipoperfusión ¿cómo explicar toda la evidencia actual en favor de este concepto?

Explicación alternativa del incremento de lactato en pacientes con sepsis

Para abordar los nuevos conceptos para la explicación fisiopatológica de la elevación de las concentraciones de lactato en los pacientes con sepsis debemos considerar dos situaciones interdependientes: la hiperglucemia de estrés y el estímulo beta-adrenérgico.

Las concentraciones de glucosa en los pacientes críticos, incluidos los sépticos, están con frecuencia elevadas. Esto sobrecarga el sistema de la piruvato deshidrogenasa. Como se expone en líneas más arriba, la función de la piruvato deshidrogenasa en las 24 horas de evolución del paciente con sepsis es normal y aún así las concentraciones de lactato están elevadas. Solo luego de 24 horas su función disminuye, pero a consecuencia de la liberación de citosinas proinflamatorias.^{23,35} Esta sobrecarga de este complejo enzimático incrementa las concentraciones de lactato, sin que este incremento sea explicado por hipoxemia.

Las concentraciones incrementadas de glucosa representan un mecanismo de defensa para hacer frente a un estado crítico de gran estrés. El lactato también contribuye en este aspecto, primero produciendo glucosa vía gluconeogénesis a través del ciclo de Cori y después como fuente de energía *per se*.⁴⁷

La proteólisis incrementada del paciente crítico también aumenta las concentraciones de piru-

vato al incrementar la concentración de alanina, lo que culminará en la formación de lactato.

Varios trabajos han demostrado el incremento de las concentraciones de lactato vía estimulación beta2 adrenérgica. Morelli de forma indirecta demostró este efecto.⁴⁶ El estímulo beta2 adrenérgico incrementa la actividad de la bomba Na/K ATPasa que incrementa las concentraciones de lactato.⁴⁸

La epinefrina incrementa las concentraciones de AMPc, que estimula la glucogénesis y glucólisis, que produce ATP y activación de la bomba Na/K ATPasa, que a su vez consume energía y se genera ADP.

El ADP, vía fosfofructocinasa, reactiva la glucólisis, lo que genera más piruvato y a la postre más lactato. Wutrich, en 2010,⁴⁹ encontró que la capacidad de un paciente para elevar cifras de glucemia y lactato favorece el pronóstico. Esto habla de un proceso adaptativo.

Los pulmones son uno de los órganos principales en la producción de lactato.⁵⁰ Sin embargo, el comportamiento metabólico pulmonar en relación con la producción de lactato es mixto, es decir, que funciona como órgano productor y consumidor de lactato, además de que la cantidad neta de producción se ve incrementada con la administración de epinefrina.⁵¹

El sistema muscular constituye otro órgano donde la producción de lactato está más intensificada, a diferencia del lecho esplácnico, donde más que producir, consume lactato, otro de los consumidores de lactato en la sepsis es el cerebro.⁵²

Toda esta información fundamenta el argumento de que el incremento en las concentraciones de lactato sérico conforma una respuesta adaptativa, que mejora el aporte calórico del paciente

con sepsis, actúa como fuente de energía o como precursor de glucosa, por lo que argumentar o usar el concepto de aclaramiento de lactato como meta terapéutica en el paciente séptico puede carecer de fundamento.¹⁴

Dos teorías en conflicto

Históricamente, se ha considerado al lactato marcador de hipoperfusión, a pesar de toda la evidencia que existe hasta la actualidad de que el incremento del lactato, pero sobre todo la imposibilidad de disminuirlo dentro de un tiempo determinado, se asocia con altos índices de mortalidad.⁵³ No obstante, el comportamiento del lactato no siempre sugiere que el problema sea la disoxia. En 2010 en un estudio multicéntrico, el grupo holandés para el estudio del lactato⁵⁴ comparó dos estrategias de tratamiento en pacientes con sepsis. En uno de ellos (el grupo experimental) el manejo se basó en la disminución de las concentraciones de lactato al menos de 20% durante 2 horas consecutivas en las primeras 8 horas de ingresado el paciente a una unidad de cuidados críticos. Los resultados mostraron que en el grupo de terapia basada en las concentraciones de lactato la mortalidad fue menor. Pese a que solo 40% de la muestra analizada fue de pacientes con sepsis, el análisis *post hoc* que hacen los autores favorece el tratamiento basado en el lactato, excepto en los pacientes neurológicos y en los pacientes con ingresos tardíos a la UTI.

Sin embargo, llama la atención el comportamiento del lactato entre grupos. En el grupo control se lograron disminuciones similares en las concentraciones de lactato, pese a no ser una meta terapéutica como tal. Esto refleja la complejidad del metabolismo del lactato y no excluye que la elevación en sus concentraciones séricas sea una respuesta adaptativa más que perjudicial.¹⁴

Dos teorías

Las dos teorías que intentan explicar el comportamiento del lactato se basan en dos puntos de vista. El primero, que representa a la teoría clásica, se basa en la disoxia/hipoxia/hipoperfusión tisular/con base en la glucólisis anaerobia. La segunda, la teoría alternativa, se basa en la idea de García-Marik-Bellomo como respuesta adrenérgica/metabólica para optimización energética.

Es muy probable que la complejidad en el metabolismo del lactato dé cabida a ambas teorías, pero con diferente manifestación según el tiempo evolutivo del proceso séptico.

Es decir, las concentraciones altas de lactato más que demostrar hipoperfusión son marcadores de gravedad y de reserva metabólica. Marik y Bellomo⁵⁵ hicieron un análisis metabólico de la producción de lactato, mostraron las diferentes rutas metabólicas donde el lactato funciona como producto generador de energía, incluso la misma hiperglucemia de estrés⁵⁶ va de la mano con la generación de lactato con una función básicamente energética.

Volviendo al estudio holandés⁵⁴ los autores hicieron una reflexión interesante que está ganando terreno en el ámbito del tratamiento del paciente con sepsis. El lactato debe evaluarse a la luz del estado clínico del paciente y no conceptualizarlo como una meta terapéutica inamovible.

Con todo lo anterior, es prudente considerar las concentraciones de lactato desde otro punto de vista, como marcador de reserva energética y considerar las pautas actuales terapéuticas. Es imposible no considerar toda la evidencia científica actual en relación con el lactato como producto de desecho; sin embargo, considerarlo fuente de energía y valorarlo como indicador de reserva orgánica junto con el estado clínico



en general del paciente posiblemente mejorará nuestra visión del comportamiento metabólico del paciente con sepsis.

REFERENCIAS

1. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:315-21. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
2. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14:R25. doi: 10.1186/cc8888.
3. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:R242. doi: 10.1186/cc10497.
4. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:202-10. doi: 10.1007/s00134-015-4127-0.
5. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51. DOI: 10.1097/00003246-198306000-00012.
6. Vincent JL, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care* 2016;20:257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.
7. Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, Takala J. Time-pattern of lactate and to pyruvate ratio in the first 24 hrs of intensive care emergency admissions. *Shock* 2000;14:8-12. DOI: 10.1097/00024382-200014010-00002.
8. Wang H, Wu DW, Chen XM, Li C, Ding SF, Zhai Q, et al. Relationship between blood lactic level, lactic clearance, duration of lacticemia and prognosis of critically ill patients in intensive care unit. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2009;21:357-60.
9. Krishna U, Joshi SP, Modh M. An evaluation of serial blood lactate measurement as an early predictor of shock and its outcome in patients of trauma or sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2009;13:66-73. doi: 10.4103/0972-5229.56051.
10. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg* 2010;65:176-81. DOI: 10.1179/acb.2010.037.
11. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-46. doi: 10.1001/jama.2010.158.
12. Contenti J, Occelli C, Corraze H, Lemoel F, Levraut J. Long-term beta-blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients. *Crit Care Med* 2015;43:2616-22. doi: 10.1097/CCM.0000000000001308.
13. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC.
14. Garcia-Alvarez M, et al. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care* 2014;18:503. doi: 10.1186/s13054-014-0503-3.
15. Connor H, Woods HF. Quantitative aspects of L(+)-lactate metabolism in human beings. *Ciba Found Symp* 1982;87:214-234. DOI: 10.1002/9780470720691.ch12.
16. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol* 2010;199:499-508. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x.
17. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:58-62. DOI: 10.1097/00003246-199701000-00013.
18. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, Brooks GA. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol* 2002;544:963-975. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.027128.
19. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*. Published online 10 January, 2018. doi: 10.1007/s00421-017-3795-6.
20. Hashimoto T, Hussien R, Brooks GA. Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscle cells: evidence of a mitochondrial lactate oxidation complex. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1237-E1244. DOI: 10.1152/ajpendo.00594.2005.
21. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 2009;587:5591-5600. doi: 10.1113/jphysiol.2009.178350.
22. Nalos M, Leverve XM, Huang SJ, Weisbrodt L, Parkin R, Seppelt IM, Ting I, McLean AS. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomized controlled clinical trial. *Crit Care* 2014;18:R48. doi: 10.1186/cc13793.
23. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chiolerio RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240. DOI: 10.1097/01.ccm.0000181525.99295.8f.
24. Barthelmes D, Jakob SM, Laitinen S, Rahikainen S, Ahonen H, Takala J. Effect of site of lactate infusion on regional lactate exchange in pigs. *Br J Anaesth* 2010;105:627-634. doi: 10.1093/bja/aeq214.

25. Magistretti PJ. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J Exp Biol* 2006; 209:2304-2311. DOI: 10.1242/jeb.02208.
26. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994;22:640-650. DOI: 10.1097/00003246-199404000-00021.
27. Sair M, Etherington PJ, Peter Winlove C, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:1343-1349. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00008.
28. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na + K + ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005;365:871-875. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71045-X.
29. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992;267:1503-1510.
30. Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, Gorrasi J, Borotto E, Porta F, Takala J, Bracht H, Shaw S, Lepper PM, Jakob SM. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia. *Acta Anaesth Scand* 2012;56:846-859. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02706.x.
31. Textoris J, Beaufile N, Quintana G, Ben Lassoued A, Zieskiewicz L, Wiramus S, Blasco V, Lesavre N, Martin C, Gabet J, Leone M. Hypoxia-inducible factor (HIF1alpha) gene expression in human shock states. *Crit Care* 2012;16:R120. doi: 10.1186/cc11414.
32. Opdam H, Bellomo R. Oxygen consumption and lactate release by the lung after cardiopulmonary bypass and during septic shock. *Crit Care Resusc* 2000;2:181-187.
33. Gilles RJ, D'Orio V, Ciancabilla F, Carlier PG. In vivo 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy of skeletal muscle energetics in endotoxemic rats: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22:499-505. DOI: 10.1097/00003246-199403000-00022.
34. Jahoor F, Shangraw RE, Miyoshi H, Wallfish H, Herndon DN, Wolfe RR. Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis. *Am J Physiol* 1989;257:E323-E331. DOI: 10.1152/ajpendo.1989.257.3.E323.
35. Alamdari N, Constantin-Teodosiu D, Murton AJ, Gardiner SM, Bennett T, Layfield R, Greenhaff PL. Temporal changes in the involvement of pyruvate dehydrogenase complex in muscle lactate accumulation during lipopolysaccharide infusion in rats. *J Physiol* 2008;586:1767-1775. doi: 10.1113/jphysiol.2007.149625.
36. Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J Clin Pharmacol* 2003;43:683-691.
37. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-1730.
38. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Phang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:25-31. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.25.
39. Mira JP, Fabre JE, Baigorri F, Coste J, Annat G, Artigas A, Nitenberg G, Dhainaut JF. Lack of oxygen supply dependency in patients with severe sepsis. A study of oxygen delivery increased by military antishocktrouser and dobutamine. *Chest* 1994; 106:1524-1531. DOI: 10.1378/chest.106.5.1524.
40. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 1999; 27:1295-1302. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00015.
41. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaer S, Greden H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012-1019. DOI: 10.1097/00003246-199307000-00015.
42. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis. Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resusc* 2012;14:202-210.
43. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717-1722. DOI: 10.1056/NEJM199406163302404.
44. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-3029.
45. Cortez DO, Taccone FS, Vincent JL. Short acting beta-blocker administration in patients with septic shock. *JAMA* 2014;311:735-736. doi:10.1001/jama.2014.324.
46. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(16):1683-1691. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
47. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315-321. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
48. Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Regnault V, Lecompte T, Lacolley P. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxemic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:495-502. DOI: 10.1007/s00134-006-0523-9.
49. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert PE, Levy B, Gibot S. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* 2010;34:4-9. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181ce2d23.



50. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest* 1996;110:198-204. DOI: 10.1378/chest.110.1.198.
51. Johnson ML, Emhoff CA, Horning MA, Brooks GA. Transpulmonary lactate shuttle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R143-R149. doi: 10.1152/ajpregu.00402.2011.
52. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:256-261. DOI: 10.1097/00003246-200102000-00005.
53. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, Rovegno M, Ince C. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care* 2013;28:538.e9-14. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.022.
54. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J, for the LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients. a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC.
55. Marik PE, Bellomo R, Demla V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care* 2013 Mar 01;1(1):3.
56. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical Care* 2013;17:305. doi: 10.1186/cc12514.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



EL RIESGO DE INFLUENZA ESTÁ
EN TODAS PARTES

Seltaferon[®]
Oseltamivir 75

TAMBIÉN



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

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

Aviso no. de entrada: 183300202C6982

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



Movilización temprana pasiva en pacientes con ventilación mecánica

Passive early mobilization in patients with mechanical ventilation.

Lidya Angélica Plascencia-Zurita,¹Anaid Manzano-Vergara²

Resumen

ANTECEDENTES: Hay gran evidencia de que el retiro de la ventilación mecánica tiende a ser retrasado, lo que expone al paciente a incomodidad innecesaria, aumento del riesgo de complicaciones y de costos. El tiempo en el proceso de retiro de ventilación mecánica representa 40 a 50% del total de la duración de la ventilación mecánica. En 2017 nuestro hospital gastó 34,581 pesos/día por paciente en la unidad de cuidados intensivos de adultos.

CASOS CLÍNICOS: Pacientes masculino y femenino, de 47 y 49 años de edad, respectivamente, que requirieron ventilación mecánica. En el caso 2 se realizó movilización pasiva temprana.

CONCLUSIÓN: Se observó mejoría clínica importante en el caso en el que se realizó movilización pasiva temprana. No puede responsabilizarse solo a la movilización pasiva temprana de la mejoría de la paciente, pero abre un área de oportunidad a bajo costo para disminuir los días de ventilación mecánica y, con ello, los días de estancia en la unidad de terapia intensiva y, por tanto, los costos.

PALABRAS CLAVE: Movilización temprana; unidad de terapia intensiva; ventilación mecánica.

Abstract

BACKGROUND: There is much evidence that the withdrawal of mechanical ventilation tends to be delayed, exposing the patient to unnecessary discomfort, increased risk of complications and increased costs. The time in the mechanical ventilation removal process represents 40%-50% of the total duration of mechanical ventilation. In 2017, our hospital spent 34,581 pesos/day per patient in the adult intensive care unit.

CLINICAL CASES: A male and female patients, 47 and 48 years old, respectively, who required mechanical ventilation. In the case 2 early passive mobilization was done.

CONCLUSION: An important clinical improvement was observed in the case where this mobilization was carried out. It can not be held responsible only for the early passive mobilization of the patient's improvement, but it opens an area of opportunity at low cost to reduce days of mechanical ventilation and thereby reduce days of stay in the intensive care unit and therefore costs.

KEYWORDS: Early mobilization; Intensive care unit; Mechanical ventilation.

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica.

² Médico especialista en Anestesiología y Medicina Crítica.

Adscritos a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital General Regional núm. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México.

Recibido: 25 de octubre 2018

Aceptado: 9 de diciembre 2018

Correspondencia

Lidya Angélica Plascencia Zurita
lidyapla@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Plascencia-Zurita LA, Manzano-Vergara A. Movilización temprana pasiva en pacientes con ventilación mecánica. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):944-951.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2662>



ANTECEDENTES

La ventilación mecánica es la técnica más utilizada en los pacientes críticos y es la responsable de la supervivencia de un gran número de enfermos.¹

Hay gran evidencia de que el retiro de la ventilación mecánica tiende a ser retrasado, lo que expone al paciente a incomodidad innecesaria, aumento de riesgo de complicaciones y de costos.² El tiempo en el proceso de retiro de ventilación mecánica representa 40 a 50% del total de la duración de la ventilación mecánica.³ Esteban y su grupo³ demostraron que la mortalidad aumenta con el incremento en la duración de la ventilación mecánica, en parte debido a las complicaciones de la ventilación mecánica prolongada, especialmente neumonía asociada con la ventilación mecánica y traumatismo de las vías respiratorias.³ La dificultad en el retiro de la ventilación mecánica es un problema clínico importante y ocurre en aproximadamente 30% de los pacientes adultos en soporte mecánico ventilatorio por más de tres días.⁴

Respecto a los costos del cuidado crítico en México, de acuerdo con un estudio realizado en 2010⁵ en las unidades de terapias intensivas mexicanas, los costos del día-cama, medicamentos descartables y procedimientos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se reportó que se gastan 120,000.00 pesos por paciente crítico. En 2017 nuestro hospital gastó 34,581 pesos/día por paciente en la unidad de cuidados intensivos de adultos.

La estancia hospitalaria prolongada y la respuesta inadecuada a la terapia apropiada pueden originar severas complicaciones, como debilidad muscular, desacondicionamiento, síntomas recurrentes y cambios en el estado de ánimo.⁶

La aparición de polineuropatía por enfermedad crítica parece ser un predictor de ventilación

mecánica prolongada. Esto fue ilustrado por un estudio observacional de 64 pacientes que se consideraban listos para el retiro de la ventilación mecánica.⁷

Es probable que la debilidad periférica también prediga la duración de la ventilación mecánica porque es un marcador de debilidad muscular respiratoria. En un estudio observacional de 116 pacientes ventilados mecánicamente durante siete días o más, la puntuación de la fuerza muscular del Consejo de Investigación Médica se correlacionó con la presión inspiratoria máxima, la presión espiratoria máxima y la capacidad vital.⁸ La debilidad muscular clínicamente importante se ha reportado en 25 a 65% de los pacientes en ventilación mecánica durante cinco días, ocasionando mayor duración de la ventilación mecánica y estancia hospitalaria.⁹⁻¹¹ La sedación y analgesia se asocian con periodos prolongados de inactividad e inconsciencia e incrementan el soporte ventilatorio que retrasa la recuperación física y cognitiva del paciente.^{12,13} Asimismo, la disfunción diafragmática es determinante en el retiro de la ventilación mecánica, hay gran evidencia de que la ventilación mecánica controlada altera la estructura y función contráctil del diafragma, lo que resulta en atrofia y debilidad.¹⁴

La debilidad adquirida en la unidad de terapia intensiva se divide en: polineuropatía de enfermedad crítica y miopatía por enfermedad crítica. La atrofia del nervio periférico y las neuropatías por compresión también pueden contribuir a la pérdida de la inervación funcional y la disfunción muscular.¹⁵ La miopatía por enfermedad crítica es la manifestación de la combinación de diversos grados de atrofia muscular y contractilidad alterada. Numerosas redes de señalización celular participan en la aparición de la miopatía por enfermedad crítica.¹⁵

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 47 años de edad, sin antecedentes de importancia, índice de masa corporal de 25.7 kg/m², que ingresó al servicio de urgencias con diagnóstico de abdomen agudo; la laparotomía exploradora reveló hallazgos de perforación intestinal en colon transverso, se realizó resección de colon ascendente transverso e ileostomía, durante el transoperatorio se mantuvo estable, pero se reportó sangrado total de 1800 mL. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos de adultos. A su ingreso bajo efecto de la anestesia la escala de sedación *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS por sus siglas en inglés) fue de -5, inestable hemodinámicamente con administración de noradrenalina en infusión a 0.28 µg/kg/min, cardiopulmonar sin alteraciones a la exploración física; en ventilación mecánica con volumen corriente (VC) 7 mL/kg del peso ideal, frecuencia respiratoria (FR) 18 respiraciones por minuto (rpm), fracción inspirada oxígeno (FiO₂) 50%, presión positiva al final de la espiración (PEEP) 5 cmH₂O, gasometría arterial con acidosis metabólica, pH 7.38, PO₂ 176, PCO₂ 24, HCO₃ 14.2, EB -9.8, SaO₂ 100%, lactato 1.6. Abdomen con ileostomía, herida quirúrgica en línea media supra e infraumbilical. Extremidades sin alteraciones, llenado capilar 3 segundos. Se inició sedación con midazolam a 0.3 mg/kg/h y analgesia con opiáceo. La radiografía de tórax mostró derrame pleural bilateral y un infiltrado heterogéneo basal derecho (**Figura 1**).

El paciente mostró mejoría hemodinámica con descenso de requerimiento de aminas después de 72 horas, por lo que se inició protocolo de retiro de ventilación mecánica con parámetros de ventilación mecánica: VC 6.1 mL/kg, FR 16 rpm, FiO₂ 35%, PEEP 5 cmH₂O.



Figura 1. Radiografía de tórax del caso 1 al ingreso a la unidad de cuidados intensivos de adultos.

En el día 7 de estancia hospitalaria el paciente tuvo delirio hiperactivo, se inició dexmedetomidina (0.4 µg/kg/h), tuvo extubación accidental secundario a delirio, sin tolerarla adecuadamente; manifestó disnea, diaforesis, taquipnea, taquicardia, desaturación por lo que requirió reintubación inmediata. Se continuó con dexmedetomidina, con estabilidad hemodinámica, parámetros de ventilación mecánica: VC 6.1 mL/kg, frecuencia respiratoria 16 rpm, FiO₂ 50%, PEEP 5 cmH₂O. Se continuó con protocolo de retiro de ventilación mecánica durante los siguientes días; sin embargo, continuó con delirio hiperactivo y durante la prueba de respiración espontánea manifestó: taquipnea, taquicardia, elevación de la presión arterial a más de 20% de su basal. Después de 13 días se realizó nuevamente una prueba de respiración espontánea

30 minutos en presión soporte con presión inspiratoria máxima de $-21 \text{ cmH}_2\text{O}$, presión oclusión de vía aérea de -2 , capacidad vital 65 mL/kg , índice de respiración rápida superficial de 40, por lo que se extubó. Dieciséis horas después requirió nuevamente intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Se realizó traqueostomía cuatro días después.

Caso 2

Paciente femenina de 49 años con antecedente de hipertensión arterial sistémica de dos años de diagnóstico en tratamiento con losartán, IMC 24.4 kg/m^2 , ingresó a la unidad de cuidados intensivos de adultos procedente de otro hospital con diagnóstico de choque séptico secundario a apéndice perforado que requirió laparotomía exploradora con hallazgos de líquido purulento en la cavidad, se realizó resección intestinal y entero-entero anastomosis dos días previos a su ingreso. A su llegada la paciente estaba consciente, orientada en las tres esferas, hemodinámicamente inestable, dependiente de noradrenalina a $0.1 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$, cardiopulmonar sin alteraciones a la exploración física; con oxígeno por puntas nasales a 3 L/min ; gasometría arterial: pH 7.41, PO_2 91, PCO_2 33, HCO_3 20.9, EB -3.7 , SaO_2 97%, lactato 0.9. Abdomen con herida quirúrgica en la línea media supra e infraumbilical con dolor a la palpación en el meso e hipogastrio. Extremidades sin alteraciones, llenado capilar 3 segundos. La radiografía de tórax de ingreso mostró derrame pleural derecho menor a 10%. A las 28 horas de ingreso a la unidad la paciente tuvo dificultad respiratoria con disnea, incremento de la frecuencia respiratoria a 38 rpm, taquicardia 114 latidos por minuto, gasometría con hipoxemia y acidosis respiratoria, por lo que se decidió intubación orotraqueal. La radiografía de tórax posterior a la intubación mostró infiltrado heterogéneo en el pulmón derecho que abarcaba casi su totalidad, con broncograma aéreo en el lóbulo superior izquierdo y un infiltrado parahiliar

izquierdo (**Figura 2**). Se estableció el diagnóstico de neumonía asociada con los cuidados de la salud (intrahospitalaria). Inició con sedación a base de midazolam a 0.4 mg/kg/h y analgesia con opiáceo. Parámetros de ventilación mecánica: presión inspiratoria $10 \text{ cmH}_2\text{O}$, realizó VC 7.2 mL/kg , frecuencia respiratoria 16 rpm, PEEP $9 \text{ cmH}_2\text{O}$, FiO_2 100%, gasometría pH 7.44, PaO_2 82, PaCO_2 41, HCO_3 27.8, EB 3.6, SaO_2 96%, lactato 1.1.

A las 24 horas de intubación, se inició movilización pasiva de las cuatro extremidades que consistió en flexo-extensión del antebrazo, el brazo, la pierna y el muslo dos veces al día con duración aproximada de 10 minutos en cada ocasión, lo que se repitió todos los días mientras permaneció en ventilación mecánica. Al tercer día la paciente mostró mejoría de los parámetros de ventilación mecánica por lo que se inició protocolo para retiro de la misma. Al cuarto



Figura 2. Radiografía de tórax del caso 2 al intubarse.

día de intubación con mejoría respiratoria y hemodinámica; gasometría: pH 7.48, PaO₂ 107, PaCO₂ 43, HCO₃ 32, EB 8.5, SaO₂ 99%, FiO₂ 40%, PEEP 5; se inició prueba de respiración espontánea, se realizaron pruebas con: presión inspiratoria máxima de -20 cmH₂O, presión oclusión de vía aérea de -2, capacidad vital 70 mL/kg, índice de respiración rápida superficial de 50, por lo que se extubó, egresó de la unidad de cuidados intensivos de adultos dos días después con evolución satisfactoria.

DISCUSIÓN

Estos dos casos, como se hace hincapié en el **Cuadro 1**, son comparables en cuanto a edad, diagnóstico de ingreso y evolución en los primeros días de estancia en la unidad de cuidados intensivos de adultos. A diferencia del primero, en el segundo caso clínico se realizó movilización pasiva temprana desde las primeras horas de intubación manteniendo estabilidad hemodinámica y respiratoria. Esta seguridad en la movilización de pacientes en ventilación mecánica ya se ha demostrado en varios estudios.¹⁶

Hay una creciente necesidad de reconocimiento del papel de los programas de rehabilitación en el corto y largo plazo de pacientes admitidos en unidades de terapia intensiva o en UCRI. Los objetivos de estos programas en pacientes en estado crítico son: aplicar herramientas terapéuticas costo-beneficio para disminuir las complicaciones por reposo en cama y pacientes dependientes de ventilación mecánica; para mejorar la función residual, para prevenir la necesidad de nuevas hospitalizaciones y mejorar el estado de salud y la calidad de vida.⁶ La inmovilización prolongada es un factor que contribuye a la debilidad muscular en los pacientes en terapia intensiva. Por tanto, la movilización activa y pasiva puede contribuir sustancialmente a la recuperación del paciente en el área de terapia intensiva.⁶ Lo que se suscitó también en el paciente del segundo caso; creemos que esto contribuyó a la recuperación de la paciente y su consecuente retiro de ventilación mecánica y disminución en los días de estancia en la unidad.

Hay limitada evidencia científica para sustentar un enfoque comprensivo de los programas de rehabilitación para pacientes en estado crítico,

Cuadro 1. Comparación de casos clínicos

Característica	Caso 1	Caso 2
Edad	47 años	49 años
Sexo	Hombre	Mujer
Comorbilidades	Ninguna	Hipertensión
IMC (kg/m ²)	25.7	24.4
Diagnóstico de ingreso	Choque séptico abdominal	Choque séptico abdominal
PaO ₂ /FiO ₂ al intubarse	176	82
Sedación (horas)	72	72
Sedación con midazolam (dosis, mg/kg/h)	0.3	0.4
Noradrenalina (días)	5	3
Noradrenalina (dosis, µg/kg/min)	0.28	0.11
Delirio	Hiperactivo	Hipoactivo
Tiempo de estancia en la UTI	22 días	8 días



por lo que se necesitan estudios con distribución al azar con medición de sólidos desenlaces a corto y largo plazos.^{6,17}

Morris y colaboradores¹⁸ demostraron que la terapia de movilidad iniciada en forma temprana en el curso de pacientes con SIRA con ventilación mecánica es factible, segura y no aumenta los costos, y se asoció con disminución en la estancia hospitalaria y en la unidad de terapia intensiva en supervivientes. Ellos utilizaron un método de rehabilitación que fue desde la movilización pasiva hasta la movilización activa. Schaller y su grupo,¹⁹ en una unidad de terapia intensiva quirúrgica demostraron que el uso de un algoritmo validado para movilización temprana dirigida por metas combinado con la comunicación entre profesionales facilitada mejoró el nivel de movilidad alcanzado durante la estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI) quirúrgica, disminuyó los días de estancia en la UTI quirúrgica y aumentó el resultado funcional al egreso valorado con la escala de fuerza muscular modificada del *Medical Research Council*. En el estudio de Schweickert²⁰ se concluyó que una estrategia para la rehabilitación de todo el cuerpo mediante la interrupción de la sedación, la prueba de respiración espontánea y la terapia física y ocupacional dieron mejores resultados en comparación con el enfoque estándar de sedación y actividad durante la ventilación mecánica y su recuperación. Se disminuyó el delirio y egresaron con mejor estado funcional. En el ensayo clínico controlado con distribución al azar de Burtin y colaboradores,²¹ con potencia adecuada mostró que puede iniciarse un protocolo de entrenamiento de ejercicio adaptado individualmente durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Cuando se instituye temprano (en los supervivientes de la UCI con estadía prolongada en ella), el entrenamiento físico puede mejorar la recuperación de la capacidad de ejercicio funcional, el estado funcional autopercebido y la fuerza del cuádriceps al

momento del alta hospitalaria. En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda la introducción de la movilización temprana en pacientes con ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva puede ayudar a disminuir la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la unidad de terapia intensiva.²²

En la mayor parte de los estudios se realizó la movilización desde pasiva hasta activa, en nuestro caso solo la realizamos pasiva de las cuatro extremidades con flexo-extensión y se realizó en forma temprana (primeras 24 horas del inicio de la ventilación mecánica), que, en este caso, fue segura y probablemente contribuyó a la mejoría de la paciente y su retiro de la ventilación mecánica.

Hasta el momento no hay un estudio en el que el principal resultado sea la duración de la ventilación mecánica y en los que se encuentra como desenlace secundario el tiempo de ventilación mecánica. El tipo de movilización difiere en cuanto a su intervención y a sus resultados, por lo que no son completamente comparables. Entre los estudios en los que se valoró como un desenlace secundario está el de Routsis,²³ donde se usó electroestimulación y se redujo el tiempo de ventilación mecánica de 6 a 4 días. En el estudio efectuado en Canadá por Schweickert y colaboradores²⁰ se realizó movilización pasiva y terapia ocupacional sin encontrar diferencias en la duración de la ventilación mecánica. Burtin y su grupo²¹ realizaron movimientos con cicloergómetro en pacientes conscientes y demostraron disminución en el tiempo de ventilación mecánica.

La ventilación mecánica prolongada incrementa el riesgo de complicaciones, asimismo, el retiro temprano de la misma expone al paciente a los riesgos que tenía antes de iniciarla,²⁴ por lo que debemos ser muy cuidadosos para su retiro y tratar de hacerlo en el menor tiempo posible.

CONCLUSIÓN

En esta comunicación de casos clínicos muy similares en cuanto a diagnóstico y evolución en los primeros días de estancia en los que en uno se inició movilización pasiva temprana y en otro no, se observó mejoría clínica importante en el caso en el que se realizó movilización. No puede responsabilizarse solo a la movilización pasiva temprana de la mejoría de la paciente, pero abre un área de oportunidad a bajo costo para disminuir los días de ventilación mecánica y con ello los días de estancia en la unidad de terapia intensiva y, por tanto, los costos.

REFERENCIAS

- Carrillo Esper R. Ventilación Mecánica. Ed. Alfil, 2013.
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033-1056. DOI: 10.1183/09031936.00010206.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-355. DOI: 10.1001/jama.287.3.345.
- Powers SK, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R464-R477. doi: 10.1152/ajpregu.00231.2013.
- Sánchez VL, Martínez GM, Baltazar TJ, Martínez SJ, Valencia EF, et al. Análisis de costos en las unidades de terapia intensiva mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2010;24:159-166.
- Ambrosio N, Venturelli E, Vaghegini G, Clini E. Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. *Eur Respir J* 2012;39(2):487-492. doi: 10.1183/09031936.00094411.
- Garnacho MJ, Amaya VR, García GJ, Madrazo OJ, Ortiz LC. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005;33(2):349. DOI: 10.1097/01.ccm.0000153521.41848.7e.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T, Groupe de Réflexion et d'Étude des Neuromyopathies en Réanimation. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35(9):2007-2015. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281450.01881.d8.
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, et al; Groupe de Réflexion et d'Étude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288(22): 2859-2867. DOI: 10.1001/jama.288.22.2859.
- Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(4):381-390.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004;30(6):1117-1121. DOI: 10.1007/s00134-004-2174-z.
- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous iv sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114(2):541-548. DOI: 10.1378/chest.114.2.541.
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wikinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104(1):21-26. DOI: 10.1097/00000542-200601000-00005.
- Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Wars-hawsky P, Choi YS, Tobin MJ. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):120-127. DOI: 10.1164/rccm.200210-1246OC.
- Batt J, dos Santos C, Cameron J, Herridge M. State of the art. Intensive care unit-acquired weakness clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(3):238-246. doi: 10.1164/rccm.201205-0954SO.
- Amidei C, Sole M. Physiological responses to passive exercise in adults receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2013;22:337-348. doi: 10.4037/ajcc2013284.
- Clini EM, Crisafulli E, Antoni FD, et al. Functional recovery following physical training in tracheostomized and chronically ventilated patients. *Respir Care* 2011;56:306-313. doi: 10.4187/respcare.00956.
- Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36(8):2238-2243. doi: 10.1097/CCM.0b013e318180b90e.
- Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:1377-88. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31637-3.
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874-1882. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9.
- Burtin C, Clercks B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009;37(9):2499-2505. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38937.



22. Lai CC, Chou W, Chan KS, et al. Early mobilization reduces duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay in patients with acute respiratory failure. *Arch Phys Med Rehab* 2017;98:931-9. doi: 10.1016/j.apmr.2016.11.007.
23. Routsis C, Gerovasili V, Karatzanos E, Pitsolis T, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Critical Care* 2010;14:R74. doi: 10.1186/cc8987.
24. Pin E, Sánchez J, Flores R, et al. Los predictores en el retiro de la ventilación mecánica ¿Resultan suficientes para el paciente neurocrítico? *Med Int Méx* 2017;33(5):675-680.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

zinolox^{4G}[®]

Moxifloxacino

Quinolona de 4ta generación
de **amplio** espectro¹

- Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común²
- Efecto bactericida, elevados niveles tisulares³
- Flexibilidad de tratamiento de 5, 7 y 10 días^{4,5}



Cómoda
Posología



www.liomont.com

1: McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimicrobial activity in the presence of gyrA mutations." Antimicrob Agents Chemother 58(5): 2912-2915. 2: Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. 3: Krasemann, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S51-63. 4: Anzueto, A., et al. (2006). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." Clin Infect Dis 42(1): 73-81. 5: Anzueto, A. and M. Miravilles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic 6- Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. No. Reg. 078M2014. No. de Ingreso SSA: 163300202C3075





Piomiositis no tropical

Not tropical pyomyositis.

María José Ortega-Chavarría,¹ Lorena G Moreno-Ordaz,¹ Daniela Alcocer-Delgado,¹ Eduardo R Aguilar-Castro,² Enrique J Díaz-Greene,³ Federico L Rodríguez Weber³

Resumen

ANTECEDENTES: La piomiositis es una infección bacteriana intramuscular aguda de propagación hematológica y habitualmente secundaria a *Staphylococcus aureus*, es más frecuente en pacientes con algún tipo de inmunodepresión y tiene poca incidencia en climas templados.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino en la séptima década de la vida quien acudió a valoración por aumento de volumen en el miembro pélvico derecho concomitante con dolor que progresó hasta ser incapacitante, se inició abordaje diagnóstico en el que se encontraron criterios de imagen y de microbiología concordantes con cuadro de piomiositis.

CONCLUSIONES: La piomiositis es poco frecuente en climas templados, tiene mayor prevalencia en pacientes con algún tipo de inmunodepresión.

PALABRAS CLAVE: Piomiositis; *Staphylococcus aureus*.

Abstract

BACKGROUND: Pyomyositis is an acute intramuscular bacterial infection of hematogenous spread and usually secondary to *Staphylococcus aureus*; it is more frequent in patients with some type of immunocompromise and with less incidence in places with temperate climates.

CLINICAL CASE: A male patient in the seventh decade of life who came to evaluation due to an increase in volume in the right pelvic limb associated with pain that progressed to be incapacitating. A diagnostic approach was started, meeting criteria of image and microbiology consistent with pyomyositis.

CONCLUSIONS: Pyomyositis is rare in temperate climates, with a higher prevalence in patients with some type of immunosuppression.

KEYWORDS: Pyomyositis, *Staphylococcus aureus*.

¹ Residentes de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Internista.

³ Profesores del curso de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 25 de octubre 2018

Aceptado: 28 de diciembre 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ortega-Chavarría MJ, Moreno-Ordaz LG, Alcocer-Delgado D, Aguilar-Castro ER y col. Piomiositis no tropical. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):952-957.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2663>



CASO CLÍNICO

Paciente masculino en la séptima década de la vida, originario de Oaxaca y residente de la Ciudad de México, ocupación maestro, con antecedentes crónico-degenerativos conocidos de diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución, actualmente en tratamiento con metformina 850 mg VO cada 24 horas y dapaglifozina 50 mg VO cada 24 horas; hipertensión arterial sistémica desde 2003 tratada con olmersartán 40 mg VO cada 24 horas, amlodipino 10 mg VO cada 24 horas y dislipidemia a expensas de hipertrigliceridemia de reciente diagnóstico en tratamiento con fenofibrato 200 mg VO cada 24 horas.

El paciente acudió al servicio de urgencias por cuadro de cinco días de evolución caracterizado por dolor de tipo urente en el miembro pélvico derecho, específicamente en la región proximal y media anterior, así como lateral externa del muslo derecho, con incremento de volumen paulatino de esa región y exacerbación del dolor durante el tiempo de evolución; lo que lo llevó a limitación funcional, incapacitando la deambulaci3n, se automedicó con antiinflamatorios no esteroides a dosis no especificadas sin alivio del cuadro.

A su ingreso a la exploraci3n f3sica se encontr3 con taquipnea, sin taquicardia ni fiebre, presi3n arterial de 125/65 mmHg, deshidrataci3n parcial de las mucosas, precordio r3tmico, sin estertores o sibilancias, abdomen asignol3gico, extremidades con aumento de volumen con datos de induraci3n y dolor a la palpaci3n con intensidad 10/10 (EVA) de la regi3n proximal, media anterior y lateral externa del muslo derecho, leve aumento de coloraci3n y temperatura. Se inici3 abordaje diagn3stico con toma de estudios de laboratorios y gabinete: velocidad de sedimentaci3n globular (VSG) de 86 mm, prote3na C reactiva de 412.8 µg/dL, dímero D de 1128 mg/dL, CPK 1970, leucocitosis de 12.8 (89/4), Cr

1.6 mg/dL, sin alteraci3n en electrolitos o pruebas de funci3n hepática, examen general de orina con glucosuria y urobilin3geno 0.5 mg/dL. Se descart3 la posibilidad de trombosis venosa profunda con ultrasonido del miembro pélvico derecho con permeabilidad del sistema venoso profundo, ten3a edema de los tejidos blandos en la regi3n poplítea; el muslo derecho con datos de miofascitis y celulitis del vasto lateral y recto anterior (**Figura 1**).

Se decidi3 hospitalizar al paciente para confirmar la miofascitis. Se inici3 tratamiento antimicrobiano con doble esquema con vancomicina 1 g IV cada 12 horas y meropenem 1 g IV cada 8 horas. Se abord3 para confirmar la afectaci3n muscular con toma de resonancia magnética del muslo derecho observando asimetr3a con el contralateral, aumento de volumen de los m3sculos del compartimiento anterior, con mayor afecci3n del m3sculo vasto intermedio, signos de proceso inflamatorio a descartar miositis de causa posiblemente infecciosa con formaci3n de absceso incipiente (**Figura 2**).

Posteriormente se realiz3 procedimiento quir3rgico con debridaci3n, fasciotom3a y aseo quir3rgico, con toma de muestras para cultivo y patolog3a y colocaci3n de drenaje tipo VAC. Se mantuvo en vigilancia en la unidad de cuidados intensivos con requerimiento de lavado quir3rgico en tres ocasiones, sin desarrollo de cultivos para BARR, hongos, aerobios y anaerobios de la muestra obtenida de l3quido de absceso; al reporte de patolog3a se refiri3 proceso de granulomatosis con desarrollo de *Staphylococcus aureus* multisensible. Posterior a esto el paciente continu3 en vigilancia con alivio del cuadro, por lo que el resto del internamiento se mantuvo en la unidad de cuidados intermedios con mismo esquema antimicrobiano; debido a que no mostr3 eventualidades posteriores se decidi3 su egreso a domicilio.

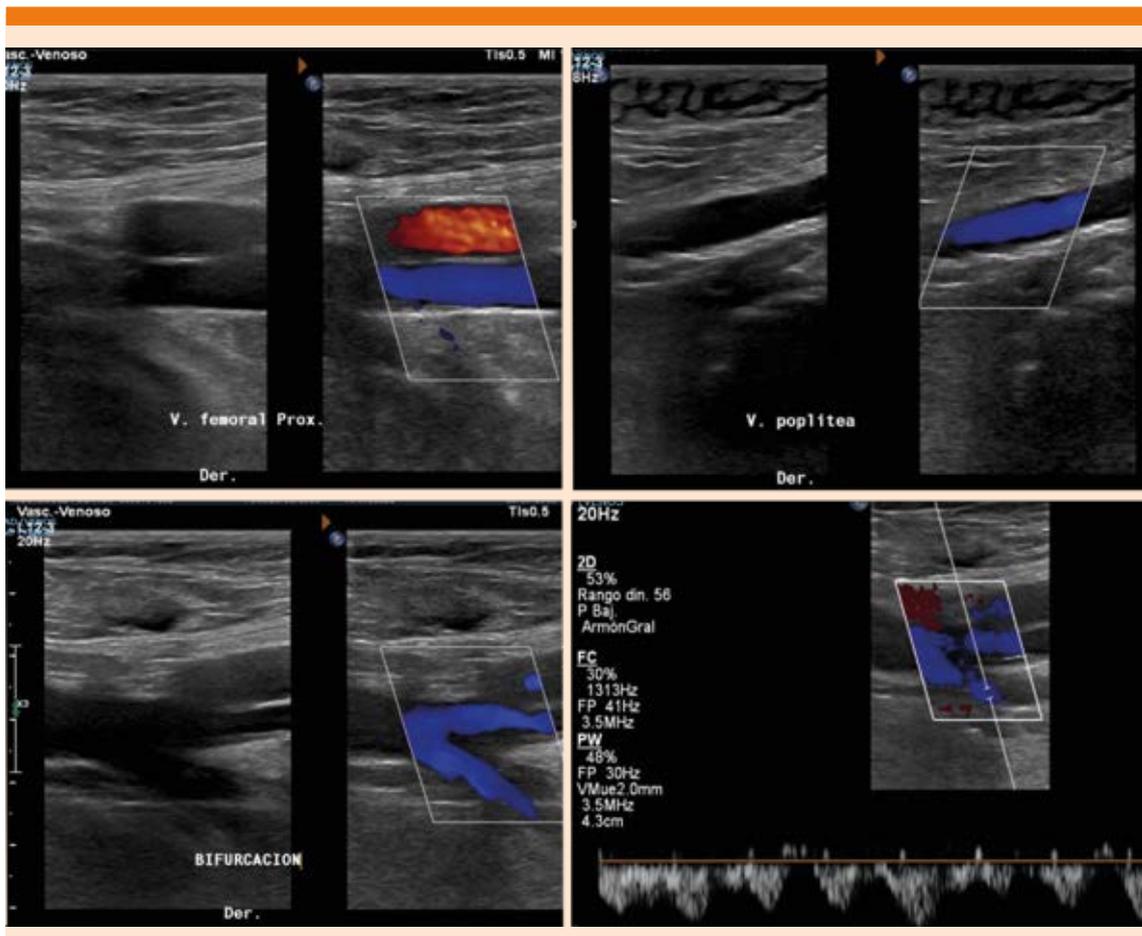


Figura 1. Ultrasonido Doppler del miembro pélvico derecho con permeabilidad del sistema venoso profundo, incluyendo la vena femoral proximal, poplítea, bifurcación y vena femoral profunda.

DISCUSIÓN

Este padecimiento es una enfermedad endémica de regiones tropicales, de ahí el nombre de piomiositis tropical, existe otra forma de manifestación llamada no tropical que sobreviene en climas templados, tiene alta incidencia en niños; sin embargo, durante los últimos 30 años ha aumentado el número de casos en sitios con clima templado, lo que se relaciona con mayor número de pacientes con algún factor de riesgo, entre los que destaca algún tipo de inmunodepresión o padecimiento crónico degenerativo

(virus de inmunodeficiencia adquirida [VIH], diabetes mellitus, cáncer o enfermedades reumatológicas), ser usuario de drogas intravenosas, dermatitis atópica, malaria, deficiencia de vitamina B y realizar ejercicio extenuante son los principalmente relacionados.¹⁻³ El cuadro clínico es inespecífico, lo que lleva a retraso en el diagnóstico con varias opciones como diagnósticos diferenciales.^{4,5}

Se manifiesta por la existencia de una infección de origen bacteriano secundaria a diseminación hematogena como foco de partida

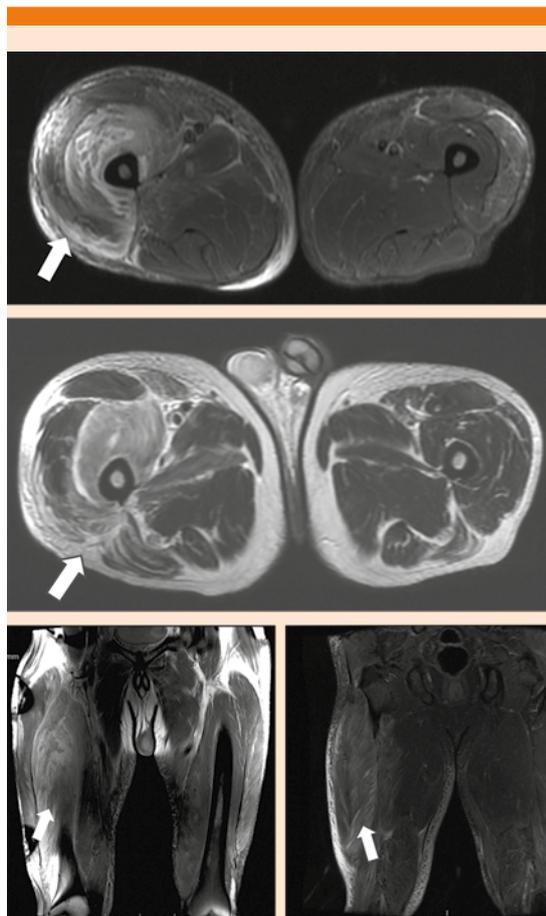


Figura 2. Resonancia magnética en secuencia T1, T2 y STIR: edema muscular generalizado del compartimiento anterior del muslo derecho con mayor afectación del músculo vasto intermedio con signos de proceso inflamatorio a descartar miositis de causa posiblemente infecciosa con formación de absceso incipiente, secuencia STIR supresión grasa.

infeccioso, es de carácter agudo y de localización intramuscular, relacionada habitualmente con *Staphylococcus aureus*, no se relaciona con lesiones dérmicas o de tejidos blandos, huesos o traumatismo penetrante. En su origen microbiológico *Staphylococcus aureus* es el agente casual más frecuente, presente hasta en 90% de los casos en áreas tropicales y en 60-70%

en climas templados, debe tenerse en cuenta el aumento del número de cepas meticilino-resistentes para el inicio del tratamiento. Los estreptococos B-hemolíticos del grupo A son los segundos implicados (*S. pyogenes*) seguidos de *Escherichia coli*.^{2,6} La lesión es intramuscular con afectación de un solo grupo muscular en la mayoría de los casos, es más frecuente la afectación de las capas profundas de la cadera, la pelvis y los muslos; otros sitios de localización únicamente representan menos de 20% de los casos.⁷⁻⁹ Los estudios de Bickels y su grupo reportan al cuádriceps como el sitio más comúnmente afectado en 26.3%, seguido del iliopsoas (14%),¹⁰ en tanto, Crum-Cianflone refiere que el cuádriceps y los músculos glúteos son los grupos musculares implicados con más frecuencia.¹¹

El cuadro clínico suele incluir síntomas ambiguos y con curso variable, la debilidad muscular con incapacidad para soportar peso y alteraciones en la marcha son los primeros síntomas.⁵ El curso clínico puede dividirse en tres estadios: el primer estadio se desarrolla en dos a tres semanas posteriores a la infección, de manifestación subaguda, clínicamente existe aumento de volumen y dolor moderado local con o sin calambres musculares, elevación térmica y anorexia; el diagnóstico en esta fase es difícil debido al cuadro inespecífico; solo 2% de los pacientes se diagnostican en esta fase. Durante la segunda fase, también denominada fase supurativa, se hace evidente el absceso intramuscular, clínicamente se exacerbaban los síntomas iniciales con mialgias, fiebre, mal estado general con edema y dolor importante en el sitio de afectación, se asocia con leucocitosis.¹² La última fase es la más severa; se distingue por toxicidad sistémica, la afectación muscular es fluctuante y se manifiesta con complicaciones secundarias a la infección por *S. aureus*¹³ con choque séptico, neumonía, pericarditis, artritis séptica, abscesos cerebrales y lesión renal aguda. También se ha descrito rhabdomiólisis.¹⁴ La mayoría de los pacientes son

diagnosticados en los estadios 2 y 3, el retraso en el diagnóstico se relaciona con daño de otros grupos musculares, requiriendo un tratamiento más extenso. Entre los diagnósticos diferenciales están la contusión o hematoma localizado, celulitis, trombosis venosa profunda, osteomielitis, artritis séptica y neoplasia. En casos más severos debe distinguirse de la fascitis necrotizante, mionecrosis por *Clostridium*, miositis gangrenosa espontánea, infarto muscular en el paciente diabético y otras formas de miositis.^{5,15,16}

Los estudios de laboratorio no son específicos, las concentraciones de creatina-fosfoquinasa y aldolasa suelen permanecer en intervalos normales, los leucocitos y la velocidad de sedimentación globular suelen encontrarse elevados, hay eosinofilia en los casos tropicales y se relacionan con causas parasitarias.^{8,10} Los hemocultivos se encuentran positivos en 5-30% de los pacientes y los cultivos de aspirado de pus se encuentran negativos de 15-30% de los casos.¹⁰ Entre los estudios de gabinete que pueden utilizarse para el diagnóstico está la resonancia magnética como la técnica más precisa para la identificación de la localización y extensión; es de utilidad en fases iniciales.¹⁷ Los hallazgos más frecuentes son el aumento de volumen y edema en T2 (hiperintensos) durante los estadios tempranos de formación del absceso; alrededor del sitio de infección con frecuencia se encuentran edema subcutáneo y colecciones flemosas.¹⁸ La toma de resonancia magnética se recomienda para discernir entre los diagnósticos diferenciales.

El tratamiento dependerá del estadio en el que se identifique al paciente; durante la fase 1 el tratamiento con antimicrobianos suele ser suficiente para el control del cuadro, en tanto las fases 2 y 3 requieren antimicrobianos y drenaje de abscesos como tratamiento definitivo.¹⁴ El drenaje de absceso dependerá de la extensión y dimensiones; puede realizarse guiado por ultrasonido o tomografía computada, de tratarse

de un absceso profundo o gran extensión muscular afectada se prefiere su paso a quirófano. Sin importar el tipo de drenaje que se realiza el tratamiento antimicrobiano debe iniciar de forma temprana para prevenir la toxicidad sistémica. La terapia antimicrobiana debe cubrir patógenos gramnegativos y anaerobios en pacientes inmunodeprimidos, la existencia de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina ha motivado a que la vancomicina sea la primera opción de tratamiento; se recomienda que el tratamiento intravenoso se administre durante una a dos semanas valorando la condición clínica del paciente; después debe continuarse con tratamiento vía oral hasta cumplir un total de cuatro a seis semanas.^{1,8-10} El pronóstico suele ser bueno con el inicio temprano de antimicrobianos, la mortalidad es de 1 a 4%, con mayor recurrencia en pacientes inmunodeprimidos y en los infectados con patógenos atípicos, como agentes del complejo *Mycobacterium* y *Salmonella*.^{8,10}

CONCLUSIÓN

La piomiositis es poco frecuente en climas templados, tiene mayor prevalencia en pacientes con algún tipo de inmunodepresión; su incidencia ha aumentado en los últimos años por su relación con enfermedades crónicas. Debido a su manifestación poco específica y la gran variedad de diagnósticos diferenciales debe realizarse una historia clínica completa y una exploración física minuciosa, siempre teniendo presentes los factores de riesgo con los que se relaciona esta enfermedad. La resonancia magnética permite identificar la extensión y profundidad de la lesión aun en etapas tempranas, por lo que es el examen de gabinete de elección. El tratamiento antimicrobiano y el drenaje de absceso según la etapa en la que se encuentre son los tratamientos de elección. Lo más importante es tener en mente la posibilidad de encontrarse ante un cuadro de piomiositis con entidad infecciosa.



REFERENCIAS

1. Seyed AH, Amir RV. Case report hip abductor pyomyositis: a case report and review of the literature. *J Infect Dev Ctries* 2012;6(2):184-187.
2. Small LN, Ross JJ. Tropical and temperate pyomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:981-989. DOI: 10.1016/j.idc.2005.08.003.
3. Fowler A, Mackay A. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pyomyositis in an intravenous drug user. *J Med Microbiol* 2005;206;55:123-125. DOI: 10.1099/jmm.0.46271-0.
4. Chen YS, Chia WT. Tropical pyomyositis caused by *Salmonella* within the gluteus maximus of a hepatitis B carrier. *Orthop Nurs* 2010;29:17-19. doi: 10.1097/NOR.0b013e3181c8cd1c.
5. Falagas ME, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Peppas G. Pyomyositis associated with hematological malignancy: case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008;12:120-125. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.06.005>.
6. Unnikrishnan PN, Perry DC, George H, Bassi R, Bruce CE. Tropical primary pyomyositis in children of the UK: an emerging medical challenge. *Int Orthop* 2010;34:109-113. doi: 10.1007/s00264-009-0765-6.
7. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med* 2004;117:420-428. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.031.
8. Karmazyn B, Kleiman MB, Buckwalter K, Loder RT, Siddiqui A, Applegate KE. Acute pyomyositis of the pelvis: the spectrum of clinical presentations and MR findings. *Pediatr Radiol* 2006;36:338-343. DOI: 10.1007/s00247-005-0082-1.
9. Crum-Cianflone NF. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1083-1097. DOI: 10.1016/j.berh.2006.08.005.
10. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, Wientroub S. Primary pyomyositis. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:2277-2286. DOI: 10.2106/00004623-200212000-00024.
11. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:473-494. doi: 10.1128/CMR.00001-08.
12. Peckett WR, Butler-Manuel A, Apthorp LA. Pyomyositis of the iliacus muscle in a child. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(1):103-105.
13. Falasca GF, Reginato AJ. The spectrum of myositis and rhabdomyolysis associated with bacterial infection. *J Rheumatol* 1994;21(10):1932-7.
14. Nourse C, Starr M, Munckhof W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes severe disseminated infection and deep venous thrombosis in children: literature review and recommendations for management. *J Paediatr Child Health* 2007;43(10):656. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01153.x.
15. Chiedozi LC. Pyomyositis. Review of 205 cases in 112 patients. *Am J Surg* 1979;137(2):255. DOI: 10.1016/0002-9610(79)90158-2.
16. Lin MY, Rezai K, Schwartz DN. Septic pulmonary emboli and bacteremia associated with deep tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1553. doi: 10.1128/JCM.02379-07.
17. Drosos G. Pyomyositis. A literature review. *Acta Orthop Belg* 2005;71:9-16.
18. Theodorou SJ, Theodorou DJ, Resnick D. MR imaging findings of pyogenic bacterial myositis (pyomyositis) in patients with local muscle trauma: illustrative cases. *Emerg Radiol* 2007;14:89-96. DOI: 10.1007/s10140-007-0593-1.

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

Kastandi que es **duloxetine**, 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-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 153300202C1043

Exea

Senosiain®

Revisar IPP:



Lurmivi

Simple, seguro y eficaz

Triple combinación a base de:

Fluconazol
Tinidazol +
Clindamicina

Para infecciones cérvico-vaginales mixtas.



2 tabletas
cada 12 h,
UN SOLO DÍA.

Revisar IPP:



LURM-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 173300202C0216

Itra

Senosiain®



Cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2

Euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to the administration of SGLT2 inhibitor.

Víctor Huggo Córdova-Pluma,¹ César Augusto Vega-López,² Silvia del Carmen Carrillo-Ramírez,³ Humberto Ochoa-Salmorán,⁴ Ivonne Martínez-Martínez,⁵ Francisco Delgado-Ayala,⁵ María José Ortega-Chavarría⁶

Resumen

ANTECEDENTES: La canagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), responsable de 90% de la reabsorción de la glucosa por los riñones. El bloqueo de la reabsorción de la glucosa hace que ésta se elimine a través de la orina. La cetoacidosis euglucémica se define como acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonemia o cetonuria y concentraciones de glucosa menores a 200 mg/dL.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 40 años de edad, tratado con canagliflozina; con hipodinamia, astenia y debilidad generalizada intermitente, ingresó a la unidad de terapia intensiva con los siguientes datos: cetonas positivas en orina, GASA: pH 7.10, PaCO₂ 20, HCO₃ 6, Lac 1.4, EB -24, AG 22, glucosa 171 mg/dL, creatinina 1.5 mg/dL, tratado con reposición hídrica con carga de solución salina 0.9% a razón de 3 L durante tres horas, así como reposición de bicarbonato con déficit calculado en 920 mEq, infusión de insulina a razón de 0.05 UI/kg/hora, así como solución mixta a 5%, tras 24 horas de tratamiento mostró: pH 7.44, PaCO₂ 30, HCO₃ 17, SaO₂ 94%, EB -4, AG 9, cetonas negativas y glucemia de 132 mg/dL; se inició insulina basal y fue egresado.

CONCLUSIÓN: La cetoacidosis diabética es una de las clásicas complicaciones en el paciente con diabetes, asociada con un estado hiperglucémico; de forma predominante afecta a pacientes con diabetes tipo 1, aunque también se observa en pacientes con diabetes tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Cetoacidosis; canagliflozina; inhibidor del SGLT2; diabetes.

Abstract

BACKGROUND: Canagliflozin is an SGLT2 inhibitor, 90% responsible of the kidneys' glucose reabsorption. The glucose reabsorption blockage causes it to be eliminated through urine; it is prescribed in type 2 diabetes; euglycemic ketoacidosis is defined as metabolic acidosis with high gap anion, ketonemia or ketonuria and glucose levels lower than 200 mg/dL.

CLINICAL CASE: A 40-year-old male case treated with canagliflozin, with hypodynamia, asthenia and intermittent generalized weakness; he was admitted with the following data: positive ketones in urine, GAS: pH 7.10, PaCO₂ 20, HCO₃ 6, Lac 1.4, EB -24, AG 22, glucose 171 mg/dL, creatinine 1.5 mg/dL, treated with water restitution using a 0.9% saline solution of 3 L for three hours, as well as the restitution of bicarbonate in an insulin intake of 920 mEq, at 0.05 UI/kg/hour, as well as a mix solution at 5%. After 24 hours of treatment the result was: pH 7.44, PaCO₂ 30, HCO₃ 17, SaO₂ 94%, EB -4, AG 9, negative ketones and blood glucose level of 132 mg/dL. It was started basal insulin and then patient was discharged.

CONCLUSION: Diabetic ketoacidosis is one of the classic complications in the patient with diabetes, associated with a hyperglycemic state and predominantly occurs in patients with type 1 diabetes, although it is also observed in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS: Ketoacidosis, Canagliflozin; SGLT2 inhibitor; Diabetes.

¹ Secretario y consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

² Internista.

³ Adscrito al servicio de Terapia Intensiva.

⁴ Médico residente de segundo año de Terapia Intensiva.

⁵ Médico residente de primer año de Medicina Interna.

⁶ Médico residente de tercer año de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 29 de octubre 2018

Aceptado: 5 de marzo 2019

Correspondencia

Humberto Ochoa Salmorán
hochoas2528@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Carrillo-Ramírez SC, Ochoa-Salmorán H y col. Cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):958-963. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2670>



ANTECEDENTES

La cetoacidosis diabética es definida por la tríada: acidosis metabólica, hiperglucemia y aumento de cuerpos cetónicos en sangre y orina. Los criterios de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son: glucosa sérica > 250 mg/dL, cetonas positivas en orina o sangre, pH arterial < 7.3, bicarbonato sérico < 18 mEq/L y anión gap elevado.¹ No obstante, existe un subconjunto de pacientes en quienes la glucosa se encuentra normal o en el límite alto.² A esta manifestación se le define como cetoacidosis euglucémica, que se caracteriza por la siguiente tríada: acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonas positivas en orina o sangre, concentraciones de glucosa menores de 250 mg/dL.²

Hace poco la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) hizo un llamado del riesgo de cetoacidosis diabética con elevación leve a moderada de la glucosa, mejor denominada euglucémica, relacionada con la administración de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Este comunicado se basa en 20 casos clínicos reportados a la FDA entre marzo de 2013 y junio de 2014. Los escasos datos obtenidos sugirieron que la mayoría de los casos se trató de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes los inhibidores del SGLT2 están indicados, además de estar tratados con insulina; también se reportaron algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2.³ Los factores desencadenantes fueron: enfermedad intercurrente, reducción de ingesta de alimentos, reducción de toma de líquidos, dosis inadecuada de insulina y antecedente de abuso de alcohol. La incidencia estimada es de 0.5-0.8 y 0.2 por cada 1000 pacientes al año tratados con canagliflozina a dosis de 100 y 300 mg, respectivamente.³

Estos pacientes responden al tratamiento con líquidos intravenosos con solución glucosada

a 5% y solución al medio y administración de insulina regular. Los pacientes que reciben tratamiento con los inhibidores del SGLT2 deben ser educados del riesgo potencial de padecer cetoacidosis diabética euglucémica. Se les recomienda que en caso de tener síntomas como náusea, vómito o malestar general, deben mantener una hidratación vigorosa y consumir carbohidratos, especialmente si hay antecedente reciente de ingesta de alcohol, disminución de dosis de insulina o enfermedad intercurrente.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años, originario y residente de la Ciudad de México, con antecedente familiar de diabetes tipo 2 (madre), antecedente personal de pancreatitis aguda en 2017, diabetes tipo 2 diagnosticada a los 29 años en tratamiento con metformina 850 mg vía oral cada 24 horas y canagliflozina 100 mg vía oral cada 4 horas desde hacía seis meses.

Inició cinco días previos a su ingreso con hipodinamia, astenia y debilidad generalizada intermitente; 6 horas previas tuvo exacerbación de los síntomas, se agregaron disnea y polidipsia.

Ingresó a urgencias con los siguientes signos vitales y resultados de laboratorio: presión arterial: 130/85 mmHg, frecuencia cardíaca: 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 32 respiraciones por minuto, temperatura: 35.4°C, neurológicamente íntegro, piel y mucosas con palidez y deshidratación, resto sin alteraciones.

Se solicitó valoración por terapia intensiva para inicio de tratamiento así como vigilancia; el examen general de orina reportó pH 5, densidad urinaria 1.014, glucosa > 1 g, cetonas positivas, con lo que se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2.

El paciente ingresó a terapia intensiva, se programó variabilidad de presión de pulso que mostró un valor de 18, se inició tratamiento con: solución salina 0.9%, 3 L durante las tres primeras horas, reposición de bicarbonato con déficit calculado: 920 mEq, indicándose 650 mEq en 6 horas; con control gasométrico posterior mostrado en el **Cuadro 1**, glucometría capilar 186 mg/dL, glucocetonuria positiva. Con infusión de insulina 0.05 UI/kg/hora y cambio posterior a solución mixta a 5%. Se mantuvo con uresis de 1.2 mL/kg/hora, con 4200 mL de ingresos y 4100 mL de egresos en sus primeras 5 horas de estancia en terapia intensiva y se tomó nueva gasometría arterial (día 3). El pa-

ciente continuó con el tratamiento establecido y pasadas 24 horas se encontraba con aporte de líquidos intravenosos con solución mixta a 500 cc/hora, infusión de insulina rápida entre 0.02 y 0.05 UI/kg/hora, se mantuvo en control glucémico entre 150-200 mg/dL, control con estudios de laboratorio y gasometría arterial (día 4), glucocetonurias positivas, por lo que se manejaron las siguientes soluciones; normosol M5 a 250 cc/hora + solución Hartmann + 20 mEq K3PO4 a 250 cc/hora, además de suspender la infusión de bicarbonato.

A las 48 horas de estancia en terapia intensiva, el paciente estaba clínicamente con adecuada

Cuadro 1. Control gasométrico del paciente

Día	1	2	3	4	5
pH arterial	7.10	7.14	7.34	7.44	7.47
PaCO ₂ (mmHg)	20	20.6	13.6	30	30
PaO ₂ (mmHg)	83.4	86.8	114	86	93
HCO ₃ (mmol/L)	6	6.8	7.8	17	24
Lactato (mmol/L)	1.4	1.3	1.4	0.6	0.7
Exceso de base (mmol/L)	-24	-22	-23	-4	-1
Anión gap (mmol/L)	22	23	25	19	7.4
Glucocetonurias	Positivas			Negativas	
Glucosa (mg/dL)	171			196	132
Creatinina (mg/dL)	1.5			1.08	0.88
Urea (mg/dL)	48.1				10.8
BUN (mg/dL)	22.5				4.6
Calcio (mEq/dL)	10				8.2
Magnesio (mg/dL)	2.5			1.9	2.0
Fósforo (mg/dL)	3.9			2.0	2.3
Sodio (mEq/dL)	138			136	138
Potasio (mEq/dL)	4			3.7	4.0
Cloro (mEq/dL)	105				
Hemoglobina (g/dL)	17.1				12.9
Plaquetas x 1000	353				275
Leucocitos	9900				5100
Amilasa	67				
Lipasa	83				



hidratación, sin dificultad respiratoria, con gaseometría arterial y estudios de laboratorio dentro de parámetros normales (día 5).

Se cambió de infusión de insulina a esquema basal con insulina Toujeo a dosis de 10 UI y se suspendió la infusión de insulina; se disminuyó la solución de base a 80 cc/hora, se inició vía oral con dieta para diabético y se retiró la solución glucosada, se tomó control de glucemia con resultado de 156 mg/dL, durante su estancia en terapia intensiva no se evidenció punto de partida infeccioso y se decidió su alta a piso para continuar vigilancia.

DISCUSIÓN

La cetoacidosis diabética es una de las clásicas complicaciones en el paciente con diabetes, asociada con un estado hiperglucémico y de forma predominante en pacientes con diabetes tipo 1, aunque también se observa en pacientes con diabetes tipo 2, pero en menor medida. Además de la cetoacidosis diabética, se ha descrito la cetoacidosis diabética euglucémica como resultado al inicio reciente de insulina, hepatopatías crónicas, alteraciones en el metabolismo del glucógeno, alto consumo de alcohol o a la baja ingesta calórica.

Aún no hay criterios establecidos para el diagnóstico de esta enfermedad; sin embargo, se han considerado: $\text{pH} < 7.3$, bicarbonato sérico $< 15 \text{ mg/dL}$ y un anión gap que exceda 12 mmol/L .^{3,5-7} Estudios recientes demostraron que los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) pueden reducir la tasa de filtrado glomerular (TFG) en pacientes con diabetes tipos 1 y 2, incluyendo los sujetos con función normal hasta estadios 2 a 3 de enfermedad renal crónica. La reducción de la TFG se relaciona de igual manera con disminución en la filtración de cetonas, lo que puede reducir el aclaramiento renal de cetonas.^{3,6,8-12}

La administración reciente de los iSGLT2 desde 2013 (año en que fueron aprobados por la FDA), además del aumento en la manifestación de cetoacidosis diabética euglucémica en pacientes con diabetes mellitus (en quienes no se conoce de forma exacta la incidencia y prevalencia de la relación cetoacidosis diabética euglucémica-iSGLT2-diabetes mellitus) con o sin factores de riesgo asociados, han colocado a la administración de los iSGLT2 como causa común de cetoacidosis diabética euglucémica.^{8,12}

El diagnóstico se establece con el conjunto de signos, síntomas, datos de laboratorio y al descartar las causas comunes de la cetoacidosis. Los pacientes manifiestan comúnmente temblor muscular, disminución en el tono y los reflejos musculares, taquipnea, alteración del estado mental, crisis convulsivas, eritema por vasodilatación, disminución de la presión arterial, deshidratación y refieren cefalea, náusea, vómito, debilidad, disnea y un antecedente detonador (infección, periodo prolongado de ayuno, dieta, fármacos, etcétera). El conjunto de signos y síntomas aunado a la existencia en los estudios de laboratorio de $\text{pH} < 7.3$, bicarbonato sérico $< 15 \text{ mg/dL}$, anión gap $> 13 \text{ mmol/L}$ y de forma característica glucosa sérica $< 200 \text{ mg/dL}$ y cuerpos cetónicos en orina o de forma sérica establecen el diagnóstico.^{2,5,13,14}

El tratamiento consiste en el retiro del iSGLT2 al menos tres a cuatro días debido al tiempo de vida media promedio de los iSGLT2, terapia hídrica agresiva, aplicación de bicarbonato (individualizando y evaluando el contexto general del paciente, las indicaciones o recomendaciones generales son: tener un $\text{pH} < 7.2$ con lesión renal aguda o concentraciones séricas de bicarbonato $\leq 8-6 \text{ mg/dL}$ y como segunda indicación tener acidosis metabólica compensada con insuficiencia respiratoria inminente donde la taquipnea compensatoria no podrá ser sostenida), la corrección de trastornos hidroelectrolíticos, he-

modiálisis, valorar la administración o retiro de insulina, reducción en la ingesta de alimentos y terapia de soporte en general.^{2,11-15}

El personal de salud debe tener presente siempre el diagnóstico de cetoacidosis diabética euglucémica debido a:^{3,6,11-15}

1. El aumento de casos de cetoacidosis diabética euglucémica causada por iSGLT2.
2. El aumento en la administración de iSGLT2.
3. La dificultad del diagnóstico porque habitualmente es por exclusión.
4. La morbilidad y mortalidad altas secundarias a los trastornos electrolíticos.
5. El seguimiento correcto de pacientes con administración de iSGLT2 para así:
 - a. Alertar a los pacientes aptos a recibir ese tratamiento de la posibilidad de padecer esta complicación.
 - a. Recomendarles la medición de la concentración de CC de forma sérica o urinaria como seguimiento en su tratamiento para disminuir el riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica.

Además de no recomendar la administración de iSGLT2 en:^{3,6,11-15}

1. Pacientes hospitalizados.
2. Enfermos en periodo prolongado de ayuno.
3. Enfermos con disminución en la ingesta de carbohidratos.
4. Pacientes con trastornos de la motilidad gástrica.

5. Pacientes en estados perioperatorios.
6. Enfermos con estado catabólico aumentado.
7. Cualquier persona con pérdida de peso significativa mientras se encuentra recibiendo iSGLT2.

REFERENCIAS

1. Thawabi M, Studyvin S. Euglycemic diabetic ketoacidosis, a misleading presentation of diabetic ketoacidosis. *N Am J Med Sci* 2015 Jun;7(6):291-4. doi: 10.4103/1947-2714.157490.
2. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017 Sep 4;2017. pii: 17-0081. doi: 10.1530/EDM-17-0081.
3. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1638-1642. doi: 10.2337/dc15-1380.
4. Jamila AB, Matthew C, Amulya P, Le YK, Lina L, Keith D, Philip O. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports* 2 (2016) 17-19. <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2016.05.002>.
5. Pfützner A, Klonoff D, Heinemann L, Ejskjaer N, Pickup J. Euglycemic ketosis in patients with type 2 diabetes on SGLT2-inhibitor therapy—an emerging problem and solutions offered by diabetes technology. *Endocrine* 2017;56(1):212-216. doi: 10.1007/s12020-017-1264-y.
6. Gallo L, Wright E, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(2):78-89. doi: 10.1177/1479164114561992.
7. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 1335-1380. doi: 10.2147/DDDT.S50773.
8. Vadi S Agarwal M. Canagliflozin-associated diabetic ketoacidosis with lower-than-anticipated glucose levels. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(11):793-795. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_328_17.
9. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(5):1-9. doi: 10.1002/dmrr.2886.
10. Benmoussa J, Clarke M, Penmetsa A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports*. 2016;2:17-19. <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2016.05.002>.



11. Singh A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and euglycemic ketoacidosis: Wisdom of hindsight. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(6):722-730. Doi: 10.4103/2230-8210.167554.
12. Filippatos T, Tzavella E, Rizos C, Elisaf M, Liamis G. Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(10):1121-1132. doi: 10.1080/14740338.2017.1361400.
13. Chiasson J, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168(7):859-866.
14. Thomas CP. Metabolic acidosis. Medscape. Oct 10, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/242975-overview>
15. Jaber S, Paugam C, Futier E et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10141):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8.

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.



Bredelin[®]
(levofloxacin)

Eficacia y seguridad por 24 horas

Bactericida que inhibe rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.



Indicado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo:

- Neumonías adquiridas en la comunidad.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Neumonía nosocomial.



BRED-01A/ter-18
No. de Entrada: 183300202C1386

Cetus[®]

Senosiain[®]

Arfla[®]
Acción local *efectiva*



> **Arfla** tiene las siguientes ventajas:

- ✓ **No absorbible** (<1%)
- ✓ **Amplio espectro** bacteriano frente Gram positivos y negativos
- ✓ **Altas concentraciones** en la luz intestinal
- ✓ **No provoca alteraciones** importantes en la microbiota intestinal

Revisar IPP:



ARFL-01AT-19
NO. DE ENTRADA: 193501202C0133

Exea[®]

Senosiain[®]



Pénfigo vulgar

Pemphigus vulgaris.

José Roberto Medécigo-Hernández,¹ Urias Bautista-Sánchez,² Alejandra Bautista-Ruiz,^{1,2} Ana Luisa Robles-Piedras^{1,2}

Resumen

ANTECEDENTES: El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por ampollas en la piel y las membranas mucosas. Tiene incidencia mundial de 0.5 a 32 por cada 100,000 habitantes por año, con variaciones importantes entre diferentes países y es más frecuente entre los 50 y 60 años de edad. El pénfigo es tratado con corticoesteroides y azatioprina, pero en los últimos años se incluyeron nuevos medicamentos, como inmunoglobulinas y rituximab, entre otros.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 42 años de edad, que tuvo lesiones en forma de vesícula, diseminadas y recurrentes, con costras en la cabeza, el cuello, el tórax, el abdomen y las extremidades, además de faringe con leve hiperemia y lesiones tipo afta de cuatro meses de evolución.

CONCLUSIONES: Los esteroides generales modifican el pronóstico del pénfigo, antes de su administración la mortalidad por pénfigo era de 75%, cuando se inició el tratamiento con esteroides en el decenio de 1950 la mortalidad descendió hasta 30%; la mortalidad continuó disminuyendo en las décadas siguientes hasta 5.9%, coincidiendo con la introducción de la terapia coadyuvante con inmunosupresores.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo vulgar; ampollas; rituximab.

Abstract

BACKGROUND: Pemphigus vulgaris is a rare autoimmune disease characterized by blisters on the skin and mucous membranes. It has a worldwide incidence of 0.5 to 32 per 100,000 inhabitants per year, with significant variations between different countries, and is seen most frequently between 50 and 60 years of age. Pemphigus is treated with corticosteroids and azathioprine but in recent years new drugs, such as immunoglobulins and rituximab among others, have been included.

CLINICAL CASE: A 42-year-old male patient who presented vesicullary lesions, disseminated and recurrent, with scabs on the head, neck, chest, abdomen and extremities, as well as pharynx with mild hyperemia and afta type lesions, of four months of evolution.

CONCLUSIONS: General steroids modify the prognosis of pemphigus, before administration the mortality from pemphigus was 75%, when treatment with steroids began in the 1950s, mortality decreased to 30%; Mortality continued to decline in the following decades to 5.9%, coinciding with the introduction of adjuvant immunosuppressive therapy.

KEYWORDS: Pemphigus vulgaris; Blisters; Rituximab.

¹ Hospital General ISSSTE Pachuca, Servicio de Medicina Interna, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.

² Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Farmacia, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México.

Recibido: 5 de noviembre 2018

Aceptado: 30 de noviembre 2018

Correspondencia

Ana Luisa Robles Piedras
roblesa@uaeh.edu.mx

Este artículo debe citarse como

Medécigo-Hernández JR, Bautista-Sánchez U, Bautista-Ruiz A, Robles-Piedras AL. Pénfigo vulgar. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):964-968. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2686>



ANTECEDENTES

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria de la piel y las mucosas, que clínicamente se distingue por ampollas frágiles que se rompen fácilmente y pueden llevar a denudación extensa.¹ Se manifiesta con lesiones orales en 88% de los pacientes y generalmente comienza con lesiones muy inespecíficas, pasando meses desde el inicio hasta su diagnóstico, que suele ser tardío. La mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar tienen entre 40 y 60 años al inicio de la enfermedad. Se han reportado varios estudios en los que se muestra la contribución genética a la enfermedad, porque aunque el pénfigo vulgar puede afectar a cualquier persona, es más prevalente en personas de ascendencia mediterránea o judía.^{2,3} La incidencia mundial es de 0.5 a 3.2 por 100,000 habitantes por año, con variaciones importantes entre los diferentes países, el pénfigo vulgar es más común en Europa y Estados Unidos, mientras que el pénfigo foliáceo es más prevalente en el norte de África, Turquía y América del Sur.³ En México su prevalencia e incidencia son bajas; sin embargo, su frecuencia ha ido en aumento, así como la mortalidad por pérdida epitelial, el desequilibrio electrolítico y sepsis; se ha reportado mortalidad de 8 a 10%, similar a lo referido en otros países.^{4,5} La gravedad de la enfermedad generalmente va de la mano con la superficie corporal afectada y si no se trata de manera oportuna y adecuada puede ocasionar la muerte del paciente.⁴ Este informe describe el caso de un paciente masculino con lesiones en la piel, de tipo ampuloso, de cuatro meses de evolución, a quien se le diagnosticó pénfigo vulgar.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad, que acudió a consulta en el área de medicina familiar del Hospital General B Columba Rivera Osorio, ISSSTE, Pachuca, México, debido a que padecía

lesiones ampollosas, diseminadas y recurrentes, concomitantes con eritema local. De este servicio se le derivó al área de Dermatología para descartar probables alergias. Tras la exploración física se le encontraron costras en la cabeza, el cuello, el tórax, el abdomen y las extremidades, además de faringe con leve hiperemia y lesiones en la mucosa oral de cuatro meses de evolución (**Figura 1**).

Con el diagnóstico presuntivo de pénfigo vulgar, el signo de Nikolsky resultó positivo, por lo que se decidió realizar una biopsia incisional perilesional de la piel. Las muestras se enviaron al laboratorio para histopatología urgente e inmunofluorescencia directa. La histopatología confirmó la acantólisis en la epidermis. La inmunofluorescencia directa mostró deposición intercelular de IgG en la piel. Ambos hallazgos confirmaron el diagnóstico de pénfigo vulgar. La inmunofluorescencia directa mostró deposición intercelular de IgG en la epidermis y la histopatología confirmó la acantólisis. Ambos hallazgos confirmaron el diagnóstico de pénfigo vulgar.

A partir de este diagnóstico se decidió el tratamiento inicial del paciente, con prednisona a dosis de 50 mg vía oral cada 24 h, ciprofloxacina 500 mg cada 12 h, solución electrolizada de superoxidación con pH neutro bucofaríngeo y clindamicina en gel sobre las lesiones. Debido a la poca respuesta clínica favorable, al paso de unos días se decidió cambiar el tratamiento a azatioprina 50 mg cada 12 h, fexofenadina 180 mg cada 24 h, deflazacort 30 mg cada 12 h, además de la administración de inmunoglobulina G no modificada a dosis de 10 g cada 8 h durante cinco días y 1 g de rituximab aplicado en dos ocasiones.

DISCUSIÓN

El pénfigo es un grupo de trastornos de la piel y la membrana mucosa, caracterizados por acan-



Figura 1. Ulceraciones en la espalda y el tórax.

tólisis (pérdida de la adhesión de células de la piel). El proceso es inducido por autoanticuerpos circulatorios a las moléculas de adhesión intercelular.⁶ Entre los factores desencadenantes del pénfigo, además de la base genética, se ha reportado el estrés, la exposición a la luz ultravioleta, el contacto con pesticidas órgano-fosforados y quemaduras.²

Existen varios tipos de pénfigo, entre los que destacan el vulgar, el foliáceo, el vegetante y el paraneoplásico; no obstante, 80% de todos los pacientes con pénfigo tienen el de tipo vulgar. Esta enfermedad afecta a uno y otro sexo por igual y es más común entre los judíos y las personas de origen mediterráneo que entre los miembros de cualquier otro grupo racial o étnico.⁷ El pénfigo vulgar tiene dos fenotipos: uno dominante en la mucosa y el otro dominante mucocutáneo, con el posible cambio de una forma a otra a lo largo del tiempo.

La mucosa oral es el primer sitio de afectación en la mayoría de los casos de pénfigo vulgar y puede permanecer confinado a las superficies de la mucosa o extenderse hasta afectar la piel con un periodo de retraso promedio de cuatro meses. Una minoría de los casos tiene erosiones cutáneas, pero se producen erosiones orales en casi todos los casos.⁸⁻¹⁰

El pénfigo vulgar típicamente afecta la membrana mucosa primero y es doloroso con cicatrización lenta. La histopatología mostró edema intraepitelial y células de Tzanck. Las lesiones orales fueron la primera manifestación de la enfermedad. El diagnóstico del pénfigo generalmente se basa en las manifestaciones orales o cutáneas, mientras que la confirmación la proporcionan los hallazgos histológicos, que muestran ampollas epiteliales, acantólisis y células de Tzanck.^{6,11}

Como parte del tratamiento, el paciente recibió prednisona. Se ha documentado que los esteroides generales modifican el pronóstico del pénfigo, pues antes de su administración, la mortalidad por pénfigo era de 75%. Cuando se inició el tratamiento con esteroides en el decenio de 1950 la mortalidad descendió hasta 30%; la mortalidad continuó disminuyendo en las décadas siguientes hasta 5.9%, coincidiendo con la introducción de la terapia coadyuvante con inmunosupresores. En las últimas décadas la



mortalidad estimada del pénfigo ha sido inferior a 10%; la frecuencia se mantiene estacionaria y muchas de estas muertes son de naturaleza iatrogénica.^{2,12}

En la actualidad la administración de corticoesteroides sistémicos ha puesto a la enfermedad bajo control y hasta hace poco tiempo han sido el soporte principal del tratamiento;¹³ sin embargo, en este caso, tras su administración el paciente no mostró mejoría, esto pudo deberse a que cuando los corticoesteroides se prescriben con único agente, éstos tienden a provocar saturación cinética.¹⁴ De hecho, las complicaciones asociadas con la administración a largo plazo de corticoesteroides condujeron al cambio hacia la administración de inmunosupresores con un efecto ahorrador de esteroides.

La inmunoglobulina G por vía IV es una fuente de moléculas de inmunoglobulina que fue desarrollada originalmente para terapia sustitutiva en pacientes con deficiencia congénita de la misma y sus propiedades inmunomoduladoras solo se descubrieron en observaciones posteriores. El término de altas dosis se refiere al contraste entre las dosis prescritas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.⁹ Debido a que el paciente mostró mala respuesta clínica a los corticoesteroides y la azatioprina, el tratamiento con inmunoglobulina G se consideró una opción terapéutica.

En este paciente, tras la administración IV de inmunoglobulina G, al quinto día se pudo observar alivio significativo. Este caso se suma a los reportados por otros autores, quienes han observado excelente reacción a la inmunoglobulina intravenosa a dosis altas para el tratamiento del pénfigo vulgar. La bibliografía reporta que la inmunoglobulina es una alternativa efectiva para pacientes con pénfigo vulgar en quienes la enfermedad no puede ser controlada con dosis altas de esteroides en forma crónica.¹⁵ Después

de la administración de la inmunoglobulina G y rituximab, se observaron cambios favorables y no se observaron nuevas ampollas. Este caso sugiere que la inmunoglobulina G representa un tratamiento coadyuvante seguro y eficaz y que ahorra corticoesteroides en el pénfigo resistente a las terapias inmunosupresoras estándar. Actualmente el paciente continúa en seguimiento multidisciplinario y tratamiento de forma ambulatoria con rituximab.

REFERENCIAS

1. Chiapa M, Becker I. Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología. *Bioquímica* 2007;32:100-8.
2. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:329-56. DOI: 10.1016/S0001-7310(05)73090-8.
3. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A379-82. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.009.
4. Tirado Sánchez A, Ponce Olivera RM, Montes de Oca Sánchez G, León Dorantes G. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatol Rev Mex* 2006;50:50-3.
5. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, Ruocco V. Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris. *Clin Dermatol* 2005;23:223-6. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.06.015.
6. Dagistan S, Goregen M, Miloglu O, Cakur B. Oral pemphigus vulgaris: a case report with review of the literature. *J Oral Sci* 2008;50:359-62. DOI: 10.2334/josnurd.50.359.
7. Sirois D, Leigh JE, Sollecito TP. Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *J Am Dent Assoc* 2000;131:1156-60. DOI: 10.14219/jada.archive.2000.0349.
8. Gharote HP, Nair PP, Kasetty S, Thomas S, Kulkarni A. Pemphigus vulgaris - a report of three cases. *BMJ Case Rep* 2012.
9. Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05665.x.
10. Ettlin DA. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2005;49:107-25. DOI: 10.1016/j.cden.2004.08.002.
11. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:353-6. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00461.x.
12. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med* 2001;68:268-78.
13. Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of

- 55 patients with oral lesions. *Br J Dermatol* 1999;140:84-9. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02612.x.
14. Frey FJ. Kinetics and dynamics of prednisolone. *Endocr Rev* 1987;8:453-73. DOI: 10.1210/edrv-8-4-453.
15. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of pemphigus vulgaris. *Adv Ther* 2016;33:910-58. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4.

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.



Estudio de correlación genotipo-fenotipo en una familia mexicana con enfermedad de Pompe tardía

Genotype-phenotype correlation study in a Mexican family with late Pompe disease.

Cruz Antonio González-Santillanes,¹ Juan José Ríos-Tostado,³ Adina Selenia Gómez-Paredes,² Ismael Velarde-Rodríguez,⁴ Lucía Verdugo-Nieto,⁴ Jesús Salvador Velarde-Félix^{5,6}

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *GAA* que conducen a deficiencia de la actividad de la enzima alfa glucosidasa ácida, lo que resulta en la acumulación de glucógeno en las fibras musculares.

CASOS CLÍNICOS: Se describen los hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares de cinco hermanos con la enfermedad de Pompe de inicio tardío con evidente variación fenotípica intrafamiliar; sin embargo, en ellos el cuadro clínico fue lento y progresivo y todos los signos y síntomas pertenecían exclusivamente al sistema músculo-esquelético, pero con un constante fenotipo que afectaba meramente al sistema músculo-esquelético.

CONCLUSIONES: Esta comunicación, sumada a la bibliografía existente, confirma que la mutación c.-32-12T>G ejerce un efecto atenuador en la mutación c.1799G>A y que el efecto combinado de ambas produce un fenotipo músculo-esquelético.

PALABRAS CLAVE: Genotipo; enfermedad de Pompe.

Abstract

BACKGROUND: Pompe disease is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the *GAA* gene that lead to a deficiency of the lysosomal acid alpha-glucosidase activity, which results in the accumulation of glycogen in muscle fibers.

CLINICAL CASES: This paper describes the clinical, biochemical and molecular findings in five siblings with late-onset Pompe disease with marked phenotypic phenotype intrafamilial variability; however, in them the clinical picture was slowly progressive and all the symptoms and signs belonged to the musculoskeletal system exclusively, but with a constant phenotype that merely affected the skeletal muscle system.

CONCLUSION: This report, together to previous reports, confirm that the c.-32-12T>G mutation exerts an attenuating effect about c.1799G>A mutation and the combined effect of both produces a musculoskeletal phenotype.

KEYWORDS: Genotype; Pompe disease.

¹ Unidad de Medicina Física y Rehabilitación del IMSS e ISSSTE.

² Gestión Médica del Hospital General Regional Número 1, IMSS, Culiacán, Sinaloa, México.

³ Doctorado en Ciencias Biológicas, Facultad de Biología.

⁴ Facultad de Medicina.

⁵ Escuela de Biomedicina, Facultad de Biología.

Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

⁶ Centro de Medicina Genómica, Hospital General de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: 21 de noviembre 2018

Aceptado: 26 de marzo 2019

Correspondencia

Jesús Salvador Velarde Félix
jsvelf@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Santillanes CA, Ríos-Tostado JJ, Gómez-Paredes AS, Velarde-Rodríguez I y col. Estudio de correlación genotipo-fenotipo en una familia mexicana con enfermedad de Pompe tardía. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):969-974.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2739>

ANTECEDENTES

La enfermedad de Pompe, también conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (OMIM: 232300), es un trastorno genético con herencia autosómica recesiva causado por mutaciones en el gen *GAA* que conduce a la deficiencia de α -glucosidasa (*GAA*, OMIM: 606800), lo que resulta en la acumulación progresiva de glucógeno en los lisosomas de las células musculares¹ que destruye la arquitectura y función del músculo.² La enfermedad se clasifica, según la edad a la que aparecen los primeros síntomas, en enfermedad de Pompe infantil o clásica si los síntomas aparecen antes de los 12 meses y de inicio tardío o no clásica si los síntomas aparecen después.³

Por su incidencia, de 1 en 14,000 a 1 en 300,000 nacidos vivos, la enfermedad de Pompe se considerada poco frecuente; sin embargo, se ha descrito efecto fundador en diferentes poblaciones.¹ En este sentido, algunas mutaciones muestran un patrón étnico/geográfico específico asociado con un fenotipo en particular. Por ejemplo, la delección $\Delta 18$ y la mutación C1935A se relacionan con el fenotipo severo en Sicilia y Taiwán, respectivamente,^{4,5} mientras que la mutación c.-32-13T>G, asociada con la forma no clásica de la enfermedad, puede generar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluso dentro de una misma familia,⁶ así como producir variaciones en la edad de aparición de los síntomas y tasa de progresión de la enfermedad cuando se combina con otra mutación nociva.⁷

Se comunica el caso clínico de cinco hermanos con enfermedad de Pompe tardío con un fenotipo clínico que afecta al sistema músculo-esquelético con un genotipo heterocigoto compuesto de las mutaciones c.-32-12T>G/y c.1799G>A.

CASOS CLÍNICOS

Familia nativa del estado de Sinaloa, México, con seis hermanos vivos de ocho embarazos (tres varones y tres mujeres, **Figura 1**), hijos de padres vivos no consanguíneos. El padre de 80 años de edad (I-1) padecía diabetes mellitus tipo 2 con actividad enzimática de *GAA* intralinfocitaria de 6.19 $\mu\text{mol/L/h}$ (referencia normal: > 4.50) y portador de la mutación c.1799G>A, y madre de 74 años, aparentemente sana y actividad enzimática de *GAA* de 4.40 $\mu\text{mol/L/h}$ y portadora de la mutación c.-32-12T>G.

El hijo II-1 falleció accidentalmente a la edad de 32 años sin ser estudiado; sin embargo, por la información obtenida durante las entrevistas familiares, no se descarta que también haya padecido la enfermedad de Pompe. El hijo II-2 falleció de causas desconocidas a los siete días de nacido. El hijo II-3 no tenía signos ni síntomas de la enfermedad de Pompe, su actividad enzimática de *GAA* fue de (3.87 $\mu\text{mol/L/h}$) y era portador de la mutación c.1799G>A, igual que el padre.

Descripción clínica de los pacientes

El caso índice (II-4), varón de 51 años de edad, cuyos primeros síntomas aparecieron hacia 23 años (disnea de esfuerzo, adinamia, debilidad muscular y limitaciones para caminar), en enero de 2017 el paciente consultó al servicio de Medicina física y rehabilitación en el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) de Culiacán, Sinaloa, y fue diagnosticado con distrofia muscular y se sospechó enfermedad de Pompe, que fue confirmada en él y sus hermanos (video disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/>). Los hermanos II-6 y II-8 también fueron atendidos en el IMSS y en ellos la debilidad muscular proximal fue el primer síntoma, con escápula alada en el paciente II-6 y fatiga muscular en la paciente II-8.

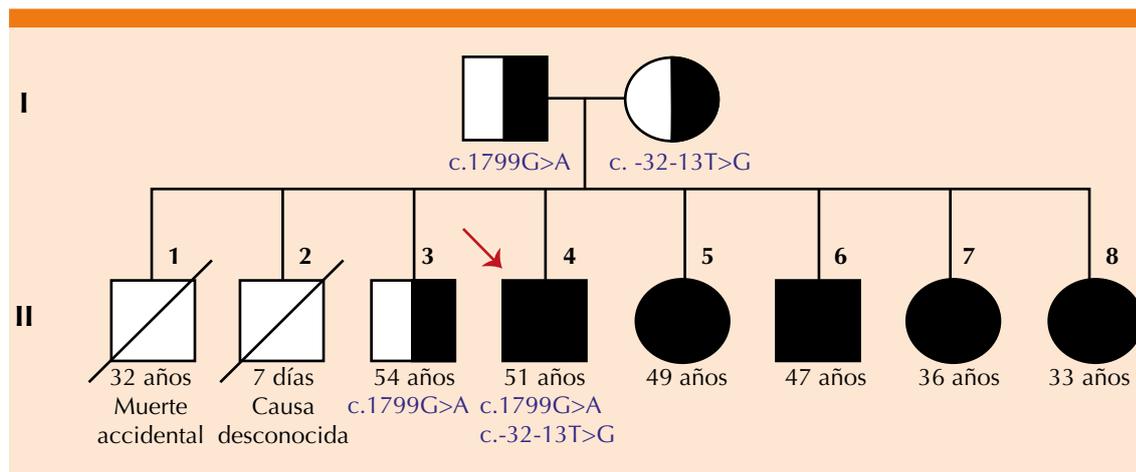


Figura 1. Árbol genealógico de una familia mexicana con enfermedad de Pompe de inicio tardío, que muestra segregación de las mutaciones c.1799G>A y c.-32-12T>G. La flecha representa el caso índice y la edad en años se refiere a la edad en la que los pacientes fueron estudiados y entrevistados.

Las hermanas II-5 y II-7 fueron atendidas en el servicio de Medicina física y rehabilitación en el ISSSTE de Culiacán, Sinaloa (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado). Los primeros signos y síntomas fueron debilidad muscular, mialgias y dificultad para subir escaleras en la paciente II-5 y taquicardia y debilidad muscular proximal en la paciente II-7.

Los cinco hermanos afectados actualmente reciben tratamiento con terapia de reemplazo enzimático mediante infusiones de alglucosidasa alfa (Myozyme, otorgado por el IMSS e ISSSTE) de acuerdo con los lineamientos oficiales de la Secretaría de Salud de México.⁸

El **Cuadro 1** muestra los resultados de las evaluaciones clínico-bioquímicas y el fenotipo clínico-bioquímico de los hermanos afectados, quienes eran heterocigotos compuestos para las mutaciones c.-32-12T>G y c.1799G>A. La debilidad muscular fue el primer síntoma en los hermanos afectados.

Las mutaciones encontradas en esta familia fueron depositadas en la base de datos ClinVar

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) con los códigos SCV000680487 y SCV000680488. Todos los miembros de la familia fueron informados de la investigación y posible publicación y firmaron el consentimiento informado.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe es una afección neuromuscular hereditaria potencialmente fatal. Los pacientes manifiestan debilidad progresiva de los tejidos musculares, lo que resulta en disminución de las funciones cardíacas, respiratorias y locomotoras.¹

Para este estudio realizamos una investigación clínica, bioquímica y molecular en cinco hermanos afectados por la forma tardía de la enfermedad de Pompe, en ambos padres y un hermano portador heterocigoto.

El **Cuadro 1** muestra los hallazgos clínicos y bioquímicos de los hermanos con la enfermedad de Pompe. Las similitudes clínicas entre los hermanos afectados destacan signos y síntomas propios del sistema músculo-esquelético, a

Cuadro 1. Hallazgos clínicos y bioquímicos de los hermanos afectados por la enfermedad de Pompe

Hallazgos	II-4 Hombre	II-5 Mujer	II-6 Hombre	II-7 Mujer	II-8 Mujer
Misceláneos					
Edad de aparición (años)	23	23	36	31	26
Electrocardiograma (ECG)	Normal	Normal	Bloqueo de rama derecha	Normal	Sobrecarga ventricular derecha ^a
Sistema respiratorio					
Disnea de esfuerzo	√	√	√	√	√
Espirometría	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sistema neuromuscular					
Electromiografía (EMG)	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático
Escala de MRC	2/5	2/5	3/5	2/5	2/5
Debilidad en brazos	√	*	√	*	*
Escápula alada	√	*	√	*	*
Genuflexión	*	*	*	*	*
Dificultad para subir escaleras	√	√	√	√	√
Debilidad progresiva de músculo pélvico	√	√	√	√	√
Debilidad progresiva de músculo escapular	√	*	√	*	*
Atrofia muscular	√	√	√	√	√
Hiporreflexia	√	√	√	√	√
Intolerancia al ejercicio (fatiga temprana)	√	√	√	√	√
Mialgias y calambres	√	√	√	√	√
Contracturas, lordosis y escoliosis	*	*	*	*	*
Hallazgos neuromotores					
Marcha de Trendelenburg	√	√	√	*	√
Signo de Gowers	√	√	√	√	√
Dificultad para caminar con talones	√	√	*	*	√
Dificultad para caminar de puntillas	*	*	√	*	*
Pruebas bioquímicas					
Creatina cinasa (UI/L)	216	496	366	495	637 U
Actividad de alfa glucosidasa ácida (GAA), μmol/L/h	0.4	0.73	0.51	0.8	0.48
Alanina transaminasa (ALT), UI/L	62	53	47	66.7	No determinada
Aspartato aminotransferasa (AST), UI/L	36	61	51	78.5	58 UI/L
Lactato deshidrogenasa (LDH), UI/L	164	535	188	495	221

*: datos no observados; √: datos observados.

MRC: Escala del Medical Research Council para evaluar la fuerza muscular; CK: intervalo de referencia: 24-170 UI/L; ALT: intervalo de referencia: 5-64 UI/L; AST: intervalo de referencia: 15-50 UI/L; LDH: intervalo de referencia: 230-460; μmol/L h= unidad de medición de la actividad de la enzima alfa glucosidasa ácida (AGAL).

^a En este paciente el ecocardiograma Doppler mostró regurgitación tricuspídea leve.



saber: dificultad de genuflexión y subir escaleras, debilidad muscular progresiva en el área pélvica, amiotrofia, hiporreflexia, mialgias, calambres, signo de Gowers positivo. No obstante, la debilidad en los brazos, escápula alada y debilidad muscular progresiva en la escápula se observaron solamente en los varones. Otras diferencias observadas fueron la edad de aparición menor en mujeres (26.6 vs 29.5 años en varones, en promedio) y elevación de los niveles en las pruebas bioquímicas, resultados elevados en las pruebas bioquímicas en las hermanas, excepto el nivel de la actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida que fue mayor en los hermanos.

Hasta el momento se dispone de dos reportes de la combinación de las mutaciones encontradas en la familia estudiada. Herzog y colaboradores, en 2012, describieron un paciente adulto cuyos primeros síntomas fueron debilidad muscular y escoliosis.¹ Cinco años después, Nazari y su grupo reportaron una paciente adulta que inició con debilidad de la extremidad proximal, en el cuello y patrón de debilidad axial y facial.⁹

Respecto a la mutación c.-32-13T>G, ésta se considera de origen europeo y es la mutación más frecuente en pacientes con la forma no clásica de la enfermedad; prediciendo así un curso más leve de la enfermedad.¹ Para determinar si su existencia en México se debe a la llegada de los europeos a América, sería necesario buscarla en grupos indígenas mexicanos, mientras que la mutación c.1799G>A, no identificada previamente en México, tiene un origen geográfico más ubicuo y se ha visto en pacientes con enfermedad de Pompe clásica con fenotipo severo.

Asimismo, las anomalías cardíacas encontradas en los hermanos II-6 y II-8 no se han descrito en pacientes con enfermedad de Pompe; sin embargo, el bloqueo de la rama derecha se

describió previamente en un niño después de 13 semanas de tratamiento con alfa glucosidasa alfa.¹⁰ Por tanto, no descartamos que tales anomalías cardíacas se deban a otros factores, como la edad o el estilo de vida.

Aunque no se realizó encefalograma, la entrevista clínica, la exploración física y el patrón electromiográfico nos llevaron a descartar un mal funcionamiento del sistema nervioso. En este sentido y basados en la revisión de la bibliografía y los datos clínicos de la familia en estudio, sugerimos un efecto atenuador de la mutación c.-32-13T>G sobre la mutación c.1799G>A y proponemos un fenotipo músculo-esquelético para este genotipo.

Por último, los hijos de los pacientes (los 10 sobrinos miembros de la tercera generación), portadores obligatorios de un alelo recesivo, ya recibieron consejo genético acerca del riesgo de recurrencia de la enfermedad de Pompe en caso de matrimonio consanguíneo entre ellos. Concluimos que el número de hermanos afectados en esta familia representa una oportunidad para investigar si la respuesta al tratamiento con alfa glucosidasa alfa humana recombinante varía en individuos con el mismo genotipo y posiblemente otras características clínicas y bioquímicas de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Agradecimientos

A los pacientes y sus familias por dar el consentimiento para publicar este reporte y permitirnos entrar a sus casas. Gracias también a Sanofi por realizar sin costo para nadie los análisis bioquímicos y moleculares. Al personal de salud y administrativo del IMSS, ISSSTE y Hospital General de Culiacán involucrados en la atención de los pacientes, especialmente al cardiólogo Marco Antonio Ríos Corral por su interpretación del electrocardiograma del paciente II-6.

REFERENCIAS

1. Herzog A, Hartung R, Reuser AJJ, Hermanns P, Runz H, Karabul N, et al. A cross-sectional single-centre study on the spectrum of Pompe disease, German patients: molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:35-48. doi: 10.1186/1750-1172-7-35.
2. Sifi Y, Medjroubi M, Froissart R, Taqhane N, Sifi K, Benhabiles A, et al. Clinical analysis of Algerian patients with Pompe disease. *J Neurodegener Dis* 2017;2017:9427269. doi: 10.1155/2017/9427269.
3. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: Early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013;54:219-227. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009.
4. Dagnino F, Stroppiano M, Regis S, Bonucelli G, Filocamo M. Evidence for a founder effect in Sicilian patients with glycogen storage disease type II. *Hum Hered* 2000;50:331-333. DOI: 10.1159/000022938.
5. Shieh JJ, Lin CY. Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: Evidence for a founder effect. *Human Mutat* 1998;11:306-312. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:4<306::AID-HUMU8>3.0.CO;2-S.
6. Papadopulos C, Papadimas GK, Michelakakis H, Kararizou E, Manta P. Highlighting intrafamilial clinical heterogeneity in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:2-4. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2013.10.002.
7. Wens SC, van Gelder CM, Kruijshaar ME, de Vries JM, van der Beek NA, Reuser AJ, et al. Phenotypical variation within 22 families with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:182-167.
8. Rábago-Rodríguez MR, Castro-Tarín M, García-Ortiz JE, Ortiz-Aranda M, Arellano-Valdés CA, Moreno-Gómez L. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la gluco-genosis tipo II (enfermedad de Pompe). México: Secretaría de Salud. Available at: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/506_GPC_EnfPompe/GER_Gluco-genosisII_Pompe.pdf. (Acceso el 04 Dic 2017).
9. Nazari F, Sinaei F, Nilipour Y, Fatehi F, Streubel B, Ashrafi MR, et al. Late-onset pompe disease in Iran, a clinical and genetic report. *Muscle Nerve* 2017;55:835-840. doi: 10.1002/mus.25413.
10. Bonnefoy R, Labarthe F, Paoli F, Chantreuil J, Barthez MA, Froissart R. Enzyme replacement therapy in a boy with infantile Pompe disease: cardiac follow-up. *Arch Pediatr* 2008;15:1760-1774. doi: 10.1016/j.arcped.2008.09.014.

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.



Abdomen agudo como manifestación de enfermedad de Crohn

Acute abdomen as manifestation of Crohn disease.

Juan José Flores,¹ Pavelka Oseguera-Lazo,² Alexandra Yamileth Chávez-Henríquez,³ Gretel Annaí Matamoros-Silva,⁴ Isaac Fernández,⁵ Susana Pineda,⁶ Bernardo Meza⁷

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Crohn se distingue por la afectación transmural fistulizante que puede afectar todo el aparato digestivo y la región perianal, con mayor frecuencia el íleon distal.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 23 años de edad con dolor abdominal severo, continuo, de tres horas de evolución sin ningún síntoma concomitante, que acudió a un hospital privado de la ciudad de Tegucigalpa, Honduras, donde recibió atención inmediata. Al paciente se le efectuaron evaluación, anamnesis y estudios de laboratorio en los que se observó únicamente leucocitosis como hallazgo significativo. La laparotomía exploradora reveló perforación del íleon distal. Entre los antecedentes del paciente se encontró únicamente que le habían realizado apendicectomía a la edad de ocho años, hasta que inició con el cuadro descrito. Se le diagnosticó enfermedad de Crohn en etapa aguda.

CONCLUSIONES: La importancia del caso radica en la baja incidencia de perforación intestinal como característica inicial de esta enfermedad, que se observa sólo en 1 a 2% de los afectados, y el incremento del riesgo de este padecimiento en relación con el antecedente de apendicectomía.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Crohn; perforación intestinal; apendicectomía.

Abstract

BACKGROUND: Crohn's disease is distinguished by fistulizing transmural involvement that can affect the entire digestive system and the perianal region, most often the distal ileum.

CLINICAL CASE: A 23-year-old male patient with history of continuous severe abdominal pain of three hours of evolution, without any other symptom, transferred to a private hospital, in Tegucigalpa, Honduras; where he received immediate management. Previous anamnesis and laboratory studies revealed mild leukocytosis. The exploratory laparotomy revealed perforation of distal ileum. One of the contributor factors of the case was a history of appendectomy performed at 8 years old before he initiated with the described symptoms being diagnosed with acute stage Crohn's disease.

CONCLUSION: The importance of these cases lies on the low incidence of intestinal perforation as a debut of this disease according to the literature it is 1-2% of cases and the increased risk in relation to the appendectomy.

KEYWORDS: Crohn's disease; Intestinal perforation; Appendectomy.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Dime, Tegucigalpa, MDC, Honduras.

² Médico general, Hospital Centro Médico Hondureño, Tegucigalpa, MDC, Honduras.

³ Médico general, Universidad Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, MDC, Honduras.

⁴ Médico general, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

⁵ Estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, MDC, Honduras.

⁶ Departamento de Gastroenterología, Hospital Medical Center, Tegucigalpa, MDC, Honduras.

⁷ Departamento de Cirugía, Hospital Dime, Tegucigalpa, MDC, Honduras.

Recibido: 21 de noviembre 2018

Aceptado: 9 de septiembre 2019

Correspondencia

Alexandra Yamileth Chávez Henríquez
alexachavez1989@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Flores JJ, Oseguera-Lazo P, Chávez-Henríquez AY, Matamoros-Silva GA y col. Abdomen agudo como manifestación de enfermedad de Crohn. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):975-979.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2744>

ANTECEDENTES

La enfermedad de Crohn se distingue por la afectación transmural fistulizante que puede afectar todo el aparato digestivo y la región perianal, con mayor frecuencia el íleon distal; su origen es desconocido, sin embargo, se postula como una enfermedad multifactorial debida a factores genéticos, biológicos y ambientales, con manifestaciones sistémicas y extraintestinales.^{1,2}

En el curso natural de la enfermedad, se alternan frecuentemente brotes de actividad inflamatoria con periodos de remisión y existe elevada tendencia a la recurrencia tras la resección quirúrgica de los tramos afectados.³

Esta enfermedad suele iniciar en la juventud, entre 15 y 30 años, con mayor incidencia en la infancia; sin embargo, otros estudios sugieren la existencia de una distribución bimodal con un segundo pico de incidencia menor entre 60 y 80 años de edad.^{4,5}

Entre las manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad de Crohn, la diarrea crónica se considera el síntoma inicial más común, y se distingue por la disminución de la consistencia de las heces fecales por más de seis semanas; de forma menos frecuente ocurren manifestaciones agudas iniciales como la ileítis, que puede confundirse con un cuadro de abdomen agudo por apendicitis, sobre todo en pacientes jóvenes.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años de edad sin antecedentes patológicos relevantes, únicamente apendicetomía a los 8 años de edad, sin ninguna complicación, referida por él mismo. Acudió al servicio de emergencia con dolor abdominal agudo continuo de tres horas de evolución, de intensidad 10/10; negó vómitos, diarrea, fiebre o episodios similares en el pasado. Al

examen físico se encontró consciente, orientado, quejumbroso, con palidez generalizada, signos vitales estables, con evidente distensión abdominal, ruidos intestinales disminuidos, doloroso en los cuatros cuadrantes, con signos de irritación peritoneal; el resto del examen físico arrojó resultados normales.

A su ingreso a la sala de emergencia se solicitaron estudios de laboratorio, que revelaron leucocitosis leve. Fue evaluado por el servicio de cirugía general, donde le solicitaron rayos X de abdomen simple de pie; no se observaron hallazgos importantes, excepto asa fija en la fosa iliaca izquierda y ultrasonido abdominal total que reportó líquido libre intraabdominal, por lo que se decidió realizar laparotomía exploradora, que evidenció perforación del íleon distal de la válvula ileocecal (**Figura 1**). Se tomó biopsia.

Posterior a la operación, el paciente mostró buen estado general, con herida quirúrgica limpia; sin embargo, sufrió picos febriles a las 24 horas. Se inició triple cobertura antibiótica (gentamicina, ampicilina y metronidazol), pero se mantuvo la fiebre, por lo que se decidió cambiar a terapia de amplio espectro (piperacilina/tazobactam y metronidazol). A las 72 horas de dicha cobertura persistía la fiebre; se administró entonces tratamiento antibiótico más



Figura 1. Perforación del íleon distal.

agresivo (vancomicina e imipenem). Al séptimo día intrahospitalario se recibió resultado de la biopsia, que reportó enfermedad de Crohn con ileítis aguda (**Figura 2**). Se llegó a la conclusión que era la enfermedad autoinmunitaria activa la causa de los picos febriles y no un proceso infeccioso como se sospechaba inicialmente. Se solicitó interconsulta con el servicio de gastroenterología, que decidió iniciar tratamiento inmunomodulador con azulfidine 500 mg VO cada 8 horas y azatioprina 500 mg VO cada día; se omitió cobertura antibiótica, se dio alta médica y se efectuó nueva evaluación.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la enfermedad de Crohn se diagnostica con mayor incidencia en pacientes jóvenes y en algunos casos se vincula con complicaciones, una de ellas es la peritonitis secundaria a perforación intestinal. En el estudio de Gulías-Piñero⁷ se observa que esta manifestación puede ser la forma de inicio o darse en pacientes con antecedente de la enfermedad. El estudio referido toma como muestra 3 casos con este cuadro, uno de ellos con perforación

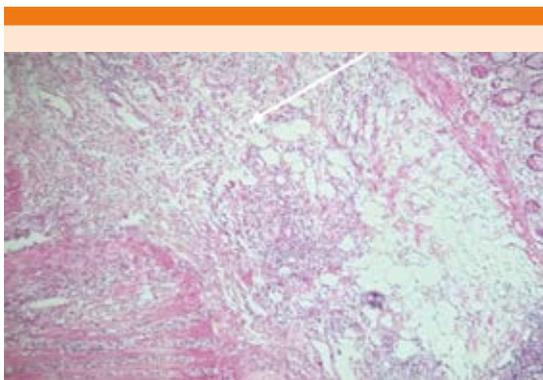


Figura 2. Pared del intestino delgado con abundante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos que afecta la mucosa, la submucosa y la muscular propia, característico de la enfermedad de Crohn.

ileal como inicio de esta enfermedad, tal y como ocurre en nuestro caso, llama la atención la tendencia que tienen los pacientes afectados de enfermedad de Crohn perforante de volver a padecer una complicación del mismo tipo.

La perforación intestinal por enfermedad de Crohn es una complicación rara, ocurre solamente en 1-2% de los casos diagnosticados;⁸ sin embargo, según la ECCO (*European Crohn and Colitis Organization*) en un consenso de 2018 sobre cirugía por enfermedad de Crohn, ésta puede causar complicaciones agudas que requieran cirugía de emergencia aproximadamente en 6-16% de los casos.⁹

El único antecedente del caso comunicado era una apendicetomía a la edad de ocho años sin complicaciones, y lo relacionamos con el estudio de Andersson¹⁰ donde se vincula con el aumento de riesgo de padecer enfermedad de Crohn, dependiendo también de factores como la edad (menor riesgo en los operados antes de los 10 años), sexo (es mayor el riesgo en mujeres) y el diagnóstico al momento de la operación (tienen peor pronóstico los pacientes con apendicitis perforada); esta asociación se mantiene incluso 20 años después de la apendicetomía. Sin embargo, el estudio de cohorte de Kaplan¹¹ no concluye una relación clara entre ambas, y una posible explicación a esta discrepancia es que esta cirugía no es factor de riesgo, sino más bien refleja incertidumbre ante el diagnóstico de enfermedad de Crohn, por ejemplo, los pacientes que experimentan dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho son operados presumiendo apendicitis y después son diagnosticados con enfermedad de Crohn.

Debido a que este paciente empezó su padecimiento con peritonitis secundaria a perforación ileal, posterior a tratamiento quirúrgico y una vez establecido el diagnóstico, se decidió iniciar tratamiento farmacológico con inmunomodu-

ladores (azatioprina y azulfidina), ya que su indicación temprana es una opción a considerar en los pacientes con criterios de riesgo y se debe mantener por periodos indeterminados, solo en ciertas circunstancias de remisión profunda y mantenida en el tiempo puede considerarse su retirada; a su vez, puede prescribirse terapia dual con fármacos biológicos tanto los que bloquean el TNF- α (infliximab, adalimumab o certolizumab), como los que bloquean las integrinas (natalizumab o bedolizumab) por su capacidad para inducir curación de la mucosa junto con remisión clínica profunda e incluso menor tasa de hospitalizaciones y de cirugía.^{3,12}

En cuanto al pronóstico, tiene un curso individual muy diverso y es difícil hacer una predicción general, la esperanza de vida apenas se reduce en los afectados. Dos tercios de los pacientes pueden llevar una vida normal con la enfermedad, como en nuestro caso, que ha experimentado evolución favorable y ha desarrollado su vida normal, manteniéndose asintomático hasta la fecha.¹³

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Crohn es poco frecuente en nuestro medio y aún más los casos que inician con perforación intestinal, que solamente representan 1-2%, lo que demuestra que es una enfermedad silenciosa, por lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes con enfermedades gastrointestinales, sin dejar de lado las manifestaciones atípicas.

Conflicto de Interés

Los autores de este caso, algunos de los cuales laboran en el centro de atención del paciente, declaramos no tener conflictos de interés, así mismo, siendo él, estudiante de medicina y autor, declara que se pueden utilizar sus datos e historia clínica para fines de publicación.

REFERENCIAS

1. Álvarez-Macías BC. Enfermedad de Crohn. Revista salud y ciencias ISSN [internet]. Noviembre 2017; número 1: páginas 03-04. Disponible en: <https://revistas.utb.edu.ec/index.php/saludyciencias/article/view/323/243>.
2. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano, Ibáñez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization. Revista de Gastroenterología de México [Internet]. Enero-marzo 2017; Volumen 82, Issue 1: páginas 46-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.003>.
3. Nos Matéu P, Clofent-Vilaplana J. Enfermedad de Crohn. En: Mearin F, Ponce-García J, Castello-Garango A, Gomollon-García F, et al. editores. Tratamiento de enfermedades gastroenterológicas. 3ª ed. España: Elsevier; 2011, p. 293-304.
4. Gomollon F, Sans M. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. En: Montoro MA, García-Pagán JC, Catells A, et al. editores. Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª ed. Madrid: Jarpuyo Editores; 2012;443-456.
5. Rodríguez-D'Jesús A, Casellas F, Malagelada JR. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente de edad avanzada. Revista de Gastroenterología y Hepatología [internet]. Mayo 2008; Volumen 31, número 5: páginas 269-273. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-epidemiologia-enfermedad-inflamatoria-intestinal-el-S0210570508712998>. DOI: 10.1157/13119877.
6. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn's and Colitis [internet]. Enero 2017; Volumen 11, número 1: páginas 3-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
7. Gulías-Piñeiro A, Madriñan-González M, Prego-Mateo E. Peritonitis aguda por enfermedad de Crohn perforada. Revista de Gastroenterología y Hepatología [internet]. Enero 2001; Volumen 24, número 7: páginas 346-348. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-peritonitis-aguda-por-enfermedad-crohn-S0210570501701914>. DOI: 10.1016/S0210-5705(01)70191-4.
8. Nivatvongs S. Complication of colonic disease and their management. In: Gordon PH, Nivatvongs S, Gunn C, et al, editors. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 3ª ed. New York: CRC Press Taylor and Francis Group; 2007, p. 1147-1162.
9. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on surgery for Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis [inter-



- net]. Enero 2018; Volumen 12, número 1, 5: páginas 1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061>.
10. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *The American of Gastroenterological Association Journals* [internet]. Enero 2003; Volumen 124, número 1: páginas 40-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50021>.
 11. Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Sands BE, Korzenik J, Frisch M. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy. *PMC US national library of medicine* [internet]. Mayo 2007; Volumen 56, número 10: páginas 1387-1392. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2000241/>. Doi: 10.1136/gut.2007.121467.
 12. Bastida G. Novedades en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Revista de Gastroenterología y Hepatología* [internet]. Enero 2011; Volumen 34, número 1: páginas 47-52. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-novedades-el-tratamiento-enfermedad-crohn-S0210570511700073>. DOI: 10.1016/S0210-5705(11)70007-3.
 13. Onmeda.es [internet]. Madrid: Onmeda España; 2011 [actualizado 19 marzo 2012; citado 2 julio 2018]. Disponible en: https://www.onmeda.es/enfermedades/enfermedad_crohn-evolucion-1361-7.htm

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Manuel Ramiro H

Tiempos recios

Mario Vargas Llosa

Alfaguara. México 2019

Tiempos recios es el libro más reciente del Premio Nobel peruano. Es un libro sumamente interesante que se debate entre la ficción y el relato. Trata la vida política de Guatemala a lo largo de los años 50 del siglo pasado. Empieza por narrarnos la fundación de la *United Fruit*, la conjunción de dos personajes sumamente distintos, pero que consiguieron casi de la nada una empresa no solo próspera, sino influyente en Estados Unidos y quizá, sobre todo, en Latinoamérica. Sam Zemurray, partiendo de su visión de empresario, había empezado a importar plátanos de Centroamérica a diferentes sitios de la Unión Americana, primero en baja escala que fue ascendiendo paulatinamente, pero se había ganado mala fama en muchos sitios, con una visión a largo plazo se une a Edward L Bernayz, que era, quizá sin saberlo en ese momento, el iniciador de la disciplina de relaciones públicas de las empresas, forman una magnífica mancuerna y consiguen establecer una empresa pujante, exitosa, con sólidas bases financieras, aunque no siempre dominada por reglas éticas estrictas. Primero compraban fruta especialmente en Guatemala y la llevaban a Estados Unidos, donde lograron establecer la costumbre de consumir plátanos que entonces era muy poco común, después compraron grandes extensiones de tierra donde la cultivaban para ser ellos mismo productores, exportadores, importadores y distribuidores, con lo que fueron creciendo en prestigio y financieramente, pero además, gracias a las acciones de Bernayz, adquirieron

una influencia política trascendental tanto en su país como en Centroamérica, muchos políticos fueron antes, durante o después de su gestión miembros del consejo de *United Fruit*.

Guatemala se recuperaba de una dictadura, la de Urbico, y habían llegado a la presidencia primero Arévalo y luego Arbenz, éste especialmente inició una campaña de modernización que incluyó distribución de tierras y cobro de impuestos a empresas americanas, por lo que rápidamente fue tildado de comunista y se inició una campaña para derrocarlo, encabezada por la *United Fruit* y seguida por diversos estamentos americanos, por cierto dirigidos por socios y funcionarios o ex funcionarios de la frutera. Logran su objetivo y colocan a Castillo Armas, pero éste no satisface a diferentes miembros con influencia, entre ellos y además de los fruteros y el embajador americano a Trujillo el tirano dominicano y se inicia una campaña para derrocar ahora a Castillo Armas, lo que se consigue asesinandolo. Todo esto narrado con la maestría de Vargas Llosa implicando a personajes que no sabemos si son producto de la ficción o son reales, como el caso de Miss Guatemala y el sicario dominicano, el caso es que nos lleva en una historia apasionante que ha marcado a Guatemala, si no para siempre, sí hasta ahora. No es un libro fácil, tiene contrapuntos notables que nos obligan a permanecer siempre atentos y alertas, pero al final terminamos entendiendo el fenómeno guatemalteco y la participación de fuerzas extrañas y extranjeras. Además de disfrutar de la enorme capacidad literaria del autor. Otro gran libro de Vargas Llosa.



Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo.
Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Todos los cuadros y figuras deberán citarse en el texto.
5. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en an-

tecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (*abstract*) en inglés.

9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume 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 resume las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se per-

mite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica..... 100 mg

Excipiente cbp.....1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

Epilepsia gran mal, epilepsia focal, motora o sensorial, epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con padecimientos coronarios graves, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso y linfoma.

PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con FENIDANTOIN S® nunca debe suprimirse bruscamente si no en forma paulatina. La interrupción brusca de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un *status epilepticus*. Toda reducción, interrupción o sustitución de la droga debe hacerse reduciendo la dosis gradualmente.

FENIDANTOIN S® deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el metabolismo del principio activo puede estar disminuido por ambos fármacos. No está indicado para el tratamiento del petit mal.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

El empleo de este medicamento durante el embarazo deberá hacerse valorando los beneficios contra los posibles riesgos, ya que ha sido reportada ampliamente su

relación con efectos congénitos del tubo neural de gravedad variable. No se use durante la lactancia.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede presentarse hiperplasia gingival con la terapia a largo plazo, reacciones alérgicas cutáneas, nistagmo, diplopía, ataxia, vértigo, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea; así como náuseas, gastralgia, anorexia, vómito y estreñimiento, también se han reportado erupciones, dermatitis eritematosa e hirsutismo.

Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. Aunque raros, exigen el raro de esta última.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la fenitoína puede verse alterado por el empleo simultáneo de barbitúricos, que pueden aumentar su velocidad de metabolización. Los anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, fenilbutazona, isoniazida y sulfafenazol pueden aumentar las concentraciones séricas de la droga por inducir un bajo metabolismo.

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen algunos reportes que sugieren una relación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes y una frecuencia más alta de alteraciones congénitas en niños cuyas madres los recibieron durante el embarazo.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Estos fenómenos se soportan generalmente con un reajuste de la dosis.

La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobredosis de fenitoína. Nistagmo, ataxia, 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: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

® Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006

Italmex
FARMACIA

BIBLIOGRAFÍA:

¹ Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoína para la epilepsia. (Revisión Cochrane traducida). 2008 (2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

² Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF.

³ Flórez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. Farmacología humana; Cap.29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. 5ª ed. Masson 2008; 489-511



KIRRUZ
L-ORNITINA L-ASPARTATO

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma Farmacéutica:
Granulado

Fomulación:

Cada sobre contiene:
L-Ornitina L-Aspartato 3 g
Excipiente cbp 1 sobre

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Estado de hiperamonemia secundarios a alteraciones hepáticas agudas y crónicas.

- Encefalopatía hepática.
- Cirrosis hepática.
- Hepatitis crónica.
- Hígado 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 transporte 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.

Por su parte la L-Ornitina es igualmente metabolizada por tres mecanismos:

- Como un intermediario en el ciclo de la urea.
- Por descarboxilación enzimática para síntesis de poliamidas (pequeños compuestos nitrogenados que intervienen en la regulación para la síntesis de proteínas).
- Por transformación, originando O-glutamato semialdehído y ácido glutámico.

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 riñones. 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 Severa el parenquemia del hígado, la capacidad del ciclo de la urea se encuentra disminuida, lo que favorece la concentración sanguínea de compuestos nitrogenados. Es así que la L-Omitina L-Aspartato por sus propiedades metabólicas induce una estimulación en el ciclo de la urea. Dicho proceso inicia cuando dentro de la mitocondria la Omitina reacciona con el carbomilfosfato 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 tricarbóxicos, impidiendo la acumulación de lípidos en el hapatocito, 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.

RESTRICCIONES 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 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 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 RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En los estudios realizados hasta el momento, no se ha demostrado que L-Omitina L-Aspartato granulado tenga poder mutagénico o carcinogénico.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral. 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 INGESTA ACCIDENTAL: La DL50 de la L-Omitina L-Aspartato en el ratón 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 alcance 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

ITALDERMOL[®]

Triticum vulgare

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Crema

Fórmula: Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de Triticum vulgare 15 g

Aditivo, agente antimicrobiano o conservador: 2-Fenoxietanol... 1 g

Excipiente cbp 100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento tópico, en general, de todas las alteraciones del tejido dérmico que necesitan reactivación de los procesos de neoformación epitelial o que impliquen una alteración químico-histológica:

- Quemaduras de cualquier grado y extensión.
- Alteraciones ulcero-distróficas (úlceras por decúbito, llagas)
- Retrasos en la cicatrización de heridas.
- Cirugía plástica y estética.
- Dermatitis, úlceras del pezón durante la lactancia y dermatitis del pañal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El Italdermol es bien tolerado y no se conoce a la fecha contraindicación alguna.

PRECAUCIONES GENERALES

El uso prolongado de todos los productos de uso tópico puede ocasionar la aparición de fenómenos como la dermatitis medicamentosa. En caso de suceder esto, se debe suspender el tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se conocen a la fecha. En caso de Embarazo o Lactancia, consulte a su médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Italdermol es bien tolerado y no se conocen efectos secundarios.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen a la fecha.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios llevados a cabo en ratas y conejos por administración sistémica y aplicación tópica, Italdermol resultó exento de efectos nocivos durante la gestación y de actividad teratogénica, tanto por administración sistémica (dosis de 1 mL/Kg por vía I.M.) como por aplicación tópica (2 mg/Kg de crema igual a 300 mg/Kg de extracto acuoso de *Triticum vulgare*).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aplicar suavemente y en suficiente cantidad para cubrir la lesión, dos veces al día por vía tópica. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta de la lesión.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Si ocurre ingesta accidental, debe considerarse la administración de un vomitivo y el paciente debe recibir medidas generales de apoyo.

PRESENTACIONES

Caja con tubo con 10 g o 30 g.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 114M92 SSA IV

Clave IPP: 143300422A0142

® Marca Registrada.

Italmex
P H A R M A

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax[®] Cobamamida/Ticolchicósido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampulla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Ticolchicósido 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, lumbosartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cranealgias, migrañas, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al ticolchicósido 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 ticolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El ticolchicósido 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 ticolchicósido 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 ticolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax[®] no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el ticolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax[®] está contraindicado en el periodo de lactación.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del ticolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis 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 Neuroflax[®]. A pesar de que el metabolito más importante es aneugénico, se ha encontrado que el ticolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del ticolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del ticolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El ticolchicósido no induce 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 esterilizada, nuevas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ampulla y agítelo. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ampulla cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ampulla cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En cólicas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax[®] en menores de 15 años.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental: No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con ticolchicósido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampulla con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ampulla con liofilizado y 3 ampolletas con diluyente. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesis Díez Riega No. 10, Parque Industrial Cerillo 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

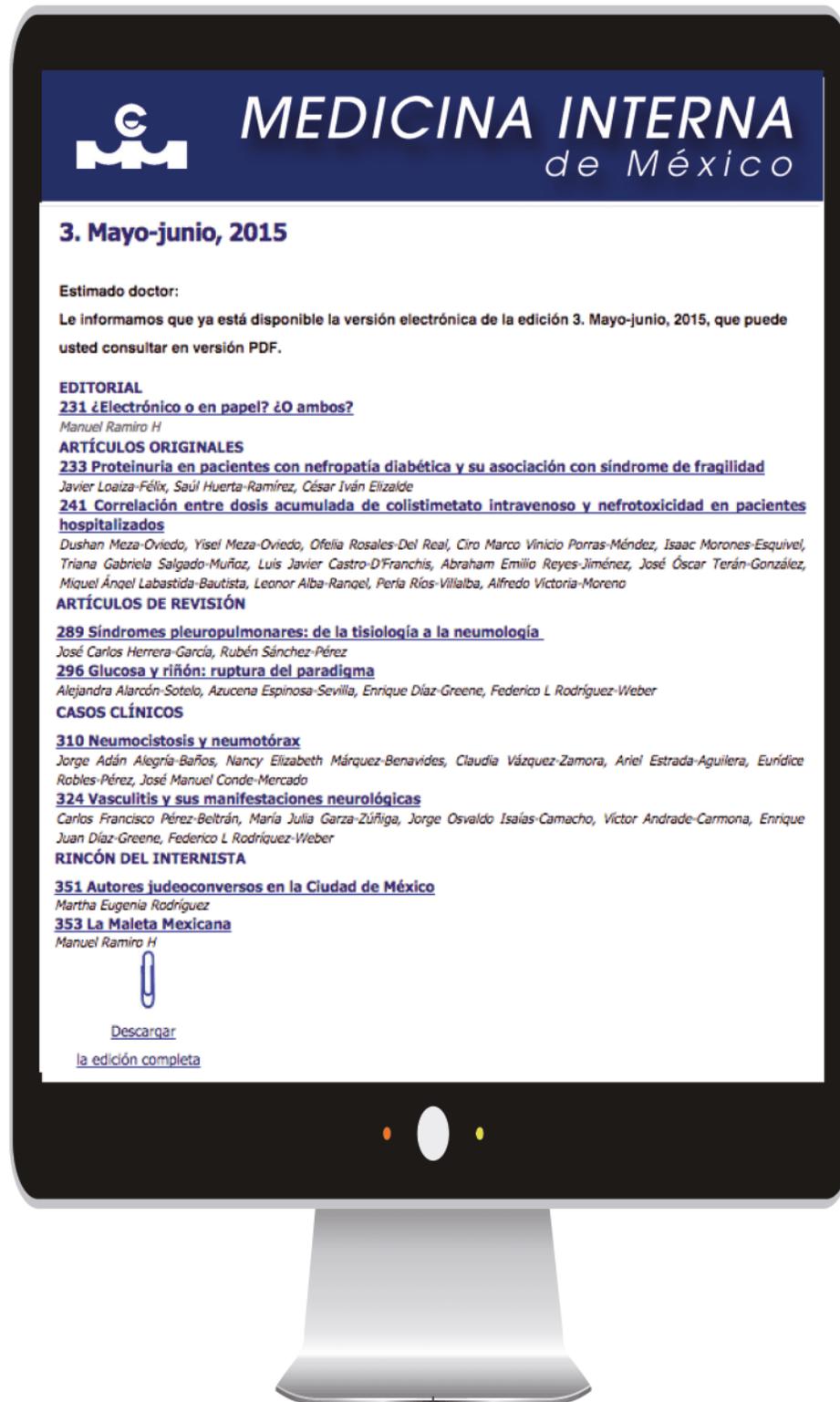
Referencias:
1. Umrikar AR, Bavaskar SR, Vewale PN. Thiocholchicósido as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Tuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocholchicósido in acute low back pain. Joint Bone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

Núm. de entrada: 143300202C2148



¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

Medicina Interna de México



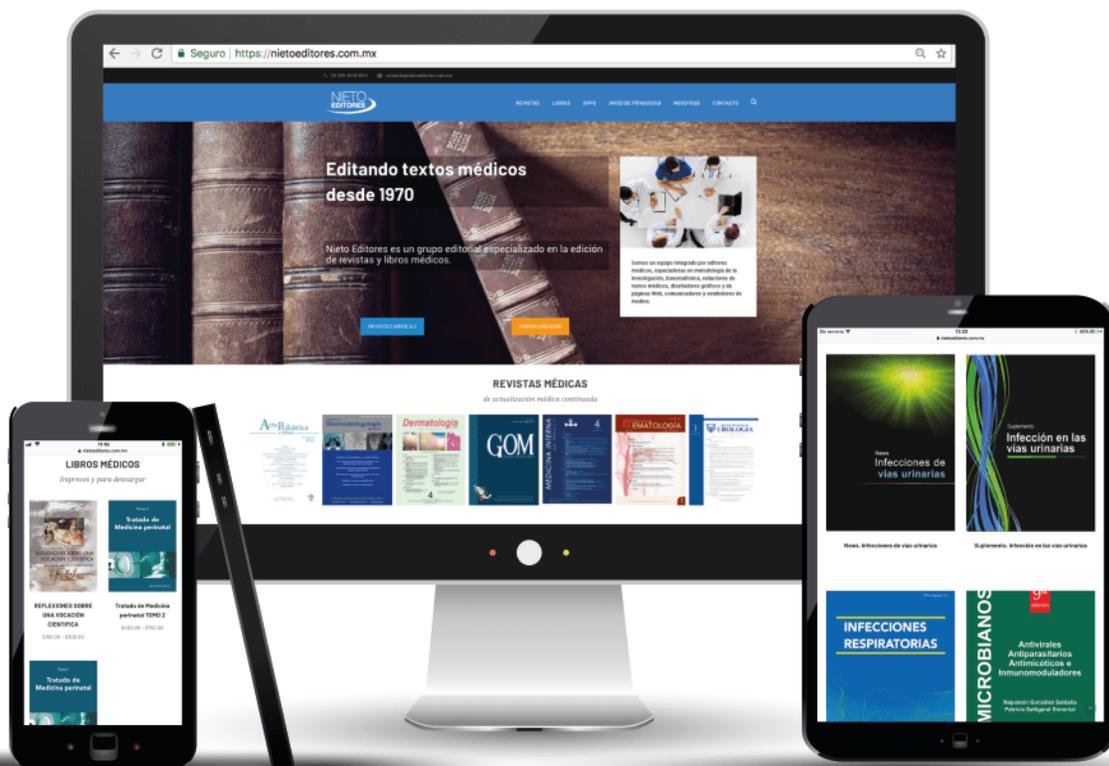
SIN
COSTO

Envíenos sus datos a: anieto@nietoeditores.mx
(Correo electrónico, nombre completo, especialidad, ciudad y estado)

Consulte nuestro **aviso de privacidad:** <http://www.nietoeditores.com.mx/aviso.php>

NIETO
EDITORES

Información científica en cualquier lugar, en cualquier medio



Accesa a la página apuntando al código QR
ó ingrese a:

<https://nietoeditores.com.mx>



Editorial: Evangelina Andraca Alcalá, eandraca@nietoeditores.mx
Atención a clientes: Alejandra Nieto Sánchez, anieto@nietoeditores.mx,
(0155) 5678-2811, 04455-5966-4509
Cda. Antonio Maceo No 68 C, Col. Escandón 1 Secc., CP 11800, CDMX, (0155) 5678-2811