MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

5

Volumen 37
septiembre-octubre 2021

EDITORIAL

653 **La Medicina Interna en México**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

657 **Somatometría y características metabólicas del adulto mayor con y sin diabetes**
Miguel Ángel Mendoza-Romo, Gabriela Juárez-Antonio, Karla Fabela-Mendoza, Alejandra Medina-Tinoco, Diana Laura Reyes-Barbosa, Juan Eduardo Mendoza-Schulz
665 **Efecto del apego al tratamiento farmacológico en la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca**
Jairo Alberto Rojano-Rada, Sirayma Suárez-Marcano
674 **Epidemiología de la neumonía intrahospitalaria en un hospital privado**
Ricardo Cabrera-Jardines, Graciela Astrid Acatitla-Acevedo, Estefano Rojas-Castañeda, Martha Moreno-Hernández, María Guadalupe Navarrete-Cisneros, Alfredo Ponce de León-Garduño, José Sifuentes-Osornio, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
686 **Abordaje toxicológico del paciente con intento suicida**
Leslie Moranchel-García
694 **Trombosis venosa cerebral. Un padecimiento olvidado**
Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellano, Lorena Guadalupe Moreno-Ordaz, Erika Faride Rodríguez-Aguilar, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber
704 **Síntomas respiratorios en trabajadores de ladrilleras de Tunja Boyacá, Colombia**
Nubia González, Adriana Valero, Yesica Rodríguez, José Rodríguez, Ledmar Vargas
716 **Efluvio telógeno y alopecia areata: síntomas asociados en pacientes con COVID-19 persistente**
Fernando Carlos Guillén-Ortega
721 **Lesión renal aguda como predictor de alta hospitalaria en pacientes con COVID-19**
Ana Irene Pérez-Echavarría, Miriam Yáñez-Morales, Javier Camarillo-Cisneros, Fernando Alonso Ramos-Luján, María Isabel Saad-Manzanera, Arely Estefanía Contreras-Pacheco, Jesús Solís-Valdez, Sofía Carolina González-Cristóbal, Luis Bernardo Enríquez-Sánchez

REVISIONES NARRATIVAS

728 **¿Cómo actúa la sulodexida en la nefropatía diabética?**
Alberto C Frati-Munari, Miguel Arturo Bautista-Alfaro
738 **Experiencias clínicas con *Lactobacillus* (2016-2019)**
Alain Raimundo Rodríguez-Orozco, Yunuen Quintero-Silva, Rosa Sarahí Romero-Escobar, Marco Antonio Garcés-Alanís, Gabriel Talavera-Saucedo, Javier Querea-Vázquez, Yunuén Herrera-González
759 **Hiperglucemia inducida por la administración de corticosteroides**
María José Ortega-Chavarría, Víctor Huggo Córdova-Pluma, Cesar Augusto Vega-López, Karla Sharon Lugo-Bautista, Ana Luisa Mendoza-Sandoval
766 **Vías de señalización intracelular: Un enfoque hacia la fisiología y patología humana**
Jared Becerril-Rico
781 **Azilsartán, el inhibidor más afín y fiel al receptor AT1 de angiotensina II. Revisión de la bibliografía y reporte de la experiencia con azilsartán y azilsartán-clortalidona en un centro de cardiología preventiva**
Enrique C Morales-Villegas, Luis A Alcocer-Díaz-Barreiro, Gualberto Moreno-Virgen
800 **Pioglitazona, una alternativa efectiva aún vigente para el control de la diabetes tipo 2**
Manuel González-Ortiz, María Guadalupe Castro-Martínez, Carolina Solís-Herrera, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Eduardo Márquez-Rodríguez, Ángel Alfonso Garduño-Pérez, Alfredo Israel Servin-Caamaño, Manuel Duarte-Vega, Esperanza Martínez-Abundis, Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas, Rafael Margarito Violante-Ortiz
813 **Implicaciones cardiovasculares, hematológicas y renales del COVID-19**
Aldo Cabello-Ganem, María Fernanda Espino-Rojas, Fernanda Ramírez-Perea, Alberto López-Ávila

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

827 **Lo que deberías conocer acerca de las vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA**
Ulises Mercado, Erick Arzola, Ricardo Sepúlveda
834 **Modulación del nervio sacro en la incontinencia fecal**
Sandra Martínez-Pizarro
837 ***Penis captivus* ¿realidad o mito?**
Guillermo Murillo-Godínez
842 **La evolución del tratamiento farmacológico contra COVID-19**
Luis del Carpio-Orantes
846 **COVID-19, ese paréntesis global**
David Alejandro Cabrera-Gaytán
850 **La COVID y el idioma**
Alberto Lifshitz

CASOS CLÍNICOS

852 **Tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en un paciente inmunocompetente**
Alonso Soto, Liliana Chambi
857 **Infarto cerebral posterior que simula un ictus de la circulación anterior**
Carlos A Andrade-Castellanos, Jesús Alberto Avilés-Estrada, Elsa E Carreón-Bautista
861 **Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH**
Diego Alejandro Rangel-Rivera, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Adán Coronado-Galán, Paola Andrea Peñaranda-Hernández, Natalia Sofía Ibáñez-Yemail
867 **Miocarditis aguda, manifestación inusual de loxoscelismo visceral**
Ana Priscila Hernández-Ortega, Maura Cecilia González-Guerrero, Jaime Arias-Amaral, José Manuel Becerra-Martínez
874 **Síndrome de takotsubo**
A Lorena González-Botello, Ximena Borges-Ocejo, Gerardo Lozano-Hernández, Alejandro Almaráz-Ríos
884 **Infarto renal idiopático**
Andrés Felipe Zuluaga-Reyes, Mario Andrés Hernández-Somerson, Camilo Cortés
890 **Pericarditis purulenta, taponamiento cardiaco e hipotiroidismo**
Eduardo Josué Milian-Hernández, Liset Betancourt-Castellanos, Carlos Romero-Cedeño
896 **Agammaglobulinemia ligada a X: diagnóstico en la adultez**
Karen Aída Ibarra-Stone, Nora Hilda Segura-Méndez, Juan Carlos Anda-Garay, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez

CARTAS AL EDITOR

902 **Otras formas de diagnosticar el síndrome de poliuria y polidipsia**
Jhajahira Arroyo, Janet Berto, Claudia Saldaña-Díaz

904 *Guillermo Murillo-Godínez*

RINCÓN DEL INTERNISTA

905 **Diabetes y Corazón**
Manuel Ramiro H

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Indizada en: Artemisa (CENIDS) • Periódica • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • Nivel 1. Institutos Nacionales de Salud • EBSCO
www.medicinainterna.org.mx

Zinolox 4G®

Moxifloxacino

PACIENTES LIBRES DE INFECCIÓN

- **Excelente actividad** en comparación con otros antimicrobianos de uso común[8]
- Efecto bactericida con **elevados niveles tisulares**[7]
- **Flexibilidad de tratamiento** de 5 o 7 a 14 días según la gravedad de la infección[9,10]

NEUMONÍA[1]
BRONQUITIS CRÓNICA[1]

La FLUOROQUINOLONA DE 4ª GENERACIÓN[2]

1 toma al día[8]

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Zinolox4G® **2.**Chuchalin, A., *et al.* (2013). "Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI)." *BMC Pulm Med* 13: 5. **3.**Torres, A., *et al.* (2003). "Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia." *Eur Respir J* 21(1): **4.** Ariza, H., *et al.* (2006). "Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis." *BMC Ear Nose Throat Disord* 6: 8 **5.** Feng, Y., *et al.* (2010). "Greatest International *ANtiinfective* Trial (GIANT) with moxifloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: subanalysis of Chinese data of a global, multicenter, noninterventional study." *Clin Epidemiol* 2: 15-21. **6.** McGrath, M., *et al.* (2014). "Moxifloxacin retains antimycobacterial activity in the presence of gyrA mutations." *Antimicrob Agents Chemother* 58(5): 2912-2915 **7.** Krasemann, C., *et al.* (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S51-63. **8.** Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S64-71. **9.** 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 **10.** Anzueto, A. and M. Miravitlles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic bronchitis and COPD." *Respir Med* 104(10): 1396-1403. **Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet www.liomont.com.mx**

Ver IPP del producto

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Aviso de Publicidad No.: 203300202C3561 Reg. No.: 078M2014SSA IV

Medicina Interna de México

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2021-2022

Presidente
Nikos Christo Secchi Nicolás

Vicepresidente
Rubén Antonio Gómez Mendoza

Primer secretario
María Cristina Guerrero de León

Segundo secretario
Juan Carlos Anda Garay

Tesorero
Miguel Ángel Gómez Pluma

Primer vocal
Francisco Zambrano Espíritu

Segundo vocal
Ramón Barrera Cruz

Primer secretario suplente
Rosalía García Peña

Segundo secretario suplente
Raúl Carrillo Esper

Protesorero
Larissa Vázquez García

Primer vocal suplente
Miguel Ángel Buenrostro Ahued

Segundo vocal suplente
Irma Archundia Riveros

Editor
Manuel Ramiro H.

Coeditores
Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial
David Kersenobich
Alberto Lifshitz G.
Adolfo Martínez-Palomo
Victor Hugo Olmedo-Canchola
Guillermo J. Ruiz-Argüelles
José Sifuentes Osornio
Roberto Tapia Conyer
Olga Lidia Vera Lastra
Niels Wacher R.

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

COMISIONES ESPECIALES

Coordinador de la comisión de educación médica
Alejandro Ibarra Guillén

Comisión de investigación
Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

Comisión de ética médica y bioética
Eva Perusquia Frías, Blanca Chong

Coordinador de la comisión de peritos
Carlos Lenin Pliego Reyes

Coordinador de la comisión de servicio social profesional
Ramón Barrera Cruz

Coordinador de la comisión de honor
Joaquín López Bárcena

Comité de seguimiento presupuestal
Asisclo Villagómez Ortíz
Víctor Huggo Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

5

Volumen 37
septiembre-octubre, 2021

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. Publicación indizada en Periódica (http://dgb.unam.mx/periodica/html), en el Directorio de Revistas Latindex (http://www.latindex.org) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

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.

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.

CONTRA LA RESISTENCIA BACTERIANA

EVOCS III®

levofloxacino

LA FLUOROQUINOLONA QUE IMPIDE LA EVOLUCIÓN BACTERIANA DESDE EL DNA

En infecciones de vías respiratorias:[1,2]

- **Neumonía**
- **Bronquitis**
- **Sinusitis**

UNA TOMA AL DÍA[1,2]

El uso inadecuado de antimicrobianos puede generar resistencia a ellos

IPP EVOCS III® Tabletas

IPP EVOCS III® Solución

REFERENCIA: 1. Información para prescribir amplia EVOCS III® Tabletas **2.** Información para prescribir Evocs III® Solución inyectable
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet www.liomont.com.mx

Aviso de publicidad No.: 203300202C3552

Reg. No.: 318M2008 SSA IV (Tabletas), 382M2007 SSA IV (Solución)

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Medicina Interna de México

Volumen 37, Núm. 5, septiembre-octubre, 2021

CONTENIDO

EDITORIAL

653 **La Medicina Interna en México**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

657 **Somatometría y características metabólicas del adulto mayor con y sin diabetes**
Miguel Ángel Mendoza-Romo, Gabriela Juárez-Antonio, Karla Fabela-Mendoza, Alejandra Medina-Tinoco, Diana Laura Reyes-Barbosa, Juan Eduardo Mendoza-Schulz

665 **Efecto del apego al tratamiento farmacológico en la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca**
Jairo Alberto Rojano-Rada, Sirayma Suárez-Marcano

674 **Epidemiología de la neumonía intrahospitalaria en un hospital privado**
Ricardo Cabrera-Jardines, Graciela Astrid Acatitla-Acevedo, Estefano Rojas-Castañeda, Martha Moreno-Hernández, María Guadalupe Navarrete-Cisneros, Alfredo Ponce de León-Garduño, José Sifuentes-Osornio, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

686 **Abordaje toxicológico del paciente con intento suicida**
Leslie Moranchel-García

694 **Trombosis venosa cerebral. Un padecimiento olvidado**
Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Lorena Guadalupe Moreno-Ordaz, Erika Faride Rodríguez-Aguilar, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

704 **Síntomas respiratorios en trabajadores de ladrilleras de Tunja Boyacá, Colombia**
Nubia González, Adriana Valero, Yesica Rodríguez, José Rodríguez, Ledmar Vargas

716 **Efluvio telógeno y alopecia areata: síntomas asociados en pacientes con COVID-19 persistente**
Fernando Carlos Guillén-Ortega

721 **Lesión renal aguda como predictor de alta hospitalaria en pacientes con COVID-19**
Ana Irene Pérez-Echavarría, Miriam Yáñez-Morales, Javier Camarillo-Cisneros, Fernando Alonso Ramos-Luján, María Isabel Saad-Manzanera, Arely Estefania Contreras-Pacheco, Jesús Solís-Valdez, Sofía Carolina González-Cristóbal, Luis Bernardo Enríquez-Sánchez

REVISIONES NARRATIVAS

728 **¿Cómo actúa la sulodexida en la nefropatía diabética?**
Alberto C Frati-Munari, Miguel Arturo Bautista-Alfaro

738 **Experiencias clínicas con *Lactobacillus* (2016-2019)**
Alain Raimundo Rodríguez-Orozco, Yunuen Quintero-Silva, Rosa Sarahí Romero-Escobar, Marco Antonio Garcés-Alanís, Gabriel Talavera-Saucedo, Javier Querea-Vázquez, Yunuén Herrera-González

759 **Hiperglucemia inducida por la administración de corticosteroides**
María José Ortega-Chavarría, Víctor Huggo Córdova-Pluma, Cesar Augusto Vega-López, Karla Sharon Lugo-Bautista, Ana Luisa Mendoza-Sandoval

766 **Vías de señalización intracelular: Un enfoque hacia la fisiología y patología humana**
Jared Becerril-Rico

781 **Azilsartán, el inhibidor más afín y fiel al receptor AT1 de angiotensina II. Revisión de la bibliografía y reporte de la experiencia con azilsartán y azilsartán-clortalidona en un centro de cardiología preventiva**

CONTENTS

EDITORIAL

653 **The Internal Medicine in Mexico**
Manuel Ramiro H

ORIGINAL ARTICLES

657 **Somatometry and metabolic characteristics of the elderly adult with and without diabetes**
Miguel Ángel Mendoza-Romo, Gabriela Juárez-Antonio, Karla Fabela-Mendoza, Alejandra Medina-Tinoco, Diana Laura Reyes-Barbosa, Juan Eduardo Mendoza-Schulz

665 **Impact of adherence to pharmacological treatment on quality of life in patients with heart failure**
Jairo Alberto Rojano-Rada, Sirayma Suárez-Marcano

674 **Epidemiology of hospital-acquired pneumonia in a private hospital**
Ricardo Cabrera-Jardines, Graciela Astrid Acatitla-Acevedo, Estefano Rojas-Castañeda, Martha Moreno-Hernández, María Guadalupe Navarrete-Cisneros, Alfredo Ponce de León-Garduño, José Sifuentes-Osornio, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

686 **Toxicological approach of the patient with suicide attempt**
Leslie Moranchel-García

694 **Brain venous thrombosis. A forgotten disease**
Diana Sánchez-Herrera, Raúl Mellado-Orellana, Lorena Guadalupe Moreno-Ordaz, Erika Faride Rodríguez-Aguilar, Ricardo Cabrera-Jardines, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber

704 **Respiratory symptoms in brick workers in Tunja Boyacá, Colombia**
Nubia González, Adriana Valero, Yesica Rodríguez, José Rodríguez, Ledmar Vargas

716 **Telogen effluvium and alopecia areata: associated symptoms in patients with long COVID-19**
Fernando Carlos Guillén-Ortega

721 **Acute kidney injury as a predictor of hospital discharge in COVID-19 patients**
Ana Irene Pérez-Echavarría, Miriam Yáñez-Morales, Javier Camarillo-Cisneros, Fernando Alonso Ramos-Luján, María Isabel Saad-Manzanera, Arely Estefania Contreras-Pacheco, Jesús Solís-Valdez, Sofía Carolina González-Cristóbal, Luis Bernardo Enríquez-Sánchez

NARRATIVE REVIEWS

728 **How does sulodexide work in diabetic nephropathy?**
Alberto C Frati-Munari, Miguel Arturo Bautista-Alfaro

738 **Clinical experiences with *Lactobacillus* (2016-2019)**
Alain Raimundo Rodríguez-Orozco, Yunuen Quintero-Silva, Rosa Sarahí Romero-Escobar, Marco Antonio Garcés-Alanís, Gabriel Talavera-Saucedo, Javier Querea-Vázquez, Yunuén Herrera-González

759 **Hyperglycemia induced by corticosteroids**
María José Ortega-Chavarría, Víctor Huggo Córdova-Pluma, Cesar Augusto Vega-López, Karla Sharon Lugo-Bautista, Ana Luisa Mendoza-Sandoval

766 **Cell signaling pathways: An approach to human physiology and pathology**
Jared Becerril-Rico

781 **Azilsartan, the most closely related and faithful inhibitor of the angiotensin II AT1 receptor. Review of the bibliography and report of the experience with azilsartan and azilsartan-chlorthalidone in a preventive cardiology center**

Enrique C Morales-Villegas, Luis A Alcocer-Díaz-Barreiro, Gualberto Moreno-Virgen

800 **Pioglitazona, una alternativa efectiva aún vigente para el control de la diabetes tipo 2**
Manuel González-Ortiz, María Guadalupe Castro-Martínez, Carolina Solís-Herrera, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Eduardo Márquez-Rodríguez, Ángel Alfonso Garduño-Pérez, Alfredo Israel Servin-Caamaño, Manuel Duarte-Vega, Esperanza Martínez-Abundis, Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas, Rafael Margarito Violante-Ortiz

813 **Implicaciones cardiovasculares, hematológicas y renales del COVID-19**
Aldo Cabello-Ganem, María Fernanda Espino-Rojas, Fernanda Ramírez-Perea, Alberto López-Ávila

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

827 **Lo que deberías conocer acerca de las vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA**
Ulises Mercado, Erick Arzola, Ricardo Sepúlveda

834 **Modulación del nervio sacro en la incontinencia fecal**
Sandra Martínez-Pizarro

837 ***Penis captivus* ¿realidad o mito?**
Guillermo Murillo-Godínez

842 **La evolución del tratamiento farmacológico contra COVID-19**
Luis del Carpio-Orantes

846 **COVID-19, ese paréntesis global**
David Alejandro Cabrera-Gaytán

850 **La COVID y el idioma**
Alberto Lifshitz

CASOS CLÍNICOS

852 **Tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en un paciente inmunocompetente**
Alonso Soto, Liliana Chambi

857 **Infarto cerebral posterior que simula un ictus de la circulación anterior**
Carlos A Andrade-Castellanos, Jesús Alberto Avilés-Estrada, Elsa E Carreón-Bautista

861 **Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH**
Diego Alejandro Rangel-Rivera, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Adán Coronado-Galán, Paola Andrea Peñaranda-Hernández, Natalia Sofía Ibáñez-Yemail

867 **Miocarditis aguda, manifestación inusual de loxoscelismo visceral**
Ana Priscila Hernández-Ortega, Maura Cecilia González-Guerrero, Jaime Arias-Amaral, José Manuel Becerra-Martínez

874 **Síndrome de takotsubo**
A Lorena González-Botello, Ximena Borges-Ocejo, Gerardo Lozano-Hernández, Alejandro Almaráz-Ríos

884 **Infarto renal idiopático**
Andrés Felipe Zuluaga-Reyes, Mario Andrés Hernández-Somerson, Camilo A Cortés

890 **Pericarditis purulenta, taponamiento cardiaco e hipotiroidismo**
Eduardo Josué Milian-Hernández, Liset Betancourt-Castellanos, Carlos Romero-Cedeño

896 **Agammaglobulinemia ligada a X: diagnóstico en la adultez**
Karen Aída Ibarra-Stone, Nora Hilda Segura-Méndez, Juan Carlos Anda-Garay, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez

CARTAS AL EDITOR

902 **Otras formas de diagnosticar el síndrome de poliuria y polidipsia**
Jhajahira Arroyo, Janet Berto, Claudia Saldaña-Díaz

904 *Guillermo Murillo-Godínez*

RINCÓN DEL INTERNISTA

905 **Diabetes y Corazón**
Manuel Ramiro H

Enrique C Morales-Villegas, Luis A Alcocer-Díaz-Barreiro, Gualberto Moreno-Virgen

800 **Pioglitazone, an effective alternative still valid for the control of type 2 diabetes**
Manuel González-Ortiz, María Guadalupe Castro-Martínez, Carolina Solís-Herrera, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Eduardo Márquez-Rodríguez, Ángel Alfonso Garduño-Pérez, Alfredo Israel Servin-Caamaño, Manuel Duarte-Vega, Esperanza Martínez-Abundis, Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas, Rafael Margarito Violante-Ortiz

813 **Cardiovascular, hematological and renal implications of COVID-19**
Aldo Cabello-Ganem, María Fernanda Espino-Rojas, Fernanda Ramírez-Perea, Alberto López-Ávila

OPINION ARTICLES

827 **Everything you should know about ANCA-associated small vessel vasculitis**
Ulises Mercado, Erick Arzola, Ricardo Sepúlveda

834 **Sacral nerve modulation in fecal incontinence**
Sandra Martínez-Pizarro

837 ***Penis captivus*: reality or myth?**
Guillermo Murillo-Godínez

842 **The evolution of pharmacological treatment of COVID-19**
Luis del Carpio-Orantes

846 **COVID-19, that global parenthesis**
David Alejandro Cabrera-Gaytán

850 **COVID and the language**
Alberto Lifshitz

CLINICAL CASES

852 **Miliary tuberculosis and autoimmune thrombocytopenic purpura in an immunocompetent patient**
Alonso Soto, Liliana Chambi

857 **Posterior cerebral infarction mimicking anterior stroke**
Carlos A Andrade-Castellanos, Jesús Alberto Avilés-Estrada, Elsa E Carreón-Bautista

861 **Hypersensitivity reaction due to antitubercular agents in an HIV patient**
Diego Alejandro Rangel-Rivera, Claudia Lucía Figueroa-Pineda, Adán Coronado-Galán, Paola Andrea Peñaranda-Hernández, Natalia Sofía Ibáñez-Yemail

867 **Acute myocarditis, unusual manifestation of visceral loxoscelism**
Ana Priscila Hernández-Ortega, Maura Cecilia González-Guerrero, Jaime Arias-Amaral, José Manuel Becerra-Martínez

874 **Takotsubo syndrome**
A Lorena González-Botello, Ximena Borges-Ocejo, Gerardo Lozano-Hernández, Alejandro Almaráz-Ríos

884 **Idiopathic renal infarct**
Andrés Felipe Zuluaga-Reyes, Mario Andrés Hernández-Somerson, Camilo A Cortés

890 **Purulent pericarditis, cardiac tamponade and hypothyroidism**
Eduardo Josué Milian-Hernández, Liset Betancourt-Castellanos, Carlos Romero-Cedeño

896 **X-linked agammaglobulinemia: diagnosis at adulthood**
Karen Aída Ibarra-Stone, Nora Hilda Segura-Méndez, Juan Carlos Anda-Garay, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez

LETTERS TO THE EDITOR

902 **Other ways to diagnose polyuria and polydipsia syndrome**
Jhajahira Arroyo, Janet Berto, Claudia Saldaña-Díaz

904 *Guillermo Murillo-Godínez*

THE INTERNIST'S CORNER

905 **Diabetes y Corazón**
Manuel Ramiro H

Zinolox 4G®

Moxifloxacino

PACIENTES LIBRES DE INFECCIÓN

- **Excelente actividad** en comparación con otros antimicrobianos de uso común[8]
- Efecto bactericida con **elevados niveles tisulares**[7]
- **Flexibilidad de tratamiento** de 5 o 7 a 14 días según la gravedad de la infección[9,10]

NEUMONÍA[1]
BRONQUITIS CRÓNICA[1]

La FLUOROQUINOLONA DE 4ª GENERACIÓN[2]

1 toma al día[8]

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir Zinolox4G® **2.**Chuchalin, A., *et al.* (2013). "Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI)." *BMC Pulm Med* 13: 5. **3.**Torres, A., *et al.* (2003). "Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia." *Eur Respir J* 21(1): **4.** Ariza, H., *et al.* (2006). "Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis." *BMC Ear Nose Throat Disord* 6: 8 **5.** Feng, Y., *et al.* (2010). "Greatest International *ANtiinfective* Trial (GIANT) with moxifloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: subanalysis of Chinese data of a global, multicenter, noninterventional study." *Clin Epidemiol* 2: 15-21. **6.** McGrath, M., *et al.* (2014). "Moxifloxacin retains antimycobacterial activity in the presence of gyrA mutations." *Antimicrob Agents Chemother* 58(5): 2912-2915 **7.** Krasemann, C., *et al.* (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S51-63. **8.** Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S64-71. **9.** 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 **10.** Anzueto, A. and M. Miravitlles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic bronchitis and COPD." *Respir Med* 104(10): 1396-1403. **Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet www.liomont.com.mx**

Ver IPP del producto

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Aviso de Publicidad No.: 203300202C3561 Reg. No.: 078M2014SSA IV

Editorial
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 653-656.

https://doi.org/1024245/mim.v37i5.6887

La Medicina Interna en México

The Internal Medicine in Mexico.

Manuel Ramiro H.

Hace unos días me invitaron a participar en un simposio con una charla acerca de la Medicina Interna en México, participé con internistas de otros países. La preparación de la plática me dio oportunidad de revisar algunas notas y de hacer reflexiones ahora que han pasado ya muchos años del inicio de la participación de la Medicina Interna en el Sistema de Salud de México.

El concepto de Medicina Interna se inició en Alemania a finales del siglo XIX, pronto se desarrolló y, desde luego, uno de los fundadores de lo que ahora es una especialidad fue Osler. Pero en México ya para 1895 había una sociedad de Medicina Interna creada, entre otros, por el Dr. José Terres y el Dr. José Montaña con otros médicos que se desarrollaron después en el Hospital General. Vinieron épocas convulsas por la Revolución y la calidad y capacidad de la medicina que se desarrollaban en ese hospital vinieron a menos. Después vinieron otros médicos que intentaron mejorar la atención médica, quizá uno de los primeros fue el Dr. Gustavo Baz, quien consiguió que a su regreso de sus estudios en el extranjero varios ocuparan un sitio en el Hospital General. De ahí surgieron dos de los ahora Institutos de Salud, el Hospital de la Nutrición y el Hospital de Cardiología que después se convertirían en Institutos Nacionales de Salud, uno de Cardiología y el otro de Ciencias Médicas y Nutrición, llevando cada uno de ellos el nombre de su fundador. En 1935 un grupo de distinguidos médicos fundaron la Sociedad Mexicana de Medicina Interna, entre ellos estaban: los doctores Ignacio Chávez, José María Zubirán, Teófilo Ortíz Ramírez y Manuel Vaquero. La sociedad tuvo poca vida activa académica y gremial, pero propició la fundación de otras sociedades médicas. En 1968 egresaron con título universitario los primeros especialistas en Medicina Interna de varios

Editor

Recibido: septiembre 2021
Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia
Manuel Ramiro H
manuel.ramiroh@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramiro HM. La Medicina Interna en México. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 653-656.

hospitales de la Ciudad de México; muchos de ellos empezaron a crear o a trabajar en otros servicios de Medicina Interna en diversos sitios del país. En 1973 el Dr. José Laguna García, entonces director de la Facultad de Medicina de la UNAM, reunió a los profesores de los cursos de especialización en Medicina Interna que entonces avalaba la Facultad. Eran Carlos Álvarez Amaya del Hospital Colonia, de FCN; Hugo Castañeda Adriano del Hospital López Mateos del ISSSTE, Luis F. Cervantes del Centro Médico Nacional del IMSS, Juan Cruz Krohn del Hospital de Nutrición, Jesús González Posada del Hospital de La Raza del IMSS, Miguel Guevara Alcina del Hospital Español, Jorge Lozano del Hospital General, Manuel Orozco Romo del Hospital Darío Fernández del ISSSTE, Alejandro Ovseiovich del Hospital de PEMEX, Rafael Sánchez Cabrera del CH 20 de Noviembre del ISSSTE y Bernardo Tanur del Hospital de Hacienda, que entonces aún no se fusionaba al ISSSTE. El motivo de la reunión fue realizar trabajos para establecer, formalizar y actualizar el programa del curso de especialización; los trabajos se extendieron por varios meses y en una parte del proceso fuimos invitados dos jóvenes, un internista recién egresado y uno por egresar, Alberto Lifshitz y un servidor, funcionamos como secretarios de actas como elaboradores del manuscrito, pero tuvimos la ocasión de observar un proceso que a la postre resultó fundamental. Al terminarlo y entregarlo al Dr. Laguna, éste los felicitó y los instó a presentarlo en la Sociedad de Medicina Interna, pero cuando le dijeron que no existía, les respondió que había que fundarla y así se hizo, a fines de 1974 un grupo de internistas había fundado la Asociación de Medicina Interna de México, empezó a funcionar con gran entusiasmo en 1975, con el Dr. Sánchez Cabrera como primer presidente y para noviembre se realizó la Primera Reunión Anual. Desde el principio se planteó a la agrupación como un mecanismo de reunión e identificación de los internistas, así como un sistema de actualización. Creo que todos estos propósitos se han cumplido a cabalidad, lenta pero progresivamente la personalidad de la Medicina Interna se ha ido estableciendo en sus dos facetas, una como especialidad terminal y otra como propedéutica de otras especialidades. Desde entonces se lleva a cabo anualmente un Congreso Nacional (en un ejercicio de humildad a las tres primeras se les llamó Reunión Anual), en donde los internistas tenemos oportunidad de convivir, de presentar los resultados de nuestros estudios y escuchar los avances de la especialidad. Al año siguiente González Posada, segundo presidente, estableció el Curso Anual, que desde entonces también se desarrolla puntualmente a mitad del año, y que proporciona un mecanismo para acercarse a los progresos de nuestra intrincada especialidad. En 1976 el propio González Posada, entonces presidente y Miguel Ángel Garcés de León, vicepresidente, asistieron a Helsinki al XIII Congreso Internacional de Medicina Interna a presentar a la AMIM y ésta fue admitida en el seno de la Sociedad Internacional. En el mismo 1975 establecieron las bases y se realizaron las tareas para fundar un Consejo de Certificación, el Consejo Mexicano de Medicina Interna CMMI; lo que se consiguió al final del año, siendo su primer presidente Juan Cruz Krohn, desde entonces funciona impecablemente, gracias a su seriedad y formalidad y ha sido un factor determinante para establecer las características del internista. Cruz Krohn, Sánchez Cabrera y Bernardo Tanur asistieron a Filadelfia al *American Board of Internal Medicine* a presentar los primeros resultados que fueron avalados a satisfacción. En 2002 la AMIM se convirtió en el Colegio de Medicina Interna de México, con el fin de ampliar su campo de acción, pero ha conservado intactas sus misiones iniciales.

Se hicieron varios intentos de tener una revista como medio para la publicación de los trabajos de los internistas, después de algunos intentos fallidos, en 1987 se creó *Medicina Interna de*

https://doi.org/1024245/mim.v37i5.6887

México que desde entonces aparece puntualmente, al principio con tres números al año y ahora con seis y la publicación de varios suplementos; se ha ido mejorando en la indexación aunque, desde luego, queda camino por andar, el que no es fácil, especialmente por situaciones económicas. *Medicina Interna de México* ha sido de acceso abierto desde que no se conocía el concepto, no se cobra a los autores por publicar, afortunadamente se ha podido mantener una solvencia económica que ha permitido que ni la AMIM ni el CMIM tuvieran que hacer inversiones o gastos económicos.

Varios libros de Medicina Interna se han publicado en México, durante estos años, quizá el primero, aunque no lleve ese título, es el libro de procedimientos, reglas e instrucciones del Hospital de Enfermedades de la Nutrición que se realizó en 1947, en el mismo sentido Juan Homero Hernández Illescas publicó un manual en 1983. En 1987, la Academia Nacional de Medicina, con Horacio Jinich como editor en jefe, publicó un Tratado de Medicina Interna, que alcanzó dos ediciones. En 1988 Misael Uribe coordinó otro Tratado de Medicina Interna, que también alcanzó dos ediciones; ambos buscaban una visión panorámica, enciclopédica de la especialidad, parecida a la que tienen los libros americanos clásicos. En 1997 un grupo de internistas nos dimos a la tarea de publicar un libro de Medicina Interna, escrito por internistas y que intentara demarcar el campo de acción del especialista en Medicina Interna, cuando menos en México; al principio recibió críticas, pero poco a poco se ha ido estableciendo, han aparecido cuatro ediciones y se prepara la quinta; se le asignó el título de *El Internista, Medicina Interna para Internistas*, tratando de establecer, de afirmar el papel de la especialidad de Medicina Interna como una especialidad terminal. La AMIM y el CMIM han realizado otros esfuerzos editoriales en la búsqueda de medios útiles para la actualización del internista, destacó *Temas de Medicina Interna* y el de *Temas Selectos de Medicina Interna*, que desde hace varios años aparece anualmente realizada por los internistas que terminan su gestión al frente de nuestra agrupación.

Creo que los esfuerzos realizados han tenido logros notables, la identidad del internista ha ido haciéndose más clara al cabo de los años y en este momento la especialidad ocupó un sitio claro en el sistema de salud mexicano.

En 2016 los entonces presidentes del CMIM y del CMMI publicaron un escrito en que hacían notar que la inmensa mayoría de los egresados de los cursos derivaban su trabajo hacia otras especialidades, haciendo que el número real de internistas fuera disminuyendo. Me di a la tarea de comprobar el hecho y en colaboración con algunos funcionarios del IMSS busqué una explicación. Del IMSS egresan anualmente más del 60% de los internistas formados en México, en este Instituto se lleva anualmente una reunión muy interesante, que está coordinada por las autoridades laborales y educativas del IMSS con la participación del sindicato de la misma institución; en ella se distribuyen las plazas vacantes de médicos especialistas entre los egresados de sus cursos ese año. Nos dimos a la tarea de revisar cuántos egresados de los cursos de Medicina Interna fueron contratados entre 2012 y 2016 como internistas. Observamos que en la primera vuelta 87% de los egresados obtuvieron trabajo como internista, si bien muchas veces como puesto provisional (08), también es cierto que en la mayor parte de las ocasiones se vuelven en plazas definitivas al cabo de los meses. Hicimos entonces una observación y nos percatamos que la atención de los adultos enfermos, en el segundo nivel de atención, tanto en hospitalización como en consulta externa, se lleva a cabo en servicios de Medicina Interna, atendidos por internistas; esto cuando menos en el IMSS y en el ISSSTE y probablemente en los servicios de la

Secretaría de Salud. En el tercer nivel de atención, prácticamente todos los hospitales tienen un servicio de Medicina Interna que interactúa con los servicios de otras especialidades. Parecierar que esto no sucede de la misma manera en otros países, en Estados Unidos el campo de acción fundamental se encuentra en el primer nivel y en varios de los países latinoamericanos y en España se encuentra más bien en el tercer nivel interactuando con otras especialidades.

A lo largo de estos años muchos internistas brillantes han egresado de los cursos y trabajado destacadamente en el Sistema de Salud de México. Para no correr el riesgo de dejar involuntariamente fuera a alguno de ellos, solo voy a destacar que el Dr. José Halabe Cherem es actualmente el presidente de la Academia Nacional de Medicina, la organización médica más antigua y destacada en nuestro país. Nunca antes un internista había alcanzado este escaño.

Queda trabajo por realizar para establecer sólidamente el papel del internista en el sistema sanitario mexicano, pero el camino está iniciado y con logros considerables, queda en manos de las nuevas generaciones buscar y conseguir metas más ambiciosas.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ramiro HR, Lifshitz A, Tanur B. Historia reciente de la medicina interna en México. En: Lifshitz A, Juárez Díaz-González N, Ariza A (ed). Historia de la medicina interna. México: Asociación de Medicina Interna de México. JGH Editores, 2000.
2. Garcés de León MA. El pasado de la Medicina Interna. Medicina Interna de México 1987; 3 (4): 6-7.
3. Zubirán A, Baéz-Villaseñor J. Libro de procedimientos, reglas e instrucciones para el Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Edición facsimilar 1947. México: Miguel Porrúa, 2016.
4. Hernández-Illescas JH, López-Herrera H (ed). Manual de Medicina Interna. Francisco Méndez Oteo. México, 1983.
5. Jinich H (ed). Tratado de Medicina Interna. Academia Nacional de Medicina. El Manual Moderno, 1987.
6. Uribe M (ed). Tratado de Medicina Interna. México: Panamericana, 1988.
7. Halabe J, Lifshitz A, López-Bárcena J, Ramiro M (ed). El Internista. Medicina Interna para Internistas. México: McGraw Hill Interamericana, 1997.

https://doi.org/1024245/mim.v37i5.6887

Cuando es apremiante suprimir el dolor

Ketorolaco SUPRADOL®

Suprime el dolor...

- Posee gran **actividad analgésica y antiinflamatoria**[1]
- Efectivo para dolor **leve, moderado e intenso**[1]
- Alivia el dolor **sin efectos de sedación y ansiedad**[1]
- Indicado cada **6 horas**[1]
- **Supradol Duet®** indicado cada **12 horas**[2]

Líder en el mercado gracias a usted[3]

Cambie la expresión *de su paciente.*

LIOMONT

Aviso de publicidad No. 213300202C5382

Supradol® tabletas Reg. Núm. 026M92 SSA IV. Supradol® 30mg sublingual Reg. Núm. 096M2000 SSA IV. Supradol® gel Reg. Núm. 260M99 SSA IV. Supradol F® tabletas Reg. Núm. 345M2006 SSA IV. Supradol® solución inyectable Reg. Núm. 036M92 SSA IV. Supradol Duet® solución inyectable Reg. Núm. 090M2014 SSA IV.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

Referencias: 1. Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Supradol® sublingual. **2.** Información Amplia Para Prescribir (IPP-A) Supradol Duet® solución inyectable. **3.** Data de mercado IQVIA PMM valores MAT móvil marzo 2021

Literatura exclusiva para médicos

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 657-664.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4182

Somatometría y características metabólicas del adulto mayor con y sin diabetes

Somatometry and metabolic characteristics of the elderly adult with and without diabetes.

Miguel Ángel Mendoza-Romo,[1] Gabriela Juárez-Antonio,[2] Karla Fabela-Mendoza,[3] Alejandra Medina-Tinoco,[2] Diana Laura Reyes-Barbosa,[3] Juan Eduardo Mendoza-Schulz[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Debido a que el envejecimiento poblacional va en aumento la diabetes se ha convertido en un problema de salud pública con elevado índice de morbilidad y mortalidad.

OBJETIVOS: Determinar, comparar y asociar las características clínicas y metabólicas del adulto mayor con y sin diabetes del estado de San Luis Potosí, México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, descriptivo, analítico. Se utilizó la base de datos obtenida a través de la encuesta SABE en el estado de San Luis Potosí, México, en 2012. Se realizó estadística descriptiva, así como análisis inferencial con χ^2 y t de Student entre las variables estudiadas.

RESULTADOS: Se analizaron los datos de 609 adultos mayores, 330 (54.1%) hombres y 279 (45.8%) mujeres, con edad promedio de 72 años, presión arterial sistólica media de 129.67 mmHg y presión arterial diastólica de 78.98 mmHg, IMC promedio de 25.83. Se realizó la prueba t de Student entre los grupos de adultos mayores con y sin diabetes y las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron: peso, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, circunferencia de pantorrilla y muscular del brazo y el índice cintura-cadera. La prueba χ^2 mostró asociación entre diabetes y presión diastólica mayor de 85 mmHg ($p = 0.03$).

CONCLUSIONES: Los ancianos con diabetes difieren en somatometría, pero no en parámetros bioquímicos comparados con pacientes sin diabetes mellitus 2.

PALABRAS CLAVE: Ancianos; diabetes; índice de masa corporal.

Abstract

BACKGROUND: Due to population aging is increasing diabetes has become a public health problem with high morbidity and mortality rate.

OBJECTIVES: To determine, compare and associate the clinical and metabolic characteristics of the elderly with and without diabetes in the state of San Luis Potosí, Mexico.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, descriptive and analytic study. The database obtained through the SABE survey in the state of San Luis Potosí, Mexico, in 2012 was analyzed. Descriptive statistics were performed, as well as inferential analysis with χ^2 and Student's t among the variables studied.

RESULTS: Data from 609 older adults were analyzed, 330 (54.1%) men and 279 (45.8%) women, mean age of 72 years, mean systolic blood pressure (SBP) of 129.67 mmHg and diastolic blood pressure of 78.98 mmHg, mean body mass index (BMI) of 25.83. The Student's t-test was performed among the groups of older adults with diabetes without diabetes, and the variables that statistically significantly differentiated were: weight, BMI, SBP, circumference of calf and arm muscle and waist-hip ratio. In the

[1] Coordinación de Investigación. Jefatura de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México.
[2] Unidad de Medicina Familiar núm. 47, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México.
[3] Unidad de Medicina Familiar núm. 45, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México.

Recibido: 23 de abril 2020

Aceptado: 16 de noviembre 2020

Correspondencia
Karla Fabela Mendoza
karlafmendoza@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Mendoza-Romo MA, Juárez-Antonio G, Fabela-Mendoza K, Medina-Tinoco A, Reyes-Barbosa DL, Mendoza-Schulz JE. Somatometría y características metabólicas del adulto mayor con y sin diabetes. Estudio comparativo. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 657-664.

same way, the χ^2 test was performed, showing an association between having diabetes and a diastolic pressure higher than 85 mmHg (p = 0.03).

CONCLUSIONS: The elderly with diabetes differ in somatometry, but not in biochemical parameters compared to patients without diabetes mellitus 2.

KEYWORDS: Elderly; Diabetes; Body mass index.

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2050 la población geriátrica se habrá casi duplicado respecto al año 2015, pasando del 12 al 22% de la población general, con aumento aproximado a 2000 millones de personas mayores de 60 años. Asimismo, en 2014 se estimó que 347 millones de personas padecen diabetes en el mundo y se prevé que para 2030, esta enfermedad constituya la séptima causa mundial de muerte.[1]

En América Latina ha existido un incremento sostenido en la proporción y número absoluto de personas mayores de 60 años. El proceso de envejecimiento seguirá profundizándose de manera acelerada en los próximos años, sobre todo en el periodo 2010-2030, cuando la tasa de crecimiento de este segmento de edad será del 2.3%. Si bien está cifra disminuirá al 1.5% en 2030-2050, seguirá siendo la más elevada de la población en su conjunto.[2]

Debido al envejecimiento poblacional, la tendencia al sedentarismo y la reducción de las enfermedades infectocontagiosas, la frecuencia de diabetes va en aumento, tiene elevado índice de morbilidad y mortalidad en países industrializados y en vías de desarrollo, constituyendo una de las enfermedades de mayor prevalencia.[3]

La diabetes mellitus tipo 2, según la Asociación Americana de Diabetes, es una enfermedad crónica compleja que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en la sangre y que tiene un efecto biopsicosocial importante, por lo que el tratamiento correcto va más allá del control glucémico.[4]

La prevalencia de diabetes en México fue del 9.4% en 2016. Esto representa un incremento del 2.2% (no significativo) respecto de 2012, menor al observado en el periodo de 2006 a 2012, cuando el incremento fue del 31.4%. De 2012 a 2016, el mayor incremento en dicha prevalencia se observó en el grupo de 60 años y más, lo que sugiere que el diagnóstico sigue haciéndose de forma tardía o que los pacientes están envejeciendo.[5]

Esto provoca un efecto negativo que deriva en mayor cantidad de visitas y estancias hospitalarias y en el caso de los adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 se manifiesta en dolor neuropático, complicaciones micro y macrovasculares, ansiedad, depresión y otras comorbilidades que afectan su calidad de vida.[6] Aunado a esto, según los resultados arrojados por el estudio PREDYCES, la diabetes se asocia con un riesgo 40% superior de desnutrición.[7] La diabetes se ha convertido en un problema de salud pública y tan solo una tercera parte de los pacientes tiene tratamiento adecuado; el resto

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4182

no recibe ningún tratamiento y, en el peor de los casos, aún no saben que padecen la enfermedad, de ahí la importancia de caracterizar a la población antropométrica y clínicamente para evaluar su riesgo de padecer diabetes.[8,9]

El objetivo general de este estudio fue determinar, comparar y asociar las características clínicas y metabólicas del adulto mayor con y sin diabetes mellitus tipo 2 en el estado de San Luis Potosí, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de tipo transversal, descriptivo, analítico, en el que se incluyeron hombres y mujeres de 60 años o más, se utilizó la base de datos 2012 obtenida a través de la encuesta Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) de los 2320 registros existentes en 260 localidades de los 58 municipios del estado de San Luis Potosí; para este estudio se utilizó una muestra de 609 pacientes, que contaban con todos los parámetros necesarios para este subanálisis, con nivel de confianza del 95% y margen de error del 3%.

El cuestionario está constituido por 11 secciones que en total suman 486 reactivos. Los criterios de inclusión fueron: registros que se encuentren completos, que tengan diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y que cumplan con las características clínicas y metabólicas a estudiar, que incluyeron sexo, edad, dirección, antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial (HTA) dividida en presión arterial sistólica y diastólica, peso, talla, pliegue tricipital, ancho de muñeca, circunferencia de pantorrilla, cintura, cadera, glucosa, colesterol y triglicéridos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 21 para realizar el análisis de los datos por medio de estadística descriptiva con medidas de tendencia central, así como un análisis inferencial con χ^2 y t de Student. El nivel de probabilidad de diferencia significativa se estableció en < 0.05.

Esta investigación se sometió a evaluación por el comité de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su revisión y aprobación con número de registro: F-2019-2402-022.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 609 adultos mayores; 330 (54.1%) hombres, 94 (28.4%) con diabetes mellitus tipo 2 y 236 (71.5%) sin diabetes. La edad promedio de los hombres con diabetes mellitus tipo 2 fue de 71.3 años y de los sanos fue de 72.4 años. La presión arterial sistólica fue de 131.15 mmHg en los hombres con diabetes mellitus 2 en comparación con los hombres sanos que fue de 127.87 mmHg. El valor de la media de presión arterial diastólica en los hombres con diabetes mellitus tipo 2 fue de 79.45 mmHg, mientras que en los que no tenían diabetes mellitus 2 fue de 78.32 mmHg.

Otra de las variables analizadas fue el pliegue tricipital, en los hombres con diabetes mellitus 2 la media fue de 18.10 mm en comparación con los hombres sin diabetes mellitus 2 que fue de 19.58 mm. En cuanto al índice de masa corporal (IMC), los hombres con diabetes mellitus 2 tuvieron una media de 23.4, lo que se considera normopeso, a diferencia de los hombres sin diabetes mellitus 2, cuyo IMC fue de 26.10, considerado sobrepeso. La media de circunferencia de pantorrilla fue de 30.12 cm en los hombres con diabetes mellitus 2 y en los que no tenían diabetes mellitus 2 fue de 32.25 cm. La media de circunferencia del brazo fue de 25.97 cm en los hombres con diabetes mellitus 2, mientras que en los que no padecían esta enfermedad fue de 28.10 cm. Al realizar la medición de cintura el valor de la media fue de

86.21 cm en los hombres con diabetes mellitus 2 y en los hombres sin diabetes mellitus 2 fue de 96.67 cm. El índice cintura-cadera (ICC) tuvo media en los pacientes con diabetes mellitus 2 de 0.910, mientras que en los participantes sin la enfermedad fue de 0.948.

En cuanto a las variables metabólicas, la media de glucosa en los pacientes con diabetes mellitus 2 fue de 140.3 mg/dL en comparación con los que no tenían la enfermedad, que fue de 136.48 mg/dL. La media del colesterol en los hombres con diabetes mellitus 2 fue de 185.0 mg/dL, cifras muy similares a la de los pacientes sin diabetes mellitus 2. Los triglicéridos de los pacientes con diabetes mellitus 2 se encontraron con media de 197.5 mg/dL, mientras que en los hombres sin la enfermedad fue de 203.5 mg/dL. **Cuadro 1**

El estudio incluyó 279 mujeres (45.8%), 52 (18.6%) con diabetes mellitus 2 y 227 (81.3%) sin diabetes. La edad promedio de las pacientes con diabetes mellitus 2 fue de 69.58 años respecto a la edad de las pacientes sin la enfermedad, cuya media fue de 72.48 años. Al examinar los valores de la presión arterial sistólica en mujeres con diabetes mellitus 2 se encontró que la media fue de 139.92 mmHg, mientras que en las mujeres sin diabetes mellitus 2 fue de 128.50 mmHg. La presión. arterial diastólica en pacientes con diabetes fue de 83.52 mmHg y en pacientes sin esta enfermedad fue de 78.43 mmHg.

En la medición del pliegue tricipital la media fue de 24.58 mm en las pacientes con diabetes mellitus 2 y en las pacientes sin la enfermedad fue de 24.80 mm. La media del índice de masa corporal (IMC) de las pacientes con diabetes mellitus 2 fue de 24.58; es decir, tenían normopeso, al igual que las pacientes sin diabetes mellitus 2, con 24.80. La circunferencia de la pantorrilla en las mujeres con diabetes mellitus 2 fue de 31.50 cm respecto a las mujeres sin esta enfermedad, con

Cuadro 1. Características clínicas y metabólicas de los pacientes del sexo masculino con y sin diabetes mellitus tipo 2 de la encuesta SABE

	Hombres con diabetes mellitus tipo 2 (n = 94)		Hombres sin diabetes mellitus tipo 2 (n = 236)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Edad	71.34	8.291	72.45	9.796
Presión arterial sistólica	131.15	21.266	127.87	15.003
Presión arterial diastólica	79.45	12.231	78.32	11.098
Pliegue tricipital (mm)	18.10	6.130	19.58	6.748
IMC	23.408	3.6715	26.101	4.5048
Circunferencia de pantorrilla	30.12	3.461	32.25	3.500
Circunferencia del brazo	25.973	4.3009	28.108	4.2187
Circunferencia muscular del brazo	20.291	4.3320	21.961	4.2242
Cintura	86.21	8.471	96.67	12.625
Cadera	94.93	8.571	102.20	12.287
Índice cintura/cadera	.910	.0638	.948	.0789
Glucosa	140.33	77.164	136.48	58.401
Colesterol	185.06	40.740	183.93	43.063
Triglicéridos	197.59	78.979	203.58	87.814

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4182

media de 32.86 cm. Sobre la circunferencia del brazo, la media fue de 19.68 cm en las que padecían diabetes mellitus 2, mientras que en las participantes sanas fue de 21.39 cm. La media de cintura en mujeres con diabetes mellitus 2 fue de 88.46 cm y en las que no tenían la enfermedad fue de 98.44 cm. El índice cintura-cadera (ICC) fue de 0.918 en mujeres con diabetes y de 0.953 en las participantes sanas.

La media del valor de la glucosa en mujeres con diabetes mellitus 2 fue de 134.27 mg/dL, y de las pacientes sin diabetes mellitus 2 fue de 130.46 mg/dL. El valor de la media del colesterol en las mujeres enfermas fue de 187.10 mg/dL respecto a 193.98 mg/dL en las mujeres sanas. La concentración media de triglicéridos fue de 204 mg/dL en pacientes con diabetes mellitus 2 y sanas. **Cuadro 2**

En el análisis estadístico de comparación de las medias con la prueba t de Student para muestras independientes entre los grupos de adultos mayores con y sin diabetes se apreció que algunas variables mostraron diferencia estadísticamente significativa, entre ellas el peso, el IMC, la presión arterial sistólica, la circunferencia de pantorrilla, la circunferencia muscular del brazo, la medición de cintura, las medidas de la cadera y el ICC. **Cuadro 3**

De la misma manera, se realizó el análisis estadístico con la prueba χ^2 entre el grupo con diabetes mellitus 2 y los que no tenían diabetes. De las variables analizadas, solo se mostró asociación entre tener diabetes y una presión diastólica mayor de 85 mmHg ($p = 0.03$).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que existe una asociación significativa entre la existencia de diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial, nuestros resultados coinciden con el estudio de González

Cuadro 2. Características clínicas y metabólicas de las pacientes del sexo femenino con y sin diabetes mellitus tipo 2 de la encuesta SABE

	Mujeres con diabetes mellitus tipo 2 (n = 52)		Mujeres sin diabetes mellitus tipo 2 (n = 227)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Edad	69.58	7.188	72.48	8.921
Presión arterial sistólica	139.92	24.039	128.59	13.978
Presión arterial diastólica	83.52	16.529	78.43	11.551
Pliegue tricipital (mm)	24.58	10.057	24.80	8.763
IMC	24.743	5.2690	26.814	3.9876
Circunferencia de pantorrilla	31.50	3.765	32.86	3.513
Circunferencia del brazo	27.400	4.4268	29.187	3.8939
Circunferencia muscular del brazo	19.683	4.2523	21.399	4.1758
Cintura	88.46	11.725	98.44	8.020
Cadera	96.60	10.894	103.60	9.390
Índice cintura/cadera	.918	.0798	.953	.0666
Glucosa	134.27	68.567	130.46	52.888
Colesterol	187.10	54.199	183.98	44.119
Triglicéridos	204.75	78.112	204.82	92.034

Cuadro 3. Resultados de la prueba t de student del grupo de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 y el grupo de adultos mayores sin diabetes mellitus tipo 2 (continúa en la siguiente columna)

	Media	Desviación estándar	p
Edad (años)			
Con diabetes mellitus 2	70.71	7.936	0.27
Sin diabetes mellitus	72.46	9.367	
Peso (kg)			
Con diabetes mellitus 2	56.372	11.977	0.000
Sin diabetes mellitus	64.405	11.703	
Talla (cm)			
Con diabetes mellitus	153.54	9.106	0.005
Sin diabetes mellitus	156.04	9.543	
Presión arterial sistólica (mmHg)			
Con diabetes mellitus	134.27	22.607	0.003
Sin diabetes mellitus	128.22	14.498	
Presión arterial diastólica (mmHg)			
Con diabetes mellitus	80.90	13.995	0.049
Sin diabetes mellitus	78.38	11.310	
Pliegue tricipital (mm)			
Con diabetes mellitus	20.40	8.329	0.027
Sin diabetes mellitus	22.14	8.220	
IMC			
Con diabetes mellitus	23.884	4.3384	0.000
Sin diabetes mellitus	26.451	4.2694	
Circunferencia de la pantorrilla (cm)			
Con diabetes mellitus	30.61	3.621	0.000
Sin diabetes mellitus	32.55	3.516	
Circunferencia muscular del brazo			
Con diabetes mellitus	20.075	4.2990	0.000
Sin diabetes mellitus	21.686	4.2054	
Cintura (cm)			
Con diabetes mellitus	87.01	9.775	0.000
Sin diabetes mellitus	97.54	10.645	
Cadera (cm)			
Con diabetes mellitus	95.52	9.461	0.000
Sin diabetes mellitus	102.89	10.973	

Cuadro 3. Resultados de la prueba t de student del grupo de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 y el grupo de adultos mayores sin diabetes mellitus tipo 2 (continuación)

	Media	Desviación estándar	p
Índice cintura/cadera			
Con diabetes mellitus	0.913	0.0698	0.000
Sin diabetes mellitus	0.950	0.731	
Glucosa (mg/dL)			
Con diabetes mellitus	138.17	74.034	0.421
Sin diabetes mellitus	133.53	55.787	
Colesterol (mg/dL)			
Con diabetes mellitus	185.79	45.812	0.662
Sin diabetes mellitus	183.95	43.536	
Triglicéridos (mg/dL)			
Con diabetes mellitus	200.14	78.477	0.625
Sin diabetes mellitus	204.19	89.812	

y colaboradores, realizado en Colombia, en el que también utilizaron la encuesta SABE, posiblemente esto se deba a los factores de riesgo cardiovascular que comparten, los estilos de vida y las características sociodemográficas. Predominó la asociación estadísticamente significativa entre adultos mayores con diabetes mellitus 2 y descontrol diastólico probablemente porque los tratamientos van dirigidos principalmente a la hipertensión sistólica aislada.[10]

La asociación de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial en el anciano con diabetes mellitus 2 está demostrada por la existencia de hiperinsulinemia, estudios recientes indican cómo influye la glucosa en el control de la presión arterial; se ha demostrado que ésta se eleva en presencia de disfunción endotelial y que los valores de glucosa en rango superior al normal se asocian con incremento de mortalidad.[11] La coexistencia de hipertensión y diabetes aumenta de forma sinérgica el riesgo de complicaciones macro y microvasculares, en especial de polineuropatía.[12]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4182

En nuestro estudio el valor de la media del pliegue cutáneo tricipital fue de 21.72 mm, por lo que podemos inferir que no hay ausencia en el depósito de grasa, lo anterior difiere de lo reportado por Pimienta-Suri y su grupo, en el que los resultados se identificaron con alta proporción de reserva de grasa depletada.[13]

En cuanto al IMC, los pacientes con diabetes tienen significativamente menor IMC en comparación con los sujetos sanos, esto coincide con el estudio de Basanta y colaboradores, realizado en España, en pacientes con diabetes de alrededor de 70 años de edad, esto puede deberse a que la resistencia a insulina en este grupo de edad es más importante y se asocia con mayor sarcopenia.[14]

De igual forma, la medición de la circunferencia de pantorrilla y el índice cintura-cadera son significativamente menores en pacientes con diabetes mellitus 2, explicados por la depleción de masa muscular e inactividad física. Esto predispone a menor riesgo de síndrome metabólico, comparado con sujetos que no padecen la enfermedad; sin embargo, aumenta el riesgo de desnutrición, esto es importante para la progresión de la propia diabetes y las complicaciones asociadas.[15]

Muñoz-Cobos y su grupo[16] encontraron en pacientes mayores de 65 años que el valor de la media de la circunferencia muscular del brazo fue de 19.4 cm, similar a nuestros resultados, donde el valor fue de 21.2 cm, ambos están por debajo del percentil 25 con déficit severo de masa muscular. Los percentiles de la circunferencia muscular del brazo no deben designarse rigurosamente en la clínica, sino más bien interpretarse en forma conjunta con otros estudios de evaluación nutricional.[17]

En términos de parámetros bioquímicos, la diferencia de glucosa no fue significativa entre los ancianos con diabetes mellitus 2 y los que no tienen esta enfermedad, debido a que las concentraciones glucémicas tienden a aumentar con la edad por alteraciones en el metabolismo de la glucosa;[18] la patogénesis es multifactorial debido a la interacción de factores asociados con el envejecimiento, como incremento relativo en la adiposidad visceral, administración de diversos medicamentos, enfermedades coexistentes, así como defectos en la secreción y sensibilidad a la insulina.[19]

En el estudio de López-Pérez y colaboradores en el que participaron adultos mayores de 60 años se concluyó que el 30.1% de los pacientes tenían cifras de colesterol normal y un 59.6% registró cifras normales de triglicéridos, a diferencia de nuestro estudio en el que el colesterol se mostró en intervalos normales con ligera elevación en el grupo de diabetes mellitus 2, con mayor predominio en mujeres, mientras que las cifras de triglicéridos se encontraron ligeramente elevadas.[20]

CONCLUSIONES

Los ancianos con diabetes difieren en somatometría, pero no en parámetros bioquímicos comparados con pacientes sin diabetes mellitus 2. El incremento de la afectación en los pacientes con diabetes mellitus 2 se relaciona con diversos factores, como el peso, hábitos dietéticos, sedentarismo, así como la fisiopatología de la enfermedad. Por lo que la intervención nutricional temprana podría evitar desnutrición y disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad en el adulto mayor, estableciendo oportunamente acciones de prevención.[21]

Las asociaciones encontradas podrían resultar de utilidad para la prevención primaria y el diagnóstico de forma temprana en el adulto mayor, con lo que se evitan o retardan las complicaciones de ésta; es necesario un manejo multidisciplinario

del anciano con diabetes, así como en los que no padecen la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Vilchez-Cornejo J, Soriano-Moreno A, Saldaña-Cabanillas D, Acevedo-Villar T, Bendezú-Saravia P, Ocampo Portocarrero B, et al. An association between the depressive disorder and cognitive deterioration in elderly subjects in three Peruvian cities. Acta Méd Peru 2017; 34 (4): 266-72.
2. Naranjo Y, Concepción J. Importancia del autocuidado en el adulto mayor con diabetes mellitus. Revista Finlay 2016; 6 (3): 215-220.
3. Hernández Y, Valdés M, Rowley J. Caracterización clínica-epidemiológica de la diabetes mellitus en el adulto mayor. Geroinfo 2015; 10 (1): 1-12.
4. Cruz A, Guzmán CG, Arriaga RM, Colorado M, Morales F, Baeza GC. Calidad de vida en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 en un centro de salud en Villahermosa, Tabasco, México. Aten Fam 2019; 26 (1): 23-27.
5. Pastor M, Vera O, Pérez M, Navarro A. Evaluación del riesgo de diabetes en derechohabientes de una clínica de salud mediante evaluación antropométrica y clínica. Revista de técnicas de la enfermería 2017; 1 (2): 21-31.
6. Rojas R, Basto A, Aguilar C, Zarate E, Villalpando S, Barrientos T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud Pública Méx 2018; 60 (3): 224-232. https://doi.org/10.21149/8566.
7. Gómez C, Pérez L, Sanz A, Burgos R, Matía P, García J, et al. Análisis del perfil de los pacientes ancianos diabéticos y hospitalizados que participaron en el estudio VIDA. Nutrición hospitalaria 2016; 33 (1): 31-36.
8. Cruz A, Guzmán C, Arriaga R, Colorado M, Morales F, Baeza G. Calidad de vida en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 en un centro de salud en Villahermosa, Tabasco, México. Aten Fam 2019; 26 (1): 23-27.
9. Llorente Y, Soca P, Rivas D, Borrego Y. Factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. Revista Cubana Endocrinología 2016; 27 (2): 123-133.
10. Morros E, Germán M, Reyes C, Chavarro D, Cano C. Anciano con diabetes y factores asociados estudio SABE, Bogotá, Colombia. Acta Médica Colombiana 2017; 42 (4): 230-236.
11. Carmona Y, Moreno L, Méndez L, Escalona C, Ortega J. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes ancianos diabéticos con discapacidad funcional. Rev Méd Electrón 2018; 40 (4): 1032-1044.
12. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. Diabetes Res Clin Pract 2014; 10 (3): 538-540. doi: 10.1016/j.diabres.2014.03.005.
13. Pimienta A, Massip N, Carvajal W. Evaluación del estado nutricional en centenarios diabéticos y no diabéticos de La Habana (Cuba). Nutr Clín Diet Hosp 2014; 34 (1):16-24. DOI: 10.12873/341pimienta.
14. Basanta M, Ferri J, Civera M, Martínez S, Ascaso J, Real J. Diferencias en las características clínico-biológicas y prevalencia de complicaciones crónicas en relación con el envejecimiento de pacientes con diabetes tipo 2. Endocrinol Nutr 2016; 63 (2): 79-86. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.10.005.
15. Sazlina S, Mastura I, Ahmad Z, Cheong A, Bujang A, Jamaiyah H, et al. Control of glycemia and other cardiovascular disease risk factors in older adults with type 2 diabetes mellitus: Data from the Adult Diabetes Control and Management. Geriatr Gerontol Int 2014; 14 (2): 130-137. doi: 10.1111/ggi.12070.
16. Muñoz-Cobos F, Ortíz-Fernández MD, Vega-Gutiérrez P. Valoración nutricional en ancianos frágiles en atención primaria. Atención Primaria 2005; 35 (9): 460465.
17. Lerman-Garber I, Rosales-Calderón M. [Changes in glucose tolerance in elderly]. Rev Invest Clin 2010; 62 (4): 312-317.
18. Halter J, Musi N, McFarland F, Crandall J, Goldberg A, Harkless L. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: Current status and future directions. Diabetes 2014; 63 (8): 2578-2589. doi: 10.2337/db14-0020.
19. Santes M, Mar A, Martínez N, Meléndez S. Estado nutricional y control metabólico en pacientes con diabetes. Revista Médica de la Universidad Veracruzana 2016; 16 (1): 7-17.
20. López J, Villar A. Dislipidemia en personas mayores de 60 años. Rev Cubana Med Gen Integr 2005; 21 (3): 3-4.
21. González J, Valdés R, Álvarez A, Toirac K, Casanova M. Factores de riesgo alimentarios y nutricionales en adultos mayores con diabetes mellitus. Revista universidad Médica Pinareña 2018; 14 (3): 210-218.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4182

COMENTER®

MIRTAZAPINA 15 - 30 mg
Tabletas

- Indicado en el tratamiento del **trastorno depresivo mayor grave**[1]
- Incrementa la actividad **noradrenérgica y serotoninérgica** a nivel central[1]

Dosis:

Dosis inicial	15 mg/día como dosis única
Dosis máxima	45 mg/día

Presentaciones:

Referencia:
1. Información para prescribir COMENTER®
Para notificar una sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos escriba a farmacovigilancia@asofarma.com.mx
Reg. Núm. 153M2005, SSA IV

POR ASOFARMA
Portafolio neurociencias

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 665-673.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4220

Efecto del apego al tratamiento farmacológico en la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca

Impact of adherence to pharmacological treatment on quality of life in patients with heart failure.

Jairo Alberto Rojano-Rada,[1] Sirayma Suárez-Marcano[2]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el efecto del apego al tratamiento farmacológico en la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio unicéntrico, descriptivo, longitudinal, efectuado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de insuficiencia cardiaca según los criterios de Framingham, que asistían a la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital Central del IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño de junio de 2018 a septiembre de 2019.

RESULTADOS: Se evaluaron 120 pacientes, de los que el 55.8% eran mujeres. El 30% de los pacientes con hipertensión arterial estaban en grado I y el 60% tenía tratamiento subóptimo contra la insuficiencia cardiaca. Al 100% se determinaron las concentraciones de NT-proBNP, con positividad en el 77.5%; se encontraron valores elevados en 93 pacientes. Con respecto a la FEVI, un 41.6% de los pacientes tenían < 40%, un 36.8% estaba en > 50% y otro grupo con 21.6% se ubicó entre 40 y 49%, es de resaltar que un 6.6% mostró una FEVI recuperada. La correlación entre NT-proBNP y la FEVI no fue estadísticamente significativa (p = 0.290); sin embargo, los pacientes con mayor valor de NT-proBNP y menor FEVI tenían peor pronóstico.

CONCLUSIONES: Los pacientes más apegados al tratamiento tendrán mejor calidad de vida, lo que implica menor riesgo de hospitalizaciones y pronóstico adecuado de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardiaca; calidad de vida; NT-proBNP.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the impact of adherence to pharmacological treatment on quality of life in patients with heart failure.

MATERIALS AND METHODS: Single-center, descriptive, longitudinal study carried out in patients older than 18 years with a diagnosis of heart failure according to the Framingham criteria, who attended the outpatient clinic of the Internal Medicine service of the Central Hospital of the IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño, June 2018 as of September 2019.

RESULTS: One hundred and twenty patients were evaluated, being 55.8% female; 30% of the patients with high blood pressure were in grade I and 60% had suboptimal treatment for hear failure. NT-proBNP levels were performed at 100%, with positivity in 77.5%, and high values were found in 93 patients. Regarding LVEF, 41.6% of patients had < 40%, 36.8% were > 50% and another group with 21.6% was between 40-49%, it is noteworthy that a 6.6% had recovered LVEF. The correlation between NT-proBNP and LVEF was not statistically significant (p = 0.290); however, patients with a higher value of NT-proBNP and a lower LVEF were associated with a worse prognosis.

[1] Internista. Reumatólogo. Magister Scientiarum de Epidemiología. Adjunto al Servicio de Medicina Interna II. Director.
[2] Internista. Adjunto investigador. Posgrado de Medicina Interna, miembro del grupo de emergencia.
Centro Biomédico de Investigación del postgrado de Medicina Interna (CEBIMI), Universidad Central de Venezuela, Hospital Central del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.

Recibido: 29 de abril 2020

Aceptado: 4 de agosto 2020

Correspondencia
Jairo Alberto Rojano Rada
cebimehmpc@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rojano-Rada JA, Suárez-Marcano S. Efecto del apego al tratamiento farmacológico en la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 665-673.

CONCLUSIONS: It is evident that the patients more adherent to the treatment will have a better quality of life, which would have a lower risk of hospitalizations and an adequate prognosis of the disease.

KEYWORDS: Heart failure; Quality of life; NT-proBNP.

ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico relacionado con afectación en la calidad de vida de los pacientes, sumado a un gasto sanitario importante y a mortalidad temprana.[1,2] La Organización Mundial de la Salud (OMS)[3] conceptúa que la calidad de vida se define como "una forma de percepción de la posición de vida del individuo en el contexto cultural, el sistema de valores en el que vive y en relación con las tareas, expectativas y estándares eficaces en su entorno". Los indicadores de calidad de vida son: capacidad de adaptación, capacidad para desempeñar roles vitales, bienestar mental y funcionamiento social normal.

La operacionalización del concepto calidad de vida ha llevado a la formulación y construcción de instrumentos o encuestas que valoran la satisfacción de personas, como la escala de calidad de Kansas City (KCCQ). El Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City es un instrumento que consta de 8 preguntas para un total de 24 puntos, autoaplicado que cuantifica la función física, síntomas (frecuencia, gravedad y cambio reciente), función social, la autoeficacia y el conocimiento, y la calidad de vida. Se ha demostrado que el KCCQ[4] es una medida válida y confiable del estado de salud en los pacientes con insuficiencia cardiaca y ofrece una excelente capacidad de pronóstico.

Los procesos de análisis de apego a la medicación están relacionados durante la etapa de la anamnesis directa con el paciente, puede resultar complejo objetivar las tasas de incumplimiento durante el escenario de la consulta, sobre todo cuando son pacientes polimedicados, como puede ser el caso de los que padecen insuficiencia cardiaca, lo que requiere evaluarse porque se ha evidenciado que el apego incremental a la medicación se asocia con reducciones en las visitas al servicio de urgencias, ingresos hospitalarios, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad por todas las causas.[5]

Las intervenciones para mejorar el apego a la medicación entre los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen efectos significativos en la reducción de los reingresos y en la mortalidad. El apego a la medicación debe abordarse en las visitas de seguimiento periódicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca y las intervenciones para mejorar el apego deben ser una parte clave de los programas de autocuidado de la insuficiencia cardiaca.[6] Para la valoración del apego a la medicación se han creado múltiples escalas, entre las que encontramos la prueba de apego al tratamiento (prueba de Morisky-Green), que se ha usado en la valoración del cumplimiento terapéutico en diferentes enfermedades.[7,8]

En Venezuela la insuficiencia cardiaca representa un reto de salud pública, como se demuestra en

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4220

los datos del anuario del periodo 2011-2015, donde de 100,000 egresos hospitalarios y 30,548 muertes por enfermedades cardiovasculares la insuficiencia cardiaca representó 5741 casos; de igual manera, la mortalidad intrahospitaria por insuficiencia cardiaca aguda fue del 4%, a los 30 días del 10% y se calcula que al año y 5 años es del 20 y 40%, respectivamente. La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) en fase descompensada representa un 75% de los ingresos y un 25% corresponde a la insuficiencia cardiaca *de novo*. De estos pacientes del 30 al 40% tienen enfermedad o insuficiencia renal.[9]

El objetivo de este estudio es analizar la calidad de vida y el apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca que ingresan al servicio de medicina interna del Hospital Central del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) Dr. Miguel Pérez Carreño (HMPC), en Caracas, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico, descriptivo, longitudinal, efectuado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de insuficiencia cardiaca según los criterios de Framingham, que asistían a la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital Central del IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño en el periodo de junio de 2018 a septiembre de 2019, los cuales tenían que saber leer y escribir el castellano y tener un nivel de instrucción mínimo de sexto grado de educación básica. Se excluyeron los pacientes con enfermedad mental grave, daño orgánico cerebral, drogadicción, alcoholismo, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y discapacitados severos.

Se confeccionó un modelo de registro dividido en cuatro segmentos, el primero correspondiente a los datos de identificación, antecedentes personales, el segundo constituido por los criterios de Framingham, tratamiento que recibieron e información ecocardiográfica, el tercer segmento constaba del cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City y el cuarto segmento constaba de la escala de costo, que nos ofreció datos sobre el apego al tratamiento y evolución de la enfermedad, y la prueba de cumplimiento autocomunicada (Morisky-Green). Se realizó seguimiento telefónico y por consulta a los pacientes después del ajuste de tratamiento cada 6 semanas (día 0/3 meses/6 meses y 8 meses) y se aplicó nuevamente la prueba de calidad de vida de paciente, posterior al ajuste de tratamiento y cambios de estilo de vida y alimentación. Se efectuaron dos controles (día 0 y a los 8 meses) de ecocardiografía que fueron realizados por un mismo observador del servicio de Cardiología del hospital. El ecocardiógrafo usado fue un aparato Toshiba Sonolayer SSH-140A mediante sondas de 3.5 MHz. El procesamiento del NT-proBNP se realizó en un mismo laboratorio. Con la información obtenida, se procedió a la elaboración de la base de datos en Microsoft Excel 2010, ordenados de tal manera que permitió su procesamiento, análisis y posterior elaboración de tablas y gráficos para la presentación y discusión de resultados.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes. La relación de la calidad de vida y tratamiento farmacológico con el nivel de apego se evaluó con la prueba χ^2 de Pearson; al igual que la concentración de NT-proBNP y fracción de eyección. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el programa SPSS 24.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado que contó con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital Central del IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño en cumplimiento de lo establecido por la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca

De un total de 149 pacientes atendidos, se incluyeron 120 pacientes atendidos de manera consecutiva en el servicio de Medicina interna, donde el sexo femenino representó un 56.6%. El 83.3% eran de nacionalidad venezolana. En relación con la condición laboral, un 57.5% estaba desempleado, sobre el área de procedencia hubo predominio del urbano con 83.3%. El grupo de 46 a 55 representó 25.8%, en segundo lugar se ubicó el grupo de 56 a 65 con un 20%. El 70.8% provenía del área de consulta. La tres comorbilidades más representativas fueron hipertensión arterial (71.7%), diabetes mellitus (45%) y cardiopatía isquémica (20.8%). De los pacientes con hipertensión arterial, un 30% se encontraba en grado I. Un 12% (n = 14) de los pacientes falleció. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Características basales de los pacientes con insuficiencia cardiaca (n = 120) (continúa en la siguiente columna)

Variables	Núm.	Porcentaje
Sexo		
Femenino	68	56.6
Masculino	52	43.3
Nacionalidad		
Venezolano	100	83.3
Extranjero	20	16.7
Condición laboral		
Desempleado	69	57.5
Empleado	51	42.5
Procedencia		
Urbano	100	83.3
Rural	20	16.7
Edad (años)		
25-35	8	6.6
36-45	20	16.6
46-55	31	25.8
56-65	24	20
66-75	22	18.3
Más de 76	15	12.5
Estado		
Consulta	85	70.8
Hospitalizado	35	29.2
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	86	71.7
Diabetes mellitus	54	45
Cardiopatía isquémica	25	20.8
Valvulopatía	24	20
Hipertiroidismo	11	9.2
Otro	11	9.2
Enfermedad renal	10	8.3
Hipotiroidismo	9	7.5
Clasificación de la hipertensión arterial		
Óptima	20	15.8
Normal	65	54.2
Grado I	35	30
Desenlace		
Supervivencia	106	88
Mortalidad	14	12

Criterios diagnósticos, tiempo de evolución y terapia en los pacientes con insuficiencia cardiaca

En cuanto a las variables relacionadas con los criterios diagnósticos de Framingham, entre los criterios mayores, el que tuvo mayor frecuencia fue la cardiomegalia con un 59.2%, seguida de disnea paroxística nocturna (52.5%) y estertores (45%). Con respecto a los criterios menores, el más representativo fue el edema de miembros inferiores en un 63.3%, en segundo lugar la tos nocturna (47.5%), seguida por la disnea de

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4220

esfuerzo (40%). En lo correspondiente al tiempo del diagnóstico de la insuficiencia cardiaca crónica, el mayor grupo estuvo representado por el intervalo de 6-10 años (30%), y el menor fue el de 16-20 años (13.3%). Con respecto al cumplimiento del tratamiento se encontró que en la mayoría era subóptimo con 60%, la administración más frecuente estuvo dada por los diuréticos de ASA (83.3%), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS; 50%) y en tercer lugar los bloqueadores beta con (45.8%). **Cuadro 2**

Evaluación de la relación entre la fracción de eyección, péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), calidad de vida, nivel de apego y costos de enfermedad

En relación con la fracción de eyección, el grupo de pacientes con FEVI reducida (< 40%) representó el 41.6% (n = 50). Igualmente se evidenció que un 6.6% (n = 5) de los pacientes mostró recuperación de la fracción de eyección (**Figura 1**). Con respecto a las concentraciones de NT-proBNP, se obtuvo que el 77.5% (n = 93) tenía positivos para diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica, el intervalo representativo fue el ubicado en la fracción de NT-proBNP ≥ 400 (45%). No hubo relación del NT-proBNP con la fracción de eyección y no fue estadísticamente significativa con $\chi^2 = 7.343$ y $p = 0.290$; sin embargo, se evidenció que los pacientes con mayor valor de NT-proBNP y menor fracción de eyección tenían peor pronóstico. Se demostró que las variables de calidad de vida, fracción de eyección y NT-proBNP no se relacionaron entre sí y fueron independientes, sin ser estadísticamente significativas ($p = 0.847$). Con respecto a la relación de la calidad de vida valorada por la prueba de Kansas y apego al tratamiento valorado por la prueba de Morisky-Green, se demostró que el mismo fue estadísticamente significativo desde el inicio de la evaluación desde el día 0 hasta los 12 meses, evidenciándose que

Cuadro 2. Distribución de criterios diagnósticos, tiempo de evolución y terapéutica

Variables	Núm.	Porcentaje
Criterios mayores		
Cardiomegalia	70	58.3
Disnea paroxística nocturna	63	52.5
Estertores	54	45
Distensión venosa yugular	45	37.5
Reflujo hepatoyugular positivo	37	30.8
Ritmo de galope por tercer ruido	25	20.8
Edema agudo de pulmón	19	15.8
Aumento de presión venosa	18	15
Criterios menores		
Edema de miembros	76	63.3
Tos nocturna	57	47.5
Disnea de esfuerzo	48	40
Capacidad vital disminuida 1/3	45	37.5
Taquicardia 120 lpm	45	37.5
Derrame pleural	32	26.6
Hepatomegalia	25	20.8
Años de diagnóstico con insuficiencia cardiaca		
Menos de 5	22	18.5
6-10	36	30
11-15	29	24.2
16-20	16	13.3
Más de 20	16	13.3
Dosis de fármaco		
Óptima	48	40
Subóptima	72	60
Tratamiento		
Diuréticos de ASA	100	83.3
IECAS	60	50
Betabloqueantes	55	45.8
ARA II	33	27.5
Espironolactona	16	13.3
Digoxina	18	15
ASA	24	20

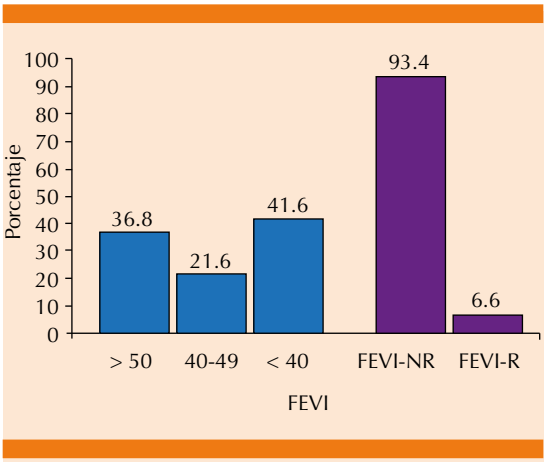


Figura 1. Distribución de los intervalos y recuperación de la fracción de eyección.
FE-NR: fracción de eyección no recuperada; FE-R: fracción de eyección recuperada.

a mayor apego al tratamiento la calidad de vida es mejor, con $\chi^2 = 49.587$ y $p = 0.00$ en el día 0, a los 3 meses $\chi^2 = 63.136$ y $p = 0.00$ a los 6 meses, $\chi^2 = 120.312$ y $p = 0.00$, a los 12 meses $\chi^2 = 201.576$ y $p = 0.00$. **Cuadro 3**

La relación entre la calidad de vida y los gastos y costos de enfermedad fue estadísticamente significativa con $\chi^2 = 6.371$ y $p = 0.04$, lo que indica que a mayor gasto por enfermedad, mejor calidad de vida.

DISCUSIÓN

Este estudio consistió en un seguimiento a los días 0, 3, 6 y 8 meses, con lo que se evidenció la necesidad de evaluar de manera sistemática el apego al tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, debido al efecto en la calidad de vida de los mismos. Las características basales representativas en esta muestra están dadas por mayor proporción de casos del sexo femenino, desempleados, de ubicación urbana, con límites de edad de 46 a 65 años y múltiples comorbilidades; las principales son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y valvulopatía. Lo que se aproxima con otros hallazgos, como los del estudio de Farré y su grupo;[10] sin embargo diferimos en el predominio por edad, donde el grupo más proporcional fue el mayor de 75 años, que puede relacionarse con la expectativa de vida mayor en España en comparación con Venezuela. La mortalidad representó un 12% al culminar el estudio, similar a los hallazgos del estudio de Valdivia y colaboradores,[11] en el que fue del 16%, cabe destacar que este estudio se realizó en pacientes hospitalizados y el nuestro incluyó pacientes evaluados en la consulta (70.8%) y hospitalizados (29.2%), aunque podemos observar que esta mortalidad fue muy superior en comparación con el estudio ICARO[12] en el que solo representó un 4.5%.

Con respecto al diagnóstico, se aplicaron los criterios de Framingham (CCF), destacaron la existencia de cardiomegalia, disnea paroxística nocturna (criterios mayores), edema de miembros inferiores y tos nocturna (criterios menores); estos aspectos clínicos se trataron en un estudio sobre la validez[13] de los CCF, donde se observó que la negatividad de los mismos excluye el diagnóstico de insuficiencia cardiaca sistólica con bastante seguridad (categoría A). Asimismo, 35 pacientes con hipertensión arterial estaban en grado I y 72 pacientes tenían tratamiento subóptimo de la insuficiencia cardiaca al inicio del estudio, además, se evidenció baja administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueadores y espironolactona, lo que motivó un ajuste de la terapéutica en los diferentes controles establecidos hasta cumplir con las metas terapéuticas, estos hallazgos guardan similitud con los generados por Muñoz y su grupo.[14]

La sumatoria de la FEVI intermedia y la disminuida representó la mayoría de los pacientes; después del seguimiento durante 8 meses cinco

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4220

Cuadro 3. Relación de fracción de eyección, BNP, calidad de vida y apego al tratamiento.

	Fracción de eyección*							
	> 50%		40-49%		< 40%			
NT-proBNP	**Núm.**	**%**	**Núm.**	**%**	**Núm.**	**%**		
0-100	13	30.2	5	19.2	9	18		
101-200	6	14	4	15.4	4	8		
201-400	11	25.6	4	15.4	9	18		
Más de 400	13	30.2	13	50.0	28	56		
	Calidad de vida**							
	0 días		3 meses		6 meses		8 meses	
Apego al tratamiento	**Núm.**	**%**	**Núm.**	**%**	**Núm.**	**%**	**Núm.**	**%**
Alto	38	31. 7	40	33.3	50	41.7	56	46.7
Moderado	32	26.7	35	29.9	50	41.7	48	40.0
Bajo	50	41.7	45	37.5	20	16.7	16	13.3

* $\chi^2 = 7.343$ (p = 0.290).
** Para el día 0 $\chi^2 = 49.587$ y p = 0.00.
Para los 3 meses $\chi^2 = 63.136$ y p = 0.00.
Para los 6 meses, $\chi^2 = 120.312$ y p = 0.00.
Para los 8 meses $\chi^2 = 201.576$ y p = 0.00.

casos mostraron FEVI recuperable, lo que demuestra la importancia de un control estricto y el establecimiento de la terapéutica basada en metas en los pacientes con insuficiencia cardiaca, esto también debe implicar mayor adiestramiento del personal médico implicado. Este concepto de FEVI recuperada se ha propuesto como un tipo de insuficiencia cardiaca, como lo evidencia el estudio español[15] donde los pacientes del grupo con FEVI recuperada se caracterizaban por ser más jóvenes, con predominio de mujeres, de origen no isquémico, no diabéticos, con más fibrilación auricular y menor duración de la insuficiencia cardiaca.

La determinación de las concentraciones de NT-proBNP[16] es una herramienta de pronóstico simple, puede dividir a los pacientes en un grupo de muy bajo riesgo (concentración de NT-proNT-PROBNP ≤ 125 ng/L, con mortalidad por todas las causas a 2 años de aproximadamente el 3%), un grupo de riesgo intermedio (concentración de NT-proBNP 126-1000 ng/L, la ocurrencia del punto final es de aproximadamente el 10%) y un grupo de alto riesgo (concentración de NT-proBNP > 1000 ng/L, con un riesgo que aumenta del 15 al 61.5%). En cuanto a los pacientes incluidos en nuestro estudio, en un 77.5% el NT-proBNP mostró valores positivos para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca; 54 pacientes tenía un BNP > 400, lo que podría estar asociado con la mortalidad que se obtuvo.

Mediante la aplicación del cuestionario de Kansas (KCCQ) y la prueba de Morisky-Green, se analizó el efecto del apego al tratamiento en la calidad de vida, pudo demostrarse una correlación positiva desde el inicio de la evaluación hasta la culminación del estudio, evidenciando que a mayor apego al tratamiento, mejor calidad de vida, lo que beneficiaría a los pacientes, pudiendo disminuir la frecuencia de complicaciones, hospitalizaciones y mejor pronóstico a largo plazo. Este hallazgo coincide con las

conclusiones del estudio de Hood y su grupo,[5] en el que el apego incremental a la medicación se asoció con reducciones en las visitas al servicio de urgencias, ingresos hospitalarios, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad por todas las causas.

Las limitantes en el estudio están dadas por el relativo bajo número de pacientes incluidos, producto de que una serie de pacientes no acudieron a consulta por falta de transporte o acompañantes y otros pertenecían a áreas rurales, la no realización del NT-proBNP por la incapacidad de costear la misma y haberse realizado en un centro de cuarto nivel podría generar un sesgo de referencia.

Recomendaciones

El grupo con fracción de eyección recuperada representa un espectro de la enfermedad que debe analizarse con mayor precisión, que permita establecer perfiles de pacientes a intervenir de manera individualizada.

Estructurar un programa educativo que brinde información pertinente para el paciente con insuficiencia cardiaca, permitiendo la mejor comprensión de la enfermedad, los objetivos del tratamiento y la necesidad de apegarse al mismo.

REFERENCIAS

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013; 6: 606-619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. World Health. Organization. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1995; 41: 1403-1409. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-k.
4. Joseph S, Novak E, Arnold S, Jones P, Khattak H, Platts A, et al. Comparable performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail 2013; 6 (6): 1139-46. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000359.
5. Hood S, Giazzon A, Seamon G, Lane K, Wang J, Eckert G. Association between medication adherence and the outcomes of heart failure. Pharmacotherapy 2018; 38 (5): 539-545. doi: 10.1002/phar.2107.
6. Ruppar T, Cooper P, Mehr D, Delgado J, Dunbar-Jacob J. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Am Heart Assoc 2016; 5 (6). e002606. doi: 10.1161/JAHA.115.002606.
7. Val-Jiménez A, Amorós-Ballestero G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. Aten Primaria1992; 10: 767-70.
8. Davis NJ, Billet HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. Ann Pharmacother 2005; 39: 632-6. doi: 10.1345/aph.1E464.
9. Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2011. Anuario De Mortalidad. Caracas.
10. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. PLoS One 2017; 12 (2): e0172745. doi: 10.1371/journal.pone.0172745.
11. Valdivia-Marchal M, Zambrana-Luque JL, Girela-López E, Font-Ugalde P, et al. Factores predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2020; 43: 57-67. https://dx.doi.org/10.23938/assn.0753.
12. Castro P, Vukasovic J, Garcés E, Sepúlveda L, Ferrada M, Alvarado S. Insuficiencia cardíaca en hospitales chilenos: resultados del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. Rev Méd Chile 2004; 132 (6): 655-662. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004000600001.
13. Jimeno A, Gil V, Merino J, García M, Jordán A, Guerrero L. Validez de los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca sistólica. Rev Clin Esp 2006; 206 (10): 495-8. DOI: 10.1016/S0014-2565(06)72875-2.
14. Muñoz O, Sierra E, Zapata A, Isaza M, Muñoz M, Sánchez J, Caracterización sociodemográfica y clínica de una población con falla cardíaca aguda: cohorte MED-ICA. Rev Colomb Cardiol 2018; 25 (3): 200-208. DOI: 10.1016/j.rccar.2017.12.021.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4220

15. Díez C, Lupón J, Ferrer M, Domingo M, Zamora E, Santesmases J. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección recuperada: ¿un nuevo tipo de IC a tenor del perfil clínico? Rev Esp Cardiol 2016; 69 Supl 1: 286.

16. Spinar J, Spinarova L, Malek F, Ludka O, Krejci J, Ostadal P. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction – A report from FAR NHL prospective registry. PLoS One 2019; 14 (3): e0214363. doi: 10.1371/journal.pone.0214363.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

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

Kastandi
está indicado en:

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

Revisar IPP:

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

Exea®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 674-685.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4247

Epidemiología de la neumonía intrahospitalaria en un hospital privado

Epidemiology of hospital-acquired pneumonia in a private hospital.

Ricardo Cabrera-Jardines,[1] Graciela Astrid Acatitla-Acevedo,[2] Estefano Rojas-Castañeda,[2] Martha Moreno-Hernández,[1] María Guadalupe Navarrete-Cisneros,[1] Alfredo Ponce de León-Garduño,[1] José Sifuentes-Osornio,[1] Federico Leopoldo Rodríguez-Weber[3]

Resumen

ANTECEDENTES: Las infecciones nosocomiales implican un problema de salud pública debido al incremento en morbilidad, mortalidad, prolongación de días de estancia hospitalaria, costos por atención médica y días de incapacidad laboral asociados con este padecimiento.

OBJETIVO: Investigar y detallar los principales indicadores epidemiológicos, así como los factores de riesgo asociados, mortalidad, microbiología y patrones de resistencia antibiótica en pacientes con neumonía intrahospitalaria en nuestro hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio epidemiológico, descriptivo, retrospectivo y observacional basado en la revisión de registros de casos de neumonía nosocomial, provenientes de la Oficina de Control de Infecciones, del 1 de enero de 2016 al 28 de febrero de 2019 en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México. La muestra quedó conformada por pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada con ventilador.

RESULTADOS: Se recopilaron 72 casos de neumonías clasificadas como neumonías intrahospitalarias o neumonías asociadas con la ventilación. Se obtuvo una tasa de incidencia global acumulada de neumonías nosocomiales de 42.1 casos por cada 1000 días paciente y una densidad de incidencia global de 1.8 casos por cada 1000 egresos hospitalarias. De los agentes cultivados, *P. aureginosa* y *S. maltophilia* fueron los más prevalentes. De las cepas cultivadas de *P. aureginosa* se observó resistencia a ceftriaxona, imipenem, meropenem, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacino y a piperacilina con tazobactam.

CONCLUSIONES: Es importante reconocer los factores de riesgo más asociados con la aparición de neumonía intrahospitalaria buscando prevenir nuevos casos.

PALABRAS CLAVE: Neumonía intrahospitalaria; infección nosocomial; resistencia antibiótica; resistencia a múltiples fármacos.

Abstract

BACKGROUND: Hospital-acquired infections represent a constant public health problem due to their relationship with increment in mortality, health-care costs, labor disability and length of stay hospital.

OBJECTIVE: To determine the most relevant epidemiological indicators, risk factors, mortality, microbiology and antibiotic-resistance patterns in patients with hospital-acquired pneumonia at Hospital Angeles Pedregal, Mexico City, between January 1, 2016 and February 28, 2019.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, epidemiology study, using data from Nosocomial-Infections-Control Office from January 1st, 2016 to February 28th, 2019 at Hospital Angeles Pedregal, Mexico City. Patients were included by using IDSA definitions of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia and Mexican National Norm for Nosocomial Infections.

[1] Comité de Prevención y Control de Infecciones, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
[2] Médico en Servicio Social en el Control de Infecciones.
[3] Internista. Profesor adjunto al Curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 7 de mayo 2020

Aceptado: 1 de junio 2020

Correspondencia
Federico Leopoldo Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como: Cabrera-Jardines R, Acatitla-Acevedo GA, Rojas-Castañeda E, Moreno-Hernández M, Navarrete-Cisneros MG, Ponce de León-Garduño A, Sifuentes-Osornio J, Rodríguez-Weber FL. Epidemiología de la neumonía intrahospitalaria en un hospital privado. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 674-685.

RESULTS: Seventy-two cases of both hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia were obtained. Rate of global incidence was 1.8 cases per 1000 patients and a cumulative incidence of 42.1 cases per 1000 patients. The most common pathogens were gram-negative rods. *P. aeruginosa* and *S. maltophilia* were the most prevalent. In the case of *P. aeruginosa* it was obtained resistance to ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, imipenem and meropenem.

CONCLUSIONS: It is important to recognize the risk factors most associated with the appearance of hospital-acquired pneumonia, seeking to prevent new cases.

KEYWORDS: Hospital-acquired pneumonia; Hospital-acquired infection; Antibiotic resistance; Multi-drug-resistance.

ANTECEDENTES

Uno de los grandes retos con los que se enfrenta el ejercicio de la medicina hospitalaria es evitar complicaciones como las infecciones adquiridas en el hospital, no solo porque representan alrededor del 40% de las complicaciones asociadas en pacientes hospitalizados,[1] sino también debido a la considerable morbilidad, mortalidad, prolongación de días de estancia hospitalaria, costos y días de incapacidad asociados con este padecimiento.[2]

Es tan importante este tema que es tomado en cuenta como indicador de la calidad de la atención hospitalaria. En México se reporta prevalencia de infecciones nosocomiales de entre el 2 y el 16% y en las unidades de cuidados intensivos es, incluso, del 27%.[3]

Las infecciones intrahospitalarias son el resultado de una compleja interacción entre factores intrínsecos del paciente, como edad, enfermedades crónicas, estado inmunológico, así como factores externos, como cirugías, administración de antibióticos, medidas de higiene en el paciente hospitalizado y control de medios invasivos, como la ventilación mecánica, catéteres o sondas.[4,5]

En la mayor parte de las neumonías intrahospitalarias se ha asociado una causa bacteriana, con predominio de bacterias gramnegativas así como agentes grampositivos.[2-5] Sin embargo, algunos estudios han demostrado que agentes virales, como el virus de la influenza y el coronavirus, son prevalentes en pacientes con neumonía intrahospitalaria no ventilados.[6]

Los factores de riesgo de neumonía en estos pacientes pueden estar relacionados con el propio huésped, como enfermedades crónicas, o con la administración de antibióticos que puede aumentar el riesgo de colonización de la orofaringe, y factores que aumenten el riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas.[4,5,7] En pacientes sin vía aérea artificial los principales factores de riesgo implicados en la aparición de este evento intrahospitalario son la alteración del nivel de consciencia, de la deglución, del reflejo tusígeno o de la motilidad gastrointestinal, todos ellos favoreciendo las microaspiraciones.[7,8] En pacientes con ventilación mecánica la existencia del tubo endotraqueal tampoco evita que se produzcan microaspiraciones que llegan a la tráquea y a los bronquios colonizando las vías respiratorias.[4,8] En la patogenia de la neumonía asociada con la ventilación (NAV) también se atribuye un papel a la formación de biopelículas

en la superficie interna del tubo endotraqueal que contiene una gran cantidad de patógenos. Por último, la aparición de neumonía dependerá de la virulencia del agente implicado, tamaño del inóculo y la alteración del sistema inmunitario del huésped.[6,8] Por lo anterior es decisivo contar con un tratamiento antibiótico adecuado, ponderando los beneficios de la terapia antibiótica empírica y el uso de técnicas auxiliares que permitan identificar la causa de la neumonía.[9]

El objetivo de este estudio fue investigar y detallar los principales indicadores epidemiológicos, así como los factores de riesgo asociados, mortalidad, microbiología y resistencias antibióticas en pacientes con neumonía intrahospitalaria en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 28 de febrero de 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio epidemiológico descriptivo, observacional, basado en el registro de vigilancia de esta cohorte prospectiva para detección de casos de neumonía nosocomial efectuado por la Coordinación de Prevención y Control de Infecciones Nosocomiales del 1 de enero de 2016 al 28 de febrero de 2019 en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, institución médica privada que cuenta con 222 camas.

La muestra quedó conformada por pacientes tipo consecutivos detectados como casos de neumonías, para determinar estas infecciones asociadas con la atención de la salud (IAAS) se utilizaron los criterios de la RHOVE/NOM-045-SSA2-2005/NOM-045-SSA2-2012 para la vigilancia epidemiológica, en específico las que describen la neumonía definida clínicamente, con aislamiento microbiológico, asociada con procedimiento, ventilador o ambos.[10] Los casos se validaron con la participación de médicos tratantes, personal médico y la Coordinación de Control de Infecciones que incluye a dos infectólogos.

Operativamente, la coordinación de control de infecciones abre una hoja de registro a cada paciente intubado para vigilancia y captación de datos durante toda la terapia durante el mes corriente, si éste termina, abre otra hoja de datos para continuar la captación. Esta hoja contiene datos esenciales del paciente, como sexo, edad, diagnóstico, factores de riesgo del paciente-procedimientos y se pone una marca de verificación cada día que permanece bajo estos riesgos. Es importante dejar en claro que el cumplimiento de las recomendaciones de prevención es una observación primordial. En 2006 la Coordinación modificó sus medidas de prevención que básicamente coinciden con cinco de las medidas básicas mencionadas en el *Bundle* español, la higiene de boca con clorhexidina se implementó mediante cepillo con aspiración continua y se implementó una política para el manejo de circuitos, humidificadores, tubos endotraqueales o ambos, aunque estos últimos con aspiración subglótica se implementaron 7 años después en pacientes en quienes se esperaba intubación por más de 48 horas. Mientras que los datos de pacientes con neumonías no asociadas con procedimiento/ventilación mecánica son captados en retrospectiva una vez detectado el caso.

Las infecciones intrahospitalarias son la multiplicación de un organismo patógeno dentro del cuerpo, que puede o no producir síntomas y que fue adquirido durante la hospitalización de un paciente.[7] La neumonía intrahospitalaria es la infección de las vías respiratorias inferiores que no está presente ni en periodo de incubación, al ingreso del paciente y que se manifiesta 48 a 72 horas o más después del ingreso hospitalario. También puede manifestarse en las primeras horas después del egreso hospitalario.[7] La neumonía asociada con ventilador es la que ocurre 48 horas o más después de la intubación endotraqueal.[7]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4247

Las muestras se procesaron de acuerdo con los procedimientos establecidos en el laboratorio de Microbiología del Hospital donde actualmente se utiliza un equipo Microscan bajo las recomendaciones internacionales.

Para el plan de análisis de este reporte que incluyó sujetos consecutivos, no intervencional, en vigilancia activa abierta, cuyo diagnóstico se estableció de acuerdo con los criterios oficiales para evitar sesgos en el diagnóstico, se colectaron variables demográficas, factores de riesgo e información del evento de neumonía. El estadístico se realizó con EPI-INFO v 7.2.3.1, usando χ^2 para las variables dicotómicas y t de Student para diferencia de medias. Para todas las pruebas se tomará a 0.05 como valor significativo de p.

Se mantuvo la confidencialidad del paciente, datos e información generada y no fue utilizado por los investigadores para ningún otro fin diferente a la conducción del estudio. Éste se califica con un riesgo menor al mínimo pues no significa riesgo adicional a los sujetos incluidos. Todo el procedimiento fue aprobado antes por el comité de Ética e investigación del hospital.

RESULTADOS

Se recopilaron 72 casos de neumonías clasificadas como neumonías intrahospitalarias o neumonías asociadas con la ventilación, de las que se obtuvieron 37 casos con cultivos positivos y 35 casos con cultivos negativos o clasificados como pacientes no cultivados.

De un total de 39,885 egresos hospitalarios en el periodo de estudio (38 meses), se obtuvo una densidad de incidencia global de 1.8 casos por cada 1000 egresos hospitalarios y una densidad de incidencia para neumonías asociadas con ventilación mecánica de 4.5 casos por cada 1000 días de ventilación mecánica. El grupo de edad más afectado en mujeres fue el de 70 a 80 años con 11 casos que representaron el 35.4% de los casos de neumonía hospitalaria mientras que en hombres el grupo de edad más afectado fue el de 60 a 70 años con un 26%. **Figura 1**

Se reportaron 13 defunciones de los 72 casos recopilados, 8 hombres y 5 mujeres. El grupo de edad con mayor mortalidad fue el de 60 a 70 años con un 38.5% del total, seguido del grupo de edad de 50 a 60 años con un 23% del total de muertes. **Figura 2**

En cuanto a la epidemiología de la muestra, se reportaron 31 pacientes del sexo femenino y 41 pacientes del masculino. La media de edad de los hombres fue de 64 años, mientras que en las mujeres fue de 65 años. Las principales comorbilidades de la población estudiada fueron: enfermedades neoplásicas (n = 19), hipertensión arterial sistémica (n = 16), diabetes mellitus (n = 9), enfermedades cardiovasculares (n = 9) y enfermedades pulmonares (n = 5) aunque no se encontraron diferencias significativas entre quienes se obtuvo o no aislamiento microbiológico, solo una tendencia del sexo masculino, la administración de antibiótico previo-temprano y, por supuesto, los días de ventilación. La estancia hospitalaria promedio fue de 61 días. Del total de la muestra, 33 pacientes fueron intubados con media de 10.3 días ventilador por paciente. **Cuadro 1**

De los 13 casos reportados, cinco fueron reportados sin aislamiento, de los cultivos positivos 8 desarrollaron agentes como *S. maltophilla*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *C. glabrata*. A pesar de tener diagnóstico de neumonía hospitalaria o neumonía asociada con el ventilador, solo una defunción pudo atribuirse directamente al cuadro de neumonía infecciosa, mientas que 7/13 tuvieron como causa de muerte choque séptico por otro foco infeccioso y otras 5 tuvieron causas variadas: choque cardiogénico (n = 1), infarto agudo de miocardio (n = 2), insuficien-

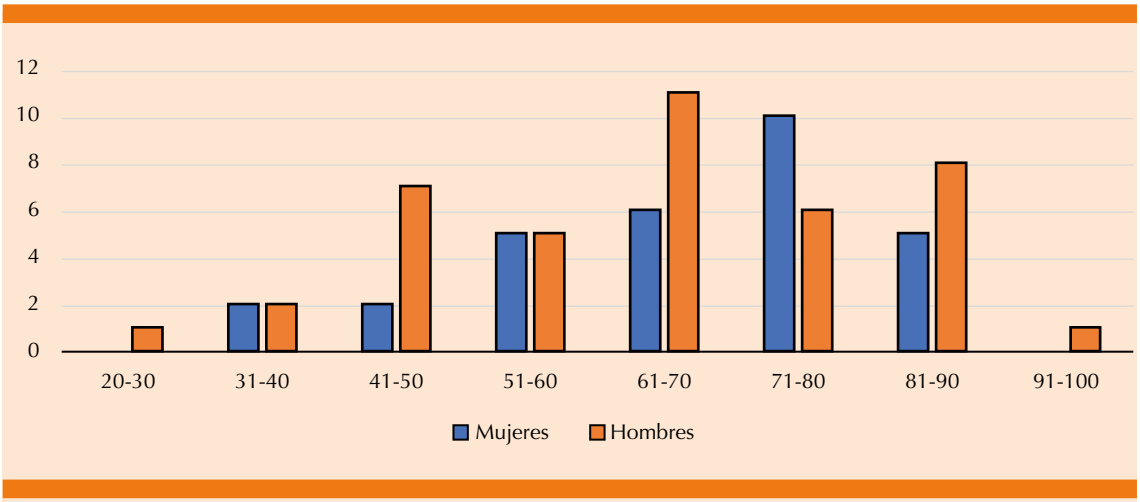


Figura 1. Comparativa de casos por sexo y grupo de edad.

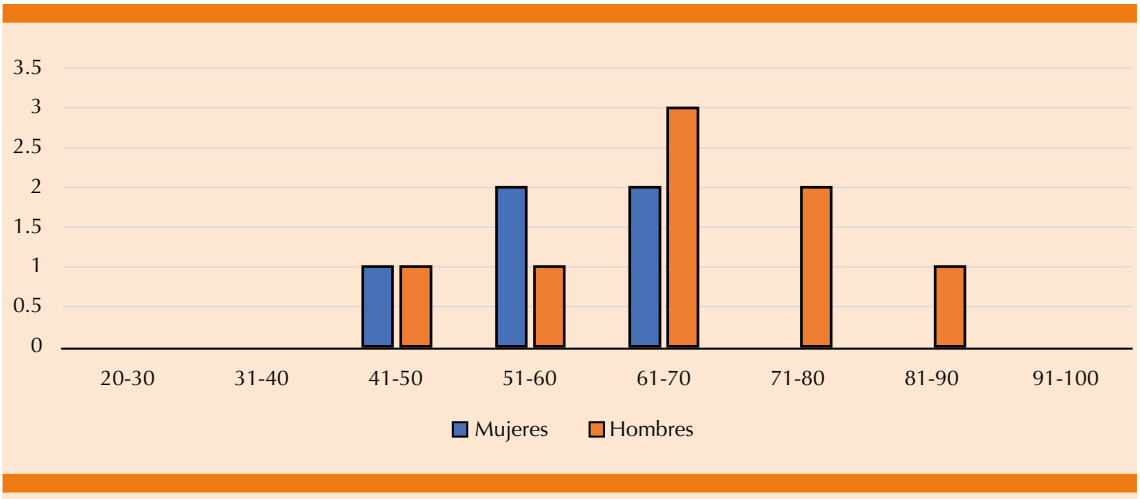


Figura 2. Comparativa de mortalidad por sexo y grupo de edad.

cia respiratoria (n = 1) y encefalopatía hipóxica (n = 1). El principal factor de riesgo asociado con mortalidad fue la existencia de algún tipo de neoplasia, que estuvo presente en 8 de los 13 casos, **Figura 3**

Se obtuvieron 51 cultivos positivos, según el caso, con muestras de expectoración, secreción bronquial, lavado bronquial en 2 pacientes y vía hemocultivo en 7. Se obtuvieron microorganismos gramnegativos (n = 35), grampositivos (n = 7) y agentes micóticos (n = 9). **Cuadro 2**

Del total fueron más frecuentes los gramnegativos, se aisló con mayor frecuencia *P. aureginosa* con 25.4% por mucho la más común en UTI,

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4247

Cuadro 1. Principales factores de riesgo encontrados en pacientes con neumonía en el Hospital Ángeles Pedregal (2016-1019)

		Neumonía clínica sin aislamiento microbiológico				Neumonía con aislamiento microbiológico				Estadístico	
		Núm. 35	%	IC95%i	IC95%s	Núm. 37	%	IC95%i	IC95%s	χ^2	p
Sexo	Fem	19	54.29	36.65	71.17	12	32.43	18.01	49.79	**3.50**	**0.0612**
	Masc	16	45.71	28.83	63.35	25	67.57	50.21	81.99		
Diabetes mellitus	Sí	5	14.29	4.81	30.26	4	10.81	3.03	25.42	0.19	0.6558
Esteroide	Sí	0	-	-	-	3	8.11	1.70	21.91	0.13	0.2400
Enfermedad renal crónica	Sí	1	2.86	0.07	14.92	1	2.70	0.07	14.16	0.73	1.0000
Hipertensión arterial sistémica	Sí	8	22.86	10.42	40.14	8	21.62	9.83	38.21	0.01	0.8997
Neoplasia	Sí	8	22.86	10.42	40.14	10	27.03	13.79	44.12	0.16	0.6829
Neurológico	Sí	2	5.72	0.90	18.75	2	5.40	0.88	18.03	0.07	1.0000
Obesidad	Sí	0	-	-	-	1	2.70	0.07	14.16	0.51	1.0000
Quimioterapia	Sí	0	-	-	-	1	2.70	0.07	14.16	0.51	1.0000
Reumatológico	Sí	0	-	-	-	1	2.70	0.07	14.16	0.51	1.0000
Ventilación invasiva	Sí	4	11.43	3.20	26.74	12	32.43	18.01	49.79	**4.59**	**0.0321**
Mortalidad	Sí	5	14.28	6.20	22.58	8	21.62	9.83	38.21	0.65	0.4186
Germen	Gramnegativo	NA	-	-	-	35	68.63	54.11	80.89	-	-
	Grampositivo	NA	-	-	-	7	13.73	05.70	26.26	-	-
	Patógeno micótico	NA	-	-	-	9	17.65	8.40	30.87	-	-
			Media	**DE**	**P50**		**Media**	**DE**	**P50**	**t/UMW**	**P**
Edad			65.11	14.79	-		64.89	15.83	-	0.06	0.9511
ABX1			7.93	3.6	-		10.34	3.76	-	**2.57**	**0.0126**
Días/ventilación			1.60	4.55	0.00		8.00	8.37	8.00	**23.64**	0.0000

ABX1: días del primer esquema antibiótico; Días/ventilación: días de apoyo con ventilación invasiva; NA: no aplica; DE: desviación estándar; P50: mediana; t/UMW: t de Student o U de Mann-Whitney según aplique; IC95%s: límite superior del intervalo de confianza al 95%; IC95%i: límite inferior del intervalo de confianza al 95%.

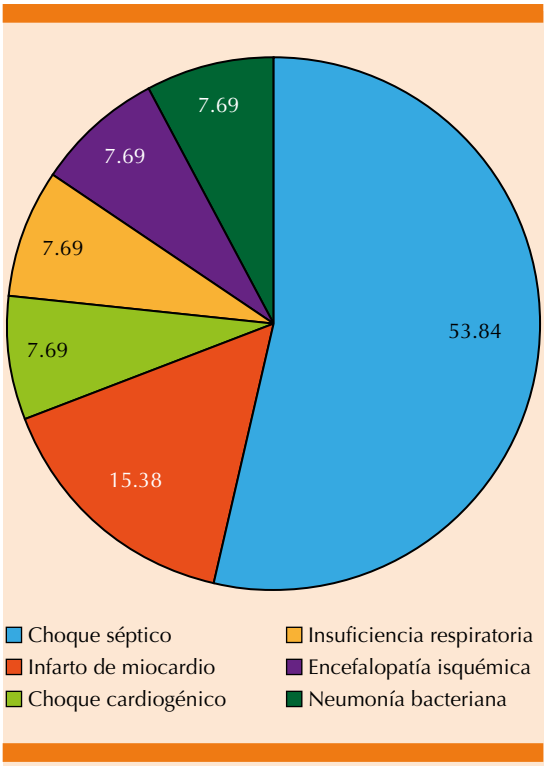


Figura 3. Causas de muerte en pacientes con neumonía hospitalaria.

seguida de *S. maltophilia* 13.7% muy usual en hospitalización, *K. pneumoniae* (11.7%) y *E. coli* (7.8%). El resto (9.8%) correspondió a agentes como *R. planticola*, *C. sakazakii*, *S. paucimobilis* y *Enterobacter* sp. Los grampositivos más frecuentes fueron *E. faecalis* (5.8%), seguido de *S.haemolyticus* (3.9%), mientras que *S. aureus* y *S. epidermidis* se observaron en 1.9% cada uno. Los microorganismos fúngicos más prevalentes fueron *C. albicans* y *C. glabrata* con 5.8% y 3.9%, respectivamente. **Cuadro 2**

Con respecto a la frecuencia de resistencia a los antibióticos en UTI, para *P. aeruginosa* solo amikacina, piperacilina/tazobactam y cefepime tuvieron menos del 15%, mientras que gentamicina, FQ e imipenem/cilastatina tuvieron menos del 30%. *S. maltophilia* no mostró resistencia a sulfas, así como *K. pneumoniae* no tuvo resistencia a carbapenémicos. Para *E. coli* solo los carbapenémicos y levofloxacino tuvieron menos del 25%, en tanto no podemos considerar cefalosporinas sin inhibidores de beta-lactamasa por su alta resistencia.

Para los microorganismos clasificados como cocos grampositivos se encontró que el 100% de las cepas cultivadas fueron sensibles a vancomicina, linezolid, rifampicina, clindamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. *E. faecalis* no mostró resistencia para ampicilina, mientras que prácticamente el 100% de las cepas restantes fueron resistentes a penicilina. **Cuadros 3 y 4**

DISCUSIÓN

La neumonía intrahospitalaria es la infección más prevalente en el grupo de infecciones nosocomiales[6] y se asocia con aumento de la mortalidad hasta del 30%.[2] El impacto de la neumonía intrahospitalaria incluye aumento de la mortalidad, costos por cuidados médicos, estancia médica prologada e incapacidad laboral.[2,3,11,12,13]

El principal factor de riesgo asociado fue la edad, el grupo de 60 a 70 años fue el de mayor prevalencia y el de mayor mortalidad. Además, se encontró que en el grupo de las comorbilidades las neoplasias constituyeron un factor de riesgo importante estando presente en el 25% de los pacientes, seguidas de hipertensión arterial sistémica (22%), y diabetes mellitus (12%) [**Cuadro 1**]. Estos datos indican que la población estudiada contrasta con aquélla en instituciones públicas donde prevalecen enfermedades metabólicas y cardiovasculares, no así las enfermedades neoplásicas.[2,14]

Sin lugar a duda en la neumonía intrahospitalaria, los no fermentadores (*Pseudomonas*, *Stenotrophomona*, *Acinetobacter*) son los pa-

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4247

Cuadro 2. Principales microorganismos aislados en cultivos de pacientes con neumonía en el Hospital Ángeles Pedregal

	Genera		UTI				Hospitalaria			
Microorganismos cultivados (n = 51)	Núm.	%	Núm.	%	IC95%		Núm.	%	IC95%	
Gramnegativos	35									
P. aeruginosa	13	25.49	12	27.91	15.33	43.67	1	12.50	0.32	52.65
S. maltophilia	7	13.73	4	9.30	2.59	22.14	3	37.50	8.52	75.51
K. pneumoniae	6	11.76	5	11.63	3.89	25.08	1	12.50	0.32	52.65
E. coli	4	7.84	4	9.30	2.59	22.14	-	-	-	-
Otros	5	9.80	6	13.96	-	-	-	-	-	-
Grampositivos	7									
E. faecalis	3	5.88	1	2.33	0.06	12.29	2	25.00	3.129	65.0
S. haemolyticus	2	3.92	2	4.65	0.57	15.81	-	-	-	-
S. epidermidis	1	1.96	1	2.33	0.06	12.29	-	-	-	-
S. aureus	1	1.96	1	2.33	0.06	12.29	-	-	-	-
Micóticos	9									
C. albicans	3	5.88	3	6.98	1.46	19.06	-	-	-	-
C. glabrata	2	3.92	2	4.65	0.57	15.81	-	-	-	-
C. tropicalis	1	1.96	-	-	-	-	1	12.50	0.32	52.65
C. krusei	1	1.96	1	2.33	0.06	12.29	-	-	-	-
Candida sp	1	1.96	1	2.33	0.06	12.29	-	-	-	-
Aspergillus sp	1	1.96	1	2.33	0.06	12.29	-	-	-	-

Cuadro 3. Porcentajes de resistencia antibiótica en gramnegativos aislados de pacientes con neumonía en el Hospital Ángeles Pedregal

GN UTI	Aminoglucósidos		Cefalosporinas			Fluoroquinolonas		Carbapenémicos		Penicilinas	Sulfame-toxazol
	Amika	Genta	Cefe	Cefta	Ceftria	Cipro	Levo	Imi	Mero	P/T	T/S
P. aeruginosa	8	20	16	37	91	20	20	30	41	10	100
S. maltophilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
K. pneumoniae	-	25	20	20	25	25	28	0	0	33	40
E. coli	-	75	100	100	100	66	25	25	25	50	75
GN hospital											
P. aeruginosa	-	0	0	0	100	0	-	0	0	0	100
S. maltophilia	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	0
K. pneumoniae	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	100

GN UTI: patógenos gramnegativos identificados en muestras respiratorias en la unidad de terapia intensiva; GN hospital: patógenos gramnegativos identificados en muestras respiratorias en área hospitalaria no crítica; T/S: sulfametoxazol con trimetoprim; IMI: imipenem con cilastatina; P/T: piperacilina con tazobactam.

Cuadro 4. Porcentaje de resistencia antibiótica en grampositivos aislados de pacientes con neumonía en el Hospital Ángeles Pedregal

GP UTI	Beta-lactámicos		Glicopéptido/lipopéptido			Oxazolidonas		Penicilinas		
	Cefazo	Oxacilin	Dapto	Teico	Vanco	Line	Tedi	Ampi	Oxa	PeniG
E. faecalis	-	-	-	-	0	-	-	0	-	0
S. haemolyticus	-	50	-	-	0	0	-	-	50	-
S. epidermidis	-	100	-	-	0	0	-	-	100	100
S. aureus	100	-	-	-	0	0	-	0	-	100
GP hospital										
E. faecalis	-	-	-	-	0	0	-	0	-	50

tógenos más frecuentes en países en desarrollo, en nuestro reporte y Estados Unidos, aunque es de llamar la atención el 26% de *Enterobacter* reportado en el ISSSTE Puebla en 2016, dado que NHSN menciona 6.2-8.4% en 2019, INICC 24% en 2012 y La Raza 1.4% en 2005. Esto probablemente se deba a la manifestación del habitualmente reprimido gen para la cefalosporinasa AMP C y a los codificados en plásmido.[15] La segunda diferencia es la incidencia de *Acinetobacter*, implementar nuestro *bundle* la hizo inexistente en nuestro reporte, NHSN 3.2-5.9%, INICC 24 y el Hospital Juárez 47%. La tercera es nuestra baja incidencia de *S aureus* (2.3%), NHSN 28-20%, ISSSTE Puebla 18%, INICC 14.3% y Hospital Juárez 4.2%, mientras que La Raza encontró 20% de neumonía nosocomial. Finalmente, se observó alta frecuencia de *E. faecalis* en la neumonía no adquirida en UTI en nuestro hospital.[16-21] **Cuadro 5**

Asimismo, el constante incremento en las resistencias antibióticas bacterianas es otro tema de gran relevancia dificultando cada vez más la prescripción de terapias efectivas en pacientes con neumonía intrahospitalaria.[22,23]

La resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* está dentro el rango reportado en otros sitios para aminoglucósidos, carbapenémicos y cefalosporinas, en menor porcentaje para quinolonas y P/T. *K. pneumoniae* con menor resistencia a carbapenémicos. Mientras que las cefalosporinas no muestran actividad contra *E. coli*, solo levofloxacino y los carbapenémicos con resistencias en una cuarta parte de las cepas, lo que no se observa en áreas no críticas.[19,21] **Cuadro 6**

Si bien las penicilinas no son útiles en casos de neumonía en este hospital, la resistencia a vancomicina y linezolid son prácticamente inexistentes.

El uso de un sencillo índice para estratificar las condiciones funcionales de los pacientes además de

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4247

Cuadro 5. Porcentajes de los principales patógenos en pacientes con neumonías en el Hospital Ángeles Pedregal (HAP) y otros sistemas de salud

	UTI				Hospital		Nosocomial
	Hospital Ángeles Pedregal	Hospital Juárez CDMX[16]	INICC[17]	NHSN[18]	HAP	NHSN	La Raza CDMX[19]
Gramnegativos							
P. aeruginosa	27.9	16.7	32-26	12.9	12.5	21.8	29.7
S. maltophilia	9.3	NE	1-1	4.0	37.5	5.9	NE
K. pneumoniae (otra *Klebsiella*)	11.6 -	4.2 (2.1)	13-10 -	10.1 -	12.5 -	13.1 -	6.8
E. coli	9.3	NE	6-5	5.6	0	4.8	10.8
A. baumannii	0	47.9	24-25	3.2	0	5.9	4.1
Grampositivos							
E. faecalis	2.3	NE	1-1	NE	25.0	NE	NE
S. haemolyticus	4.6	NE	1-3	NE	0	NE	2.7
S. epidermidis	2.3	NE		NE	0	NE	
S. aureus	2.3	4.2	12-19	28.8	0	20.1	20.3

Cuadro 6. Porcentaje de patógenos no sensibles en pacientes con neumonías en el Hospital Ángeles Pedregal (HAP) y otros sistemas de salud

	UTI			Hospital	
	HAP	INICC	NHSN	HAP	NHSN
P. aeruginosa					
Aminoglucósidos	8-20[a]	24	13	0	22
Carbapenémicos	30-41[b]	39	26	0	42
Cefalosporinas	16-91[c]	40	25	0-100[c]	30
Fluoroquinolonas	20	34	26	0	53
Piperacilina con tazobactam	10	39	21	0	25
K. pneumoniae					
Carbapenémicos	0	37	5	0	23
Cefalosporinas	20-25	72	14	-	31
E. coli					
Carbapenémicos	25	7	1	-	-
Cefalosporinas	100	57	23	-	-
Fluoroquinolonas	66-25[d]	53	32	-	-
S. aureus					
MRSA	100	41	36	-	40

[a] Para amikacina y gentamicina, respectivamente.
[b] Para imipenem/cilastatina y meropenem en sucesivo.
[c] Para cefepime y ceftriaxona.
[d] Para ciprofloxacino y levofloxacino, respectivamente.

anticipar su riesgo de colonización y de infección, traducido a un pronóstico, se hace cada vez más imperioso para poder establecer una mejor comparación entre las diferentes frecuencias reportadas por sistemas de salud multiversos. Así, guiados por datos microbiológicos locales apoyados en recomendaciones internacionales de sensato abordaje, sin abuso en la prescripción y mejor aún adecuación antibiótica deberá traducirse en comparaciones apropiadas y mejores resultados.[24]

CONCLUSIONES

La neumonía intrahospitalaria representa una de las infecciones nosocomiales con mayor incidencia en nuestro país, con importantes consecuencias, como el aumento en las complicaciones, mortalidad, días de estancia hospitalaria y costos por atención médica.

Es importante reconocer los factores de riesgo más asociados con la aparición de neumonía intrahospitalaria buscando prevenir nuevos casos. En nuestro hospital se identificaron factores de riesgo importantes para la aparición y mortalidad por neumonía intrahospitalaria. Es importante promover medidas preventivas en pacientes en alto riesgo, como los de edad mayor a 60 años, enfermedades neoplásicas o crónicas degenerativas.

Estas acciones en beneficio del paciente deben incluir la prescripción racional de antibióticos de alto espectro, adecuadas medidas de higiene en el entorno del paciente y medios invasivos, como la ventilación mecánica invasiva, así como la identificación oportuna de un posible cuadro neumónico, mediante criterios clínicos, radiológicos o microbiológicos.

De igual manera, es decisivo identificar que un porcentaje importante de las neumonías intrahospitalarias son originadas por agentes virales o con cultivos negativos, lo que en muchos casos dificulta el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Por tal motivo, las técnicas de índole molecular, como el panel viral, pueden ser de gran utilidad al momento del abordaje por parte del clínico.

REFERENCIAS

1. Cardo D, Dennehy PH, Halverson P, Fishman N, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 31 (11): 1101-5. doi: 10.1086/656912.
2. Garita-Alonso RM, Zambrano-Tobón BG. Prevalencia y microbiología de la neumonía nosocomial en el servicio de medicina interna. Med Int Mex 2016; 32 (5): 542-550.
3. Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. México: Secretaría de Salud, 2014.
4. Cabrera RA, Laguna HG, Villa-Gómez OA, Méndez RR, Guzmán GR. Neumonía adquirida en hospitales. Un problema común que merece mayor atención. Med Int Mex 2009; 25 (1): 31-37.
5. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31 (10): 692-698. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.04.014
6. Shorr A, Zilderberg M, Micek S, Kollef M. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. Respir Med 2017; 122: 76-80. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.023.
7. Kalil, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63 (5): e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
8. Mandel L, Niederman M. Aspiration pneumonia. N Engl J Med 2019; 380: 651-63.
9. DGE (2016). Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. CD MX, México. SS. http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/28_Manual_RHoVE.pdf.
10. Metlay P, Waterer G, Long A, Anzueto A, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
12. Russell CD, Koch O, Laurenson IF, O'Shea DT, et al. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. J Hospital Infect 2016; 92: 273-279. doi: 10.1016/j.jhin.2015.11.013.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4247

13. Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of non-ventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. Am J Infect Control 2018; 46: 322-7. doi: 10.1016/j.ajic.2017.09.005.
14. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud. Secretaría de Salud, México, 2011.
15. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ. Antibacterial resistance leadership group, A primer on ampC β-lactamases: Necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. Clin Infect Dis 2019; 69 (8): 1446-1455.
16. Garita-Alonso RM, Zambrano-Tobón BG. Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx 2016; 32 (5): 542-550.
17. Sosa-Hernández O, Matías-Téllez B, Estrada-Hernández A, Cureño-Díaz MA, et al. Incidence and cost of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit of a tertiary referral hospital in Mexico. Am J Infect Control 2019; 47: e21-e25. doi: 10.1016/j.ajic.2019.02.031.
18. Rosenthal VD and INICC members. Effectiveness of a multidimensional approach for prevention of ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units from 14 developing countries of four continents. Critical Care Medicine 2012; 40 (12): 3121-3128. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182657916.
19. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 41 (1): 1-18. doi: 10.1017/ice.2019.296.
20. Ángeles-Garay U, Velázquez-Chávez Y, Anaya-Flores VE, Valencia-Martínez JC, et al. Infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad. Factores asociados a mortalidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005; 43 (5): 381-391.
21. Rosenthal VD, Bart-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. Am J Infect Control. 2019; 48 (4): 423-432. doi: 10.1016/j.ajic.2019.08.023.
22. Rincón-León H, Navarro-Fuentes K. Tendencias de resistencia antimicrobiana en patógenos aislados de infecciones nosocomiales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 54 (1): 32-41.
23. Lara Hernández B, Vásquez Fuentes P, Mix Vidal A, Aguilera Fuenzalida P, Saldías-Peñafiel P. Neumonías asociadas a los cuidados de salud y nuevas guías clínicas. Toma de decisiones desde urgencias. Revista Chilena de Medicina intensiva 2018; 33 (1): 41-47.
24. Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. Curr Opin Infect Dis 2019; 32 (6): 626-37. doi: 10.1097/QCO.0000000000000599.

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.

Sirza®

¡Nuevo!

Precisión en todas partes

Es una combinación para el tratamiento de la diabetes tipo2:

Metformina:
Hipoglucemiante

Biguanida, fármaco de **1° línea**: Manejo de la **diabetes tipo 2**

Resveratrol:
Antioxidante

Polifenol extraído de la cáscara de la uva

Sus efectos principales son:

- **Disminución** de la producción hepática de glucosa
- **Aumento** del uso de glucosa periférica por los músculos

Mediante la activación de SIRT1:

- **Evita la apoptosis** de células beta
- **Mejora la sensibilidad** a la insulina

Consulte la IPP

SIRZ-01A-21
NÚMERO DE ENTRADA: 2013002026035

Itra®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 686-693.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4255

Abordaje toxicológico del paciente con intento suicida

Toxicological approach of the patient with suicide attempt.

Leslie Moranchel-García

Resumen

OBJETIVO: Presentar un análisis descriptivo realizado en el Centro Toxicológico del Hospital Ángeles Lomas, México.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo de pacientes tratados en el Centro Toxicológico del Hospital Ángeles Lomas, México, de 2012 a 2019. Se identificaron los pacientes con intoxicación secundaria a un intento suicida. Se analizó una base de datos para validar que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos y se recolectó la información en una base de datos diseñada para este fin.

RESULTADOS: Se atendieron 229 pacientes con intento suicida, lo que representó el 20% del total de pacientes intoxicados atendidos en el periodo de estudio. Los xenobióticos implicados en cada ingesta se distribuyeron de la siguiente manera: antidepresivos cíclicos: 10, benzodiacepinas: 101, inhibidores de la recaptura de serotonina: 2, antipsicóticos: 16, paracetamol: 13, metales: 3, drogas de abuso: 51, fosfuros: 1, antibióticos/antivirales: 58, opioides: 9, plantas y preparados herbolarios: 6, otros (anticoagulantes, hipoglucemiantes, anticonvulsivos): 159, gas (butano): 1.

CONCLUSIONES: El abordaje del paciente suicida involucra a un equipo multidisciplinario, que deberá estar conformado por médicos toxicólogos, urgenciólogos, psiquiatras y psicoterapeutas, además de otros especialistas que son requeridos en función del xenobiótico implicado y la situación clínica del paciente (internistas, intensivistas, gastroenterólogos, neurólogos, cardiólogos y cirujanos).

PALABRAS CLAVE: Intento suicida; xenobióticos; antidepresivos; benzodiacepinas; inhibidores de la recaptura de serotonina; antipsicóticos.

Abstract

OBJECTIVE: To present a descriptive analysis carried out at the Toxicological Center of the Angeles Lomas Hospital, Mexico.

PATIENTS AND METHODS: A descriptive study of patients treated at the Toxicological Center of the Angeles Lomas Hospital, Mexico, from 2012 to 2019. Patients with intoxication secondary to a suicide attempt were identified. A database was analyzed to validate that they met the established inclusion criteria and the information was collected in a database designed for this purpose.

RESULTS: Two-hundred twenty-nine patients with suicide attempt were treated, which represented 20% of the total of intoxicated patients treated in the study period. The xenobiotics involved in each intake were distributed as follows: cyclic antidepressants: 10, benzodiazepines: 101, serotonin reuptake inhibitors: 2, antipsychotics: 16, paracetamol: 13, metals: 3, drugs of abuse: 51, phosphides: 1, antibiotics/antivirals: 58, opioids: 9, plants and herbal preparations: 6, others (anticoagulants, hypoglycemic agents, anticonvulsants): 159, gas (butane): 1.

CONCLUSIONS: The approach to the suicidal patient involves a multidisciplinary team, which must be made up of toxicologists, emergency physicians, psychiatrists and psychotherapists, as well as other specialists who are required depending on the xenobiotic involved and the patient's clinical situation (internists, intensivists, gastroenterologists, neurologists, cardiologists and surgeons).

KEYWORDS: Suicide attempt; Xenobiotics; Antidepressants; Benzodiazepines; Serotonin reuptake inhibitors; Antipsychotics.

Internista especialista en Toxicología clínica, Centro Toxicológico del Hospital Ángeles Lomas, Estado de México, México.

Recibido: 8 de mayo 2020

Aceptado: 13 de julio 2020

Correspondencia
Leslie Moranchel García
leslie_morgar@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Moranchel-García L. Abordaje toxicológico del paciente con intento suicida. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 686-693.

ANTECEDENTES

El intento suicida se define como el conjunto de acciones llevadas a cabo exclusivamente por el paciente, con la finalidad de terminar con su vida mediante diferentes mecanismos; entre los que destacan los traumáticos (caídas e inducción de heridas con objetos punzocortantes, armas o vehículos de motor) y los toxicológicos (sobredosis de medicamentos, ingesta de cáusticos, venenos e inhalación de gases). Aproximadamente uno de cada diez intentos de suicidio logra consumarse.[1]

Es una situación creciente en la sociedad actual, con incidencia máxima entre 15 y 34 años de edad, grupo en el que representa la segunda causa de muerte, solo después de los accidentes. En México la tendencia es a la alza, ocupa el lugar 14 entre las principales causas de muerte en la población general, más de la mitad de esas muertes ocurren en menores de 35 años; es especialmente grave en las mujeres jóvenes.[2]

Según un comunicado de prensa del INEGI de 2019, las estadísticas de mortalidad reportan que, del total de fallecimientos, 6494 fueron por lesiones autoinfligidas, lo que constituye el 0.9% del total de muertes. Con ello, la tasa de suicidios es de 5.2 fallecimientos por cada 100 mil habitantes. Desde 2010 hasta 2013 se observó una tendencia ascendente en el comportamiento de este indicador, pero desde 2014 se ha mantenido estable. Algunos autores señalan que el suicidio no solo tiene sus causas personales, sino que obedece también a factores socioculturales que influyen en la conducta de las personas. Por entidad federativa, se observa que Chihuahua tiene la tasa más alta con 10.7 suicidios por cada 100 mil habitantes; le siguen Aguascalientes y Sonora con 10.1 y 9.1, respectivamente. Por otro lado, las entidades con la tasa más baja de suicidio son Guerrero (1.9), Veracruz (2.6) y Oaxaca (3.1).[3]

Cuando se clasifican los intentos según la letalidad del método, se usan escalas de tres, cinco o siete niveles. En una escala de tres niveles, habrá intentos de alta letalidad (por ejemplo, lanzarse de una altura; suspensión; arma de fuego), mediana letalidad (por ejemplo, ingestión de paracetamol; cortes profundos), y baja letalidad (por ejemplo, ingestión de benzodiacepinas; cortes superficiales).

El de alta letalidad es aquel que sin intervención médica puede derivar en un suicidio y cumple con al menos tres de las siguientes condiciones:[4]

1. El paciente requiere tratamiento en una unidad especializada (terapia intensiva).
2. Requiere cirugía con anestesia general.
3. Debe ser tratado con algo más que lavado gástrico, carbón activado y observación de rutina.
4. El método utilizado es frecuentemente letal (arma de fuego o ahorcamiento).
5. Su estancia hospitalaria se prolonga más de 24 horas.

El intento suicida es una situación estrechamente ligada a las intoxicaciones, con características especiales en cuanto a su manifestación clínica y pronóstico; por lo que en todo paciente mayor de cinco años de edad, con exposición a un xenobiótico, incluso si éste es de bajo riesgo, debe contemplarse la posibilidad de un acto autolesivo, con base en la historia de la exposición y los antecedentes obtenidos en el interrogatorio.[5]

La importancia de abordar este tema desde el punto de vista toxicológico radica en el hecho de que hasta el 28% de los pacientes atendidos en un centro toxicológico corresponden a intentos suicidas y a que la sobredosis de medicamentos es uno de los métodos más utilizados para lograr dicho objetivo, requiriéndose frecuentemente métodos de descontaminación y eliminación.

El objetivo de este artículo es presentar un análisis descriptivo realizado en el Centro Toxicológico del Hospital Ángeles Lomas, México.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de pacientes tratados en el Centro Toxicológico del Hospital Ángeles Lomas, México, de 2012 a 2019. Se identificaron los pacientes con intoxicación secundaria a un intento suicida. Se analizó una base de datos para validar que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos y se recolectó la información en una base de datos diseñada para este fin.

Criterios de inclusión

Sobredosis de medicamentos o intoxicación por cualquier xenobiótico, como resultado de un intento autolesivo, referido por el paciente y contando con el respaldo de una evaluación psiquiátrica.

Criterios de exclusión

Pacientes sin registro clínico disponible o con información incompleta de las variables estudiadas.

Análisis

Descriptivo, con media o mediana para las variables numéricas y distribución de frecuencias o porcentajes para las variables nominales.

RESULTADOS

Se atendieron 229 pacientes con intento suicida, lo que representó el 20% del total de pacientes intoxicados atendidos de 2012 a 2019.

De este total, 168 eran mujeres (73%) y 61 hombres (27%), con mediada de edad de 31-32 años (mínima de 11 años y máxima de 80).

Solo el 10% (24) tenía un diagnóstico previamente establecido de una enfermedad psiquiátrica (trastorno de ánimo o personalidad) y recibían tratamiento farmacológico. Dos de ellos estaban en un episodio de depresión mayor. El 22% refirió problemas de dependencia a algún tipo de droga de abuso, etanol o ambos. En el 3% de los casos se trató de un segundo intento. El factor detonante se asoció con problemas familiares en el 20% de los casos. Un 4% (n = 9) debió ser tratado en terapia intensiva. El promedio de estancia hospitalaria fue de 3 días. Un 6% (n = 13) de los hospitalizados solicitaron alta voluntaria y solo 2 pacientes fueron trasladados a una unidad psiquiátrica por riesgo inminente de nuevo intento. La búsqueda de atención se dio en las primeras 24 horas en el 87% de los casos.

Los xenobióticos implicados en cada ingesta se distribuyeron de la siguiente manera:

Antidepresivos cíclicos: 10, benzodiacepinas: 101, inhibidores de la recaptura de serotonina: 2, antipsicóticos: 16, paracetamol: 13, metales: 3, drogas de abuso: 51, fosfuros: 1, antibióticos/antivirales: 58, opioides: 9, plantas y preparados herbolarios: 6, otros (anticoagulantes, hipoglucemiantes, anticonvulsivos): 159, gas (butano): 1. **Figura 1**

En el 78% de los casos se trató de una coingesta (consumo de más de dos medicamentos) en la que estuvieron constantemente implicadas las benzodiacepinas (clonazepam). Solo en 2 casos (paracetamol-fenazopiridina) se necesitó la administración de antídoto (N-acetilcisteína-azul de metileno) con respuesta adecuada. En cuanto a ingesta masiva destacó el caso de intoxicación por sales de potasio (250 tabletas).

El lavado gástrico se realizó en el 42% de los casos y solo en el 8% se utilizó carbón activado. En 5 casos se requirieron otras técnicas de eliminación (endoscopia-hemodiálisis). De todos

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4255

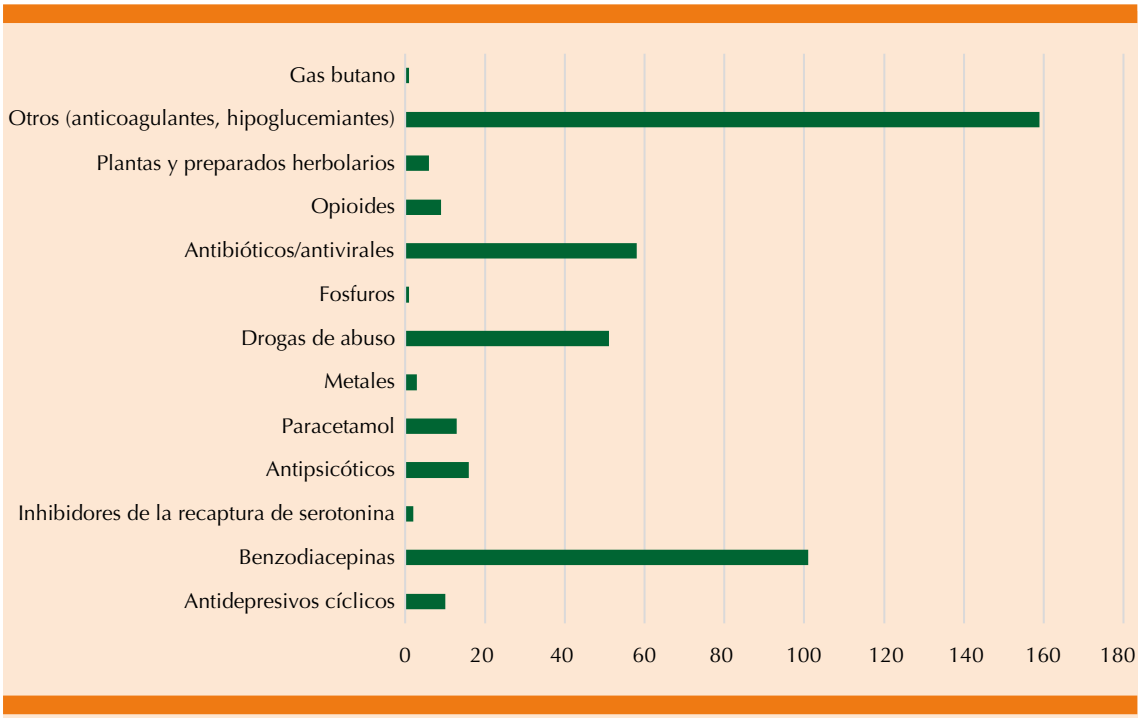


Figura 1. Xenobióticos implicados en los intentos suicidas.

los casos, el 21% cumplió criterios de intento suicida de alta letalidad. Del total de la muestra solo un paciente logró el objetivo de su intento (broncoaspiración y perforación intestinal).

DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos, el número de intentos suicidas atendidos en nuestro centro toxicológico se acerca a lo descrito en la bibliografía y lo reportado en otros análisis (20 *vs* 28%), de ahí la importancia de establecer recomendaciones para la atención del mismo.

Aunque el suicidio consumado es más prevalente entre los hombres, las mujeres tienen mayor número de intentos o ideaciones, generalmente con menor letalidad, sobre todo, aunque no exclusivamente, las mujeres con nivel cultural bajo y en situaciones que rompen con la homeostasia psíquica, física, social y espiritual de la persona.[6] El suicidio se produce como consecuencia de acontecimientos estresantes de la vida; lo que una persona percibe como algo grave e insuperable, aunque a alguien más pueda parecerle leve.

Los pensamientos suicidas pueden tener distintas causas. Con frecuencia son el resultado de sentimientos que no pueden afrontarse, por lo que no es raro que los trastornos del ánimo o personalidad estén entre los principales antecedentes de este tipo de pacientes, con predominio del trastorno depresivo.[7] El alcohol y la depresión son los factores de riesgo de suicidio más prevalentes en los pacientes que sufren enfermedad dual, esta asociación entre dependencia del alcohol y suicidio se incrementa al aumentar la edad, entre 20 y 50 años.[8] El riesgo de morir por suicidio en el sujeto alcohólico es 9.8 veces mayor respecto a la población general.[9]

En general, la mayor parte de los antidepresivos son seguros, pero la FDA exige que todos los antidepresivos tengan advertencias estrictas porque en algunos casos puede ocurrir incremento de comportamientos y pensamientos suicidas durante las primeras semanas de su consumo o cuando se modifica la dosis. Además, son los principales implicados en caso de sobredosis por su fácil disponibilidad por parte del paciente, de ahí también la importancia de buscar fármacos con mayor rango de seguridad.[10]

En el decenio de 1980 los fármacos más prescritos para tratar las tentativas de suicidio eran los antidepresivos tricíclicos, mientras que en la actualidad son los nuevos antidepresivos (principalmente los ISRS) y las benzodiacepinas.[11] Estas últimas tienen excelente margen de seguridad y amplio índice terapéutico, además de ser los hipnosedantes más seguros, puesto que la intoxicación mortal por estos fármacos requiere dosis masivas ya que, contrario a la creencia popular, no provocan depresión respiratoria profunda, salvo que se asocie con intoxicación por otros depresores del sistema nervioso central o alcohol.[12]

El tratamiento del paciente con intento suicida debe ser enérgico e inmediato. Se propone un abordaje dividido en pasos, con la finalidad de no omitir ningún aspecto en la evaluación clínica. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Abordaje del paciente con intento suicida

0	Estabilización
1	Identificación del paciente y sus factores de riesgo
2	Exploración física
3	Complemento diagnóstico
4	Lavado gástrico y carbón activado
5	Valoración por psiquiatría, psicología o ambas

Estabilización

Se incluye el ABC, garantizando las constantes vitales del paciente y el control hemodinámico. De ser necesario, en este punto debe considerarse el manejo avanzado de la vía aérea o incluso la administración de aminas vasoactivas.

- A: Vía aérea permeable
- B: Ventilación
- C: Circulación

Las letras D y E hacen referencia a los estudios que pueden obtenerse de manera inmediata en la evaluación inicial del paciente y que proporcionan información importante del estado de gravedad (cardiotoxicidad).

- D: Dextrostix (glucosa capilar)
- E: Electrocardiograma

Identificación del paciente

En todo paciente con sospecha de intento suicida deben agotarse todos los recursos posibles para obtener información, bajo la premisa de que "el paciente con intento suicida siempre miente". La información que puede ser más fiable es la obtenida a partir del interrogatorio indirecto, realizado a paramédicos, familiares, cuidadores u otros testigos, considerando siempre el peor de los escenarios posible.

Debe obtenerse información de los antecedentes personales patológicos del paciente, con especial atención en intentos suicidas previos, comportamiento violento, trastornos de la personalidad o del ánimo diagnosticados y la prescripción y administración de medicamentos de manera habitual. Además de esto, deben indagarse los antecedentes familiares, hospitalizaciones previas, posibles comorbilidades, adicciones, alergias, enfermedades incapacitantes y en el

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4255

caso de las mujeres contemplar la posibilidad de un embarazo.

También deberá obtenerse información del o los xenobióticos utilizados (presentación de los fármacos, cantidad, coingesta, consumo de etanol o alguna droga, etc.) y del sitio en el que fue encontrado el paciente (tipo de habitación, rastros de vómito, envases vacíos, presencia de algún olor extraño), y siempre debe considerarse la posibilidad de que medicamentos de venta libre (como paracetamol, antidiarreicos y antitusígenos) estén implicados. Esto debido a su fácil disponibilidad y bajo costo.

Los factores de riesgo son todas las situaciones que pueden predisponer al paciente a tomar la decisión de intentar suicidarse. Debe interrogarse de manera intencionada la existencia de ideación, planeación y debe valorarse la letalidad de la exposición y expectativa de letalidad por parte del paciente. Interrogar de manera directa sobre la existencia de sentimiento de desesperanza, impulsividad, anhedonia, ataques de pánico o ansiedad preexistente. Saber si se carece de razones para vivir o planes a futuro o si existe un factor detonante (pérdida de un familiar cercano, situación económica, desempleo, violencia familiar, violencia sexual o presión social).

Exploración física

En este aspecto deben buscarse de manera intencionada señales de violencia, ya sea por terceros o autoinfligida. Se realizará una exploración a conciencia, con especial atención a las pupilas, color y estado de hidratación de la piel y mucosas, existencia de arritmias y alteración en la peristalsis.

Complemento diagnóstico

Incluye los estudios de laboratorio que pueden aportar información del estado de salud del paciente (desequilibrio hidroelectrolítico, hipoglucemia, insuficiencia hepática, etc.) y de gabinete (radiografías, tomografías, etc.).

La gasometría es uno de los estudios que más información aportan al evidenciar la existencia de acidosis metabólica y alteraciones en valores tan determinantes como el lactato.

El perfil toxicológico en orina es otro pilar básico porque proporciona información de la exposición del paciente a determinadas sustancias (estudio cualitativo). Según el laboratorio u hospital pueden identificarse 4 a 12 sustancias, entre las que destacan las benzodiacepinas, barbitúricos, cocaína, metanfetaminas, cannabinoides, entre otras.

Por su alta disponibilidad y fácil adquisición, se recomienda solicitar en todo paciente con intento suicida determinación sérica de concentraciones de paracetamol.

Lavado gástrico y carbón activado

La finalidad de ambas técnicas de descontaminación es limitar el daño causado por el xenobiótico, removiéndolo del sitio de contacto, antes de una completa absorción.

Se recomienda la realización de lavado gástrico en las 2 primeras horas posteriores a la posible ingesta; sin embargo, en el paciente suicida debe contemplarse que la ingesta masiva de medicamentos retrasa el vaciamiento gástrico y que, además, pudo haber ingerido xenobióticos que inhiben el tránsito gastrointestinal (anticolinérgicos, opioides, salicilatos, etc.), por lo que de no haber una contraindicación absoluta (ingesta de cáusticos o hidrocarburos con datos de hemorragia o perforación visceral) se recomienda realizarlo al momento en que el paciente es llevado a urgencias. **Cuadro 2**

Cuadro 2. Técnica del lavado gástrico

- Colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo para favorecer el desplazamiento del contenido gástrico al fondo y no al píloro; en posición de Trendelenburg a 15º para reducir riesgo de broncoaspiración
- Utilizar sonda orogástrica (36-40 F para adultos/22-28 F para niños)
- Administrar líquido (agua destilada) en pequeños volúmenes (200-250 mL en adultos y de 10-15 mL/kg en niños), sin insuflar ni aspirar
- Repetir el procedimiento cuantas veces sea necesario hasta obtener un líquido claro

En caso de que el paciente muestre afectación de los reflejos protectores de la vía aérea, ésta debe protegerse previamente mediante intubación endotraqueal.

El carbón activado es un material altamente adsorbente, su elaboración se lleva a cabo a partir de la pulverización de cáscaras de coco, aserrín y otros materiales orgánicos que son expuestos a temperaturas de 600-900ºC. La activación se logra al oxidar la superficie interna del carbón con vapor caliente o dióxido de carbono.

El carbón activado puede administrarse hasta 24 horas después de la ingesta del xenobiótico, a dosis de 1 g por kg de peso en adultos y de 0.5 g/kg en niños.

Entre las principales complicaciones asociadas con su administración están: náusea, vómito, cólico, malestar gastrointestinal, neumonitis por aspiración, formación de bezoares y oclusión intestinal y su administración se contraindica en caso de ingesta de hidrocarburos, cáusticos, metales y alcoholes o en caso de hemorragia o perforación intestinal.

En caso de no haber alteraciones neurológicas, el carbón activado puede administrarse por vía oral. De lo contrario se administrará a través de una sonda naso u orogástrica. El carbón activado debe combinarse con un catártico (manitol al 25%) en una relación 1:4 (por cada gramo de carbón activado se agregan 4 mL de manitol).

Una vez realizado el lavado gástrico y la aplicación de una dosis de carbón activado deberá valorarse la necesidad de aplicar alguna técnica de eliminación (hemodiálisis, plasmaféresis, ultrafiltración, etc.) o incluso el beneficio de aplicar algún antídoto. Esto dependerá del tipo de xenobiótico consumido.

Valoración por psiquiatría, psicología o ambas

La intervención temprana del psiquiatra permite conocer los antecedentes psicopatológicos, así como el entorno familiar y social en que se desenvuelve nuestro paciente aun antes de establecer contacto con él. Este especialista evaluará la naturaleza de la exposición para determinar si se trata realmente de un intento suicida, el riesgo de un nuevo intento y establecerá un posible diagnóstico causal (depresión, trastornos de personalidad, dependencia a sustancias de abuso, entre otros).

Después de un intento suicida, el riesgo de recurrencia es 50 a 100 veces superior al de la población general en los próximos 12 meses; mientras que en el caso de una enfermedad psiquiátrica preexistente, el riesgo es 20 a 40 veces mayor al de la población general.

Cuando el paciente es trasladado de la sala de urgencias o del área crítica a hospitalización, deberá estar siempre al cuidado del personal de salud o de algún familiar que no le condicione mayor estrés emocional y en una habitación acondicionada para pacientes potencialmente suicidas.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4255

La medicación psiquiátrica con antidepresivos, ansiolíticos o antipsicóticos debe iniciarse oportunamente a criterio del psiquiatra, siempre que no se contraindique por la condición del paciente.

CONCLUSIONES

El paciente con intento suicida representa un reto debido a que suele mostrarse indiferente o poco cooperador con el tratamiento, además de que la información que proporciona generalmente es escasa o inespecífica.

El abordaje del paciente suicida involucra a un equipo multidisciplinario, que deberá estar conformado por médicos toxicólogos, urgenciólogos, psiquiatras y psicoterapeutas, además de otros especialistas que son requeridos en función del xenobiótico implicado y la situación clínica del paciente (internistas, intensivistas, gastroenterólogos, neurólogos, cardiólogos y cirujanos).

REFERENCIAS

1. Borges G, Rosovsky H, Gómez C, Gutiérrez R. Epidemiología del suicidio en México. Salud Publica Mex 1996; 38: 197-206.
2. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Saxena S, Maulik PK et al. Trends in mortality from suicide, 1965-99. Acta Psychiatr Scand 2003; 108: 341-349. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00147.x.
3. Borges G, Wilcox HC, Medina-Mora ME, Zambrano J, Blanco J, Walters E. Lifetime and 12 month prevalence, psychiatric factors and service utilization. Salud Mental 2005; 28: 40-47.
4. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. Br J Psychiatry 2008; 192: 98-105. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040113.
5. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, et al. Prevalence of mental disorders and use of services: Results from the Mexican Nacional Survey of Psychiatric Epidemiology. Salud Mental 2003; 26: 1-16.
6. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Int J Methods Psychiatr Res 2004; 13: 93-121.
7. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, Zambrano J, Aguilar-Gaxiola S. Youth mental health in a populous city of the developing world: results from the Mexican Adolescent Mental Health Survey. J Child Psychol Psychiatry 2009; 50: 386-395. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01962.x.
8. World Health Organization. Suicide Prevention and special programmes - Country reports and charts available. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/country_reports/en/index.html.
9. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. JAMA 2005; 294: 2064-2074. doi: 10.1001/jama.294.16.2064.
10. Miller M, Borges G. Firearms and suicide in Mexico: intimation of mortality. JOVENes 2009; 32: 90-107.
11. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. Epidemiol Rev 2008; 30: 133-154. doi: 10.1093/epirev/mxn002.
12. Swift B, West K. Death certification: an audit of practice entering the 21st century. J Clin Pathol 2002; 55: 275-279. doi: 10.1136/jcp.55.4.275.

Viravir

Sensación que alivia

Reduce significativamente la intensidad del dolor **neuropático** causado por:

1. **Neuropatía diabética periférica**
2. **Neuralgia postherpética**
3. **Radiculopatías**
4. **Fibromialgia**

Dosis
75 a 300 mg

Viravir

2
VECES AL DÍA

ACORDE A RESPUESTA Y TOLERANCIA

Revisar IPP:

VIRA-A01-17
NO. DE ENTRADA: 173300202C5643

ALTIA®

Senosiain®

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 694-703.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4306

Trombosis venosa cerebral. Un padecimiento olvidado

Brain venous thrombosis. A forgotten disease.

Diana Sánchez-Herrera,[1] Raúl Mellado-Orellana,[1] Lorena Guadalupe Moreno-Ordaz,[1] Erika Faride Rodríguez-Aguilar,[2] Ricardo Cabrera-Jardines,[3] Federico Leopoldo Rodríguez-Weber[4]

Resumen

ANTECEDENTES: Como parte de la enfermedad vascular cerebral la trombosis venosa es una afección hasta hoy poco tomada en cuenta por su baja frecuencia (0.5 al 1%) en todo el mundo de acuerdo con los diferentes reportes de la bibliografía. En la actualidad existe gran diferencia entre la incidencia reportada en las diferentes poblaciones estudiadas, así como los factores de riesgo de su aparición. En México, la información es relativamente poca y se han reportado frecuencias variables que van desde 0.43 al 8%.

OBJETIVOS: Determinar la incidencia de trombosis venosa cerebral en pacientes atendidos en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, en un periodo de 5 años (2013 a 2018).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio unicéntrico, descriptivo, de una cohorte retrospectiva que incluyó a todos los pacientes diagnosticados con trombosis venosa cerebral de enero de 2013 a diciembre de 2018 en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio se encontraron 17 casos de trombosis venosa cerebral; la cefalea fue el síntoma más frecuente y el factor predisponente más frecuente fue infeccioso.

CONCLUSIONES: La trombosis venosa cerebral en México es más frecuente que lo reportado en la bibliografía mundial, como pudo observarse en este estudio con incidencia del 7.6%.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad vascular cerebral; trombosis venosa; incidencia; cefalea; infecciones; anticoagulación.

Abstract

BACKGROUND: Within cerebral vascular disease, venous thrombosis is an entity that until now has been little considered due to its low frequency (0.5 to 1%) worldwide, according to different reports in the literature. Currently, there is a great difference between the incidence reported in the different populations studied, as well as the risk factors for its development. In Mexico, the information is relatively low and variable frequencies ranging from 0.43 to 8% have been reported.

OBJECTIVE: To determine the incidence of cerebral venous thrombosis in patients who were treated at Hospital Ángeles Pedregal, Mexico City, in a period of 5 years (2013 to 2018).

MATERIALS AND METHODS: A descriptive, single-center study of a retrospective cohort that included all patients diagnosed with cerebral venous thrombosis (CVT) from January 2103 to December 2018 al Hospital Ángeles Pedregal, Mexico City.

RESULTS: During the study period, there were 17 cases of cerebral venous thrombosis; headache was the most frequent symptom, and the most frequent predisposing factor was infectious.

CONCLUSIONS: Cerebral venous thrombosis in Mexico is more frequent than that reported in world literature, as it was observed in this study with an incidence of 7.6%.

KEYWORDS: Cerebral vascular disease; Venous thrombosis; Incidence; Headache; Infections; Anticoagulation.

[1] Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.
[2] Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal. Miembro del Centro Integral de Enfermedad Vascular (CIEV).
[3] Medicina Interna y Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
[4] Medicina Interna. Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México. Miembro del Centro Integral de Enfermedad Vascular (CIEV).

Recibido: 21 de mayo 2020

Aceptado: 19 de agosto 2020

Correspondencia
Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como:
Sánchez-Herrera D, Mellado-Orellana R, Moreno-Ordaz LG, Rodríguez-Aguilar EF, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber FL. Trombosis venosa cerebral. Un padecimiento olvidado. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 694-703.

ANTECEDENTES

Como parte de la enfermedad vascular cerebral la trombosis venosa es una afección hasta hoy poco tomada en cuenta por su baja frecuencia (0.5 al 1%) en todo el mundo de acuerdo con los diferentes reportes de la bibliografía.[1,2]

La trombosis venosa cerebral se refiere a la oclusión venosa dentro de la cavidad craneal, incluida la trombosis venosa dural, trombosis venosa cortical y trombosis venosa cerebral profunda. Entre ellas pueden coexistir y la manifestación clínica puede llegar a ser muy similar y poco específica, lo que la vuelve un verdadero reto diagnóstico.[3]

Con base en la anatomía (**Figura 1**), la localización más común de trombosis venosa cerebral es el seno sagital superior, el seno transverso y el seno sigmoides.[4] El proceso por el cual la trombosis origina lesión cerebral puede explicarse por dos mecanismos fisiopatológicos: *a)* la trombosis de las venas cerebrales, que causa edema localizado (citotóxico y vasogénico), daño neuronal por isquemia o hemorragia y *b)* debido al daño de los grandes senos venosos, lo que causa hipertensión intracraneal al interferir con la absorción del líquido cefalorraquídeo.[5] Al ocluirse el vaso se ocasiona incremento de presión retrógrada venosa y congestión con el consiguiente drenaje por vasos colaterales, cuando éste es suficiente se origina hipertensión intracraneal, cuando es insuficiente origina isquemia que terminará en infarto cerebral.[2]

En la actualidad la frecuencia reportada de trombosis venosa cerebral en todo el mundo es del 0.5 al 1%, de acuerdo con diferentes reportes.[1,2] Es una enfermedad de predominio en mujeres, de forma característica en edad reproductiva y se ha relacionado con la administración de anticonceptivos orales, embarazo y puerperio. Además, se asocia con hipertensión arterial, trastornos hematológicos, enfermedades inflamatorias e infecciones.[6] **Cuadro 1**

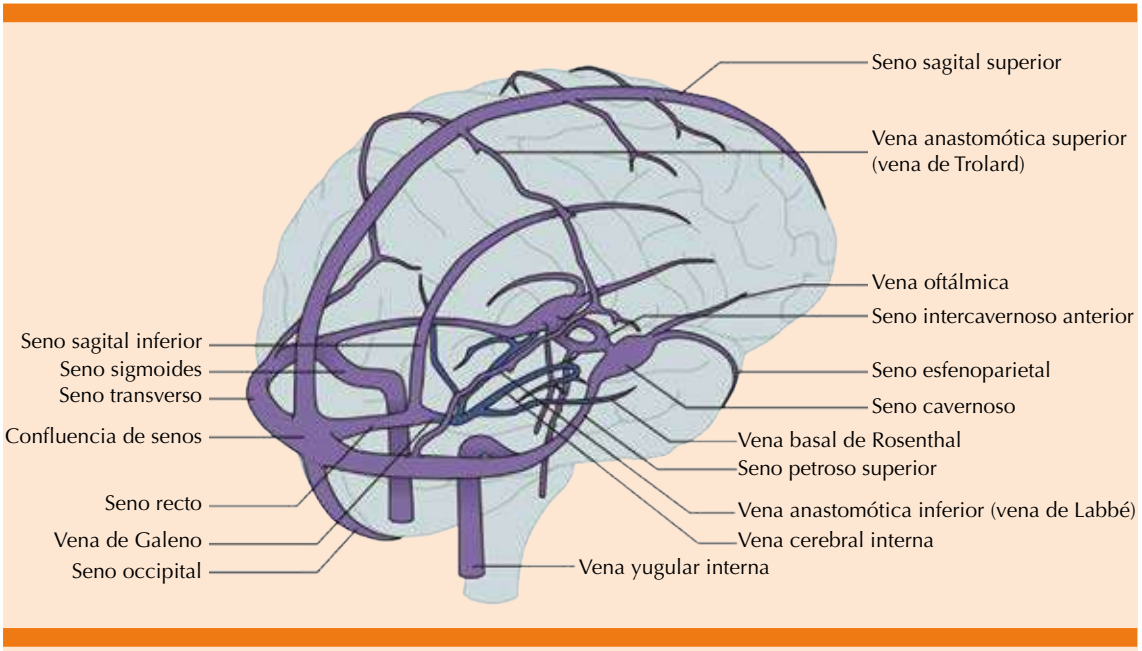


Figura 1. Imagen tomada de la referencia 8 (traducida al español).

Cuadro 1. Factores asociados y causales de trombosis venosa cerebral y sistémica

Neoplasias	Trastornos hematológicos
Carcinomas viscerales; leucemias; linfomas; enfermedades mieloproliferativas; hemangioma, metástasis cerebrales	Policitemia, hemoglobinuria paroxística, anemia de células falciformes, anemia posthemorrágica, aumento de lipoproteína A, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de plasminógeno, criofibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, exceso de factor VIII, mutación del factor II, anemia ferropénica, deficiencia ácido fólico y de vitamina B_6 y B_{12}, deficiencia de proteína C y S; mutación del factor V Leyden; mutación de protrombina G20210A, coagulación intravascular diseminada
Enfermedades inflamatorias	Enfermedades gastrointestinales
Lupus eritematoso sistémico; granulomatosis de Wegener; sarcoidosis; arteritis de la arteria temporal; Behcet; síndrome antifosfolipídico, tiroiditis	Colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, cirrosis hepática, enfermedad celiaca
Enfermedades infecciosas	Otros
Infecciones regionales (oído, nariz, ojo, faringe, cabeza y cuello), septicemia, endocarditis, tifoidea, tuberculosis, abscesos, sarampión, hepatitis, encefalitis, herpes, VIH, CMV, malaria, triquinosis, aspergilosis, criptococosis, empiema, meningitis, osteomielitis, sinusitis, celulitis facial	Traumatismos craneoencefálicos, cirugía de cráneo, cateterización yugular, enfermedad vascular cerebral de otro tipo, malformaciones arteriovenosas, quiste aracnoideo, compresión yugular interna, homocistinuria, síndrome nefrótico, dermatitis exfoliativa, marcapasos, insuficiencia cardiaca, enfermedades congénitas, punción lumbar, embarazo y puerperio, deshidratación severa
Medicamentos	
Anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, esteroides, antineoplásicos (por ejemplo, L-asparginasa), ácido épsilon aminocaproico	

Justificación del problema

La trombosis venosa cerebral es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad, se estima una tasa de mortalidad del 5.6%, del 8.3% en fases agudas, con secuelas neurológicas graves hasta en un 12% de los pacientes afectados.[7] A pesar del interés de muchos autores a lo largo de los años por conocer a profundidad la enfermedad, hasta la fecha sigue siendo un reto el diagnóstico; además, la poca información que se tiene de la historia natural de la enfermedad hace que las medidas de prevención y las estrategias terapéuticas no estén del todo definidas.

Es importante tomar en cuenta que representa el 0.5% de todos los eventos vasculares en todo el mundo. De forma relevante los grupos más afectados son individuos relativamente jóvenes con edad promedio de 20 a 50 años,[8] población activa y con altos índices de productividad, lo que incrementa la importancia por el impacto social que representa.[7,9]

Existe gran diferencia entre la incidencia reportada en las diversas poblaciones estudiadas, lo que motivó la realización de este trabajo, además de tratar de identificar los factores de riesgo.

En nuestro país existen relativamente pocos datos reportados, destaca el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC), en el que se reportó en 2009 a 2000 pacientes con todos los tipos de evento cerebral vascular, 59 casos (2.9%) correspondieron a trombosis venosa cerebral.[5] Otra cohorte mexicana participó en el estudio internacional de trombosis venosa cerebral (ISCVT) y el 58%

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4306

de los casos en los pacientes mexicanos fueron secundarios al embarazo o puerperio.[7] En México, la información es relativamente escasa y se han reportado frecuencias variables que van desde el 0.43% al 8%.[5]

Debido a la heterogeneidad de la trombosis venosa cerebral y los datos disponibles en México acerca de su incidencia y tomando en cuenta que es limitado conocer con más exactitud el número de casos por número de habitantes, decidimos revisar cómo ocurre este fenómeno en un hospital de tercer nivel para tratar de demostrar e identificar los factores de riesgo, conocer más acerca de la enfermedad, abordar de forma correcta y llegar al diagnóstico lo más rápido posible y con esto iniciar el tratamiento adecuado con igual prontitud, con la finalidad de evitar o disminuir complicaciones graves, como déficits neurológicos permanentes o la muerte.

Hipótesis

La incidencia de la trombosis venosa cerebral reportada en la bibliografía mundial es de 0.22 a 1.57 casos por 100,000 habitantes, lo que representa no mas del 1% de los casos de enfermedad vascular cerebral; en nuestro país existen frecuencias variables desde el 0.43 al 8%,[5] por lo que consideramos importante identificar en nuestro medio si existe un subdiagnóstico y consideramos que la prevalencia es mayor en nuestro medio, sobre todo en hospitales de tercer nivel.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar la incidencia de trombosis venosa cerebral en pacientes que fueron atendidos en nuestro hospital en un periodo de 5 años, comprendido de 2013 a 2018.

Objetivos secundarios

- Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de trombosis venosa cerebral, entre ellos los más frecuentes en nuestro medio.
- Determinar la mortalidad en la fase aguda.
- Determinar el comportamiento clínico a la llegada y su mejoría al egreso hospitalario utilizando la escala modificada de Rankin.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico, descriptivo, de una cohorte retrospectiva que incluyó todos los pacientes diagnosticados con trombosis venosa cerebral de enero de 2013 a diciembre de 2018 en el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10), edad mayor de 18 años, que fueran atendidos en el periodo comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2018 en nuestro hospital y que contaran con expediente clínico completo.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes atendidos y diagnosticados con otra enfermedad o pacientes con información incompleta, falta de expediente físico o con edad menor de 18 años.

Los casos de estudio se seleccionaron mediante la revisión del expediente clínico cumpliendo con los criterios diagnósticos según el CIE-10 para trombosis venosa cerebral.

De todos los pacientes incluidos se recogieron los siguientes datos:

Variables clínicas: 1) Sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), actividad física, consumo

de alcohol, tabaquismo, comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes y antecedente de trombosis. *2)* Durante el evento agudo: tiempo de inicio de los síntomas, manifestaciones clínicas (motoras, sensitivas, cefalea, convulsiones), estado de deshidratación, hallazgos en el estudio de imagen. *3)* Como abordaje causal: estados protrombóticos, inmunológicos, infecciosos, arritmias y administración de medicamentos. *4)* Tratamiento.

Definiciones operacionales

Sexo: femenino, masculino. *Edad:* tiempo transcurrido desde el nacimiento. *Índice de masa corporal:* clasificación del estado ponderal (kg/m^2). Se determinó sobrepeso: IMC *25-29.9* kg/m^2, obesidad: IMC > 30 kg/m^2. *Actividad física:* reportada durante la realización de la historia clínica, no se determinó frecuencia o tipo de ejercicio. *Consumo de alcohol:* reportado durante la realización de la historia clínica, no se determinó cantidad, patrón de ingesta y si cumplía criterios de dependencia o trastorno. *Tabaquismo:* reportado durante la realización de la historia clínica, no se determinó frecuencia y temporalidad y si cumplía criterios de dependencia. *Hipertensión arterial sistémica:* presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg, en al menos tres determinaciones consecutivas, o necesidad de tratamiento antihipertensivo. *Diabetes:* glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día en al menos tres determinaciones o necesidad de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina. *Antecedente de trombosis:* antecedente clínico o de imagen de un evento trombótico anterior de origen venoso o arterial y a cualquier nivel del sistema.

Para la evaluación del evento agudo: *Tiempo de inicio de los síntomas:* se determinó como el tiempo en horas desde el inicio de los síntomas hasta la atención médica. *Curso de la enfermedad:* agudo: inicio de los síntomas < 48 horas. Subagudo: inicio de los síntomas entre 2 y 30 días. Crónico: inicio de los síntomas > 30 días. *Manifestaciones clínicas:* se definieron las manifestaciones clínicas neurológicas: motoras: alteración en el tono muscular, postura o marcha. Sensitivas: alteración de nervios sensitivos (tacto, dolor, temperatura, vibración, propiocepción). Cefalea. Convulsiones: aparición súbita de actividad eléctrica anormal en el cerebro, con manifestaciones focales o generalizadas. Deshidratación: determinada por exploración física de ingreso. *Estudio de imagen:* se determinó si se realizó como parte del abordaje una prueba de neuroimagen, como tomografía computada o resonancia magnética, así como los hallazgos característicos dependiendo de la zona afectada.

En cuanto a su etiología: *Estados protrombóticos:* se buscó si existía evidencia por el interrogatorio o pruebas de laboratorio de trastornos hematológicos protrombóticos (por ejemplo: policitemia vera, HPN, mutación del factor V Leyden, deficiencia de proteína C y S, etc.). *Alteraciones inmunológicas:* se buscó si existía evidencia por el interrogatorio o pruebas de laboratorio de trastornos inmunológicos (por ejemplo: lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, Behcet, síndrome antifosfolipídico, etc.). *Infección:* se buscó si existía evidencia por el interrogatorio o pruebas de laboratorio de procesos infecciosos actuales o previos al ingreso. *Arritmia:* alteración en el ritmo cardiaco. Se determinó con base en el ECG. *Medicamentos:* se interrogó de forma dirigida por la administración de medicamentos actuales y previos.

En cuanto a su tratamiento: *Conservador:* anticoagulantes *a)* orales antagonistas de vitamina K, *b)* anticoagulantes de acción directa, *c)* antiplaquetarios o *Invasivo:* procedimientos por medio de neurorradiología intervencionista.

Trombosis venosa cerebral: se determinó el diagnóstico de trombosis venosa cerebral a

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4306

los pacientes con datos clínicos neurológicos, alteración en el estudio de imagen o ambos. *Pronóstico clínico:* se determinó el pronóstico clínico al egreso hospitalario mediante la escala modificada de Rankin (mRS, *Modified Rankin Scale*):

- Rankin 0: sin síntomas.
- Rankin 1: incapacidad mínima con independencia.
- Rankin 2: incapacidad ligera.
- Rankin 3: incapacidad moderada, aunque camina sin ayuda.
- Rankin 4: incapacidad moderada-grave siendo incapaz de caminar sin ayuda.
- Rankin 5: incapacidad grave con confinamiento a cama y atención constante.
- Rankin 6: muerte.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Las variables cuantitativas se representaron en medias y desviación estándar, las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

De un total de 452 pacientes que tuvieron diagnóstico de enfermedad vascular cerebral durante el periodo de estudio, se excluyeron 230 casos por tener un diagnóstico erróneo o información incompleta. De un total de 222 pacientes que cumplieron con los criterios de evento vascular cerebral, 17 fueron seleccionados por cursar con trombosis venosa cerebral, lo que formó nuestra cohorte de estudio, 11 mujeres y 6 hombres con edad promedio de 46.5 años (intervalo de 21 a 76 años). **Figura 2**

En todos los pacientes fue posible conocer el curso de los síntomas, la manifestación aguda fue la más frecuente en 11/17 pacientes y la manifestación subaguda ocurrió en 6/17 pacientes, sin observarse ningún cuadro crónico. Las principales manifestaciones clínicas al ingreso fueron cefalea (11/17), manifestaciones motoras y convulsiones (5/17) y manifestaciones sensitivas (6/17). **Cuadro 2**

En todos los pacientes se realizó estudio de imagen, en los que se obtuvieron hallazgos de trombosis en 15/17 pacientes y en 2 pacientes no se observó evidencia de trombosis por el estudio de imagen elegido. Los estudios realizados fueron tomografía computada y resonancia magnética, y en una ocasión angiografía.

Se identificó que la localización más frecuente fue en los senos venosos en 12/17 pacientes, venoso en 4/17 pacientes y seno-venoso en un paciente.

La principal causa predisponente fue infecciosa en 8 pacientes, seguida de deshidratación (n = 7) y un paciente con lupus eritematoso generalizado. En relación con la administración de medicamentos, tres pacientes tenían ingesta crónica de anticonceptivos orales. No se observó en nuestra cohorte de pacientes relación con el puerperio, factores hematológicos ni arritmias.

Entre los antecedentes personales 5/17 pacientes tenían sobrepeso, un paciente tenía diabetes mellitus 2 y 5 pacientes hipertensión arterial sistémica. El antecedente de evento trombótico se encontró en tres pacientes, uno con EVC arterial, uno con EVC venoso y otro con TVP. El consumo de tabaco se observó en 5 pacientes, el consumo de alcohol en 3 pacientes y solo 4 realizaban alguna actividad física.

Respecto al tratamiento, fue conservador en 15 pacientes e invasivo en 2 pacientes, uno de ellos

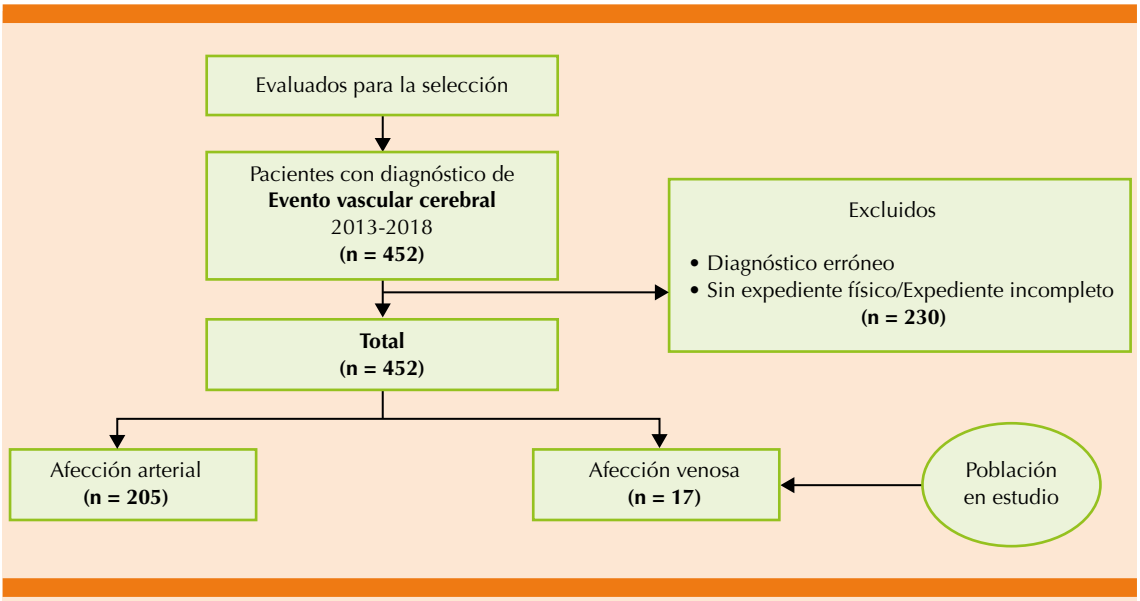


Figura 2. Diagrama de selección de pacientes.

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes (n = 17)

Manifestaciones clínicas	Núm.
Cefalea	11
Motoras	5
Sensitivas	6
Convulsiones	5

con trombólisis, en ambos se requirió abordaje quirúrgico descompresivo.

En cuanto al tratamiento farmacológico se prescribió heparina de bajo peso molecular en 14 pacientes, de los que cuatro iniciaron y continuaron al egreso con antagonista de la vitamina K, del resto en un paciente se prescribió heparina de bajo peso molecular más antiagregante plaquetario, en un paciente se administró como único esquema antiagregante plaquetario y en un paciente no se administró ningún tratamiento farmacológico. Como profilaxis anticonvulsiva se administró levetiracetam en 4 pacientes y difenilhidantoína en 2. Se desconoce la mayor parte de los tratamientos a partir del egreso porque en la mayoría el médico tratante no lo especificó en el expediente.

Durante la hospitalización, que en promedio fue de 7.5 días (intervalo de 1 a 18 días), dos pacientes tuvieron complicaciones que fueron transformación a evento cerebral hemorrágico (ambos tratados con heparina de bajo peso molecular) y en uno de ellos, además, se agregó neumonía intrahospitalaria.

Al egreso hospitalario se consignó una muerte que ocurrió en un paciente masculino de 64 años con antecedente de hipertensión, con cuadro clínico agudo, evidencia de trombosis en seno, con edema cerebral secundario, requerimiento de tratamiento quirúrgico descompresivo y durante el internamiento tuvo conversión hemorrágica, hidrocefalia, neumonía, deterioro clínico y muerte.

El resto de los pacientes egresaron con la siguiente escala de Rankin: 0: 8/17 pacientes, 1: 5/17 pacientes, 2: 3/17 pacientes y 6: un paciente.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4306

DISCUSIÓN

Previamente se reportaba que la incidencia de trombosis venosa cerebral era de 0.2-0.5 por 100,000 personas al año. Sin embargo, estudios recientes mostraron que la incidencia es mayor de la esperada y puede ser incluso de 1.32-1.57 por 100,000 personas al año. Este incremento puede deberse al uso de mejor tecnología diagnóstica y más conocimiento de la enfermedad por parte del personal sanitario.[10]

Según reportes de la American Heart Association y la American Stroke Association, la trombosis venosa cerebral representa solamente entre el 0.5 y el 1% de todos los accidentes cerebrovasculares.[11] En nuestra población los eventos venosos representaron el 7.6% del total de los eventos vasculares cerebrales (n = 222). Se observó una frecuencia variable por año, durante 2016 ocurrió el máximo número de casos (n = 6) acumulando una incidencia de 7.6%, lo que confirma nuestra hipótesis.

Existen mas de 100 procesos que originan un episodio de trombosis venosa cerebral y se dividen en dos grupos: la aséptica y la séptica[12] y tienen como común denominador dos mecanismos fisiopatológicos: la trombosis de las venas cerebrales, que causa edema localizado (citotóxico y vasogénico), daño neuronal por isquemia o hemorragia. El segundo mecanismo es debido a la afectación de los grandes senos venosos, lo que causa hipertensión intracraneal al interferir con la absorción del líquido cefalorraquídeo.[5]

La trombosis venosa cerebral séptica es cada vez más rara debido a la administración generalizada de los antibióticos,[5] esto reportado en la bibliografía desde 1985 en donde Bousser y colaboradores encontraron que la incidencia de trombosis venosa cerebral por infección se redujo considerablemente con la administración de antibióticos, mientras que la incidencia de la misma por otros factores como traumatismo, enfermedad de Behcet, periodo posnatal, administración de anticonceptivos hormonales y cáncer, entre otros, fue mayor.[10]

Sin embargo, esto es en reportes de estudios realizados en países industrializados, como cohortes europeas, en donde se reportan menos del 15% de los casos.[8] Por el contrario, en países en vías de desarrollo, como lo han demostrado estudios de poblaciones asiáticas y Oriente Medio, con características similares a las de nuestro país, las causas frecuentes son la deshidratación, el embarazo, el puerperio y las infecciones,[8] lo que refleja los altos índices de embarazo y gran prevalencia de infecciones, así como déficits nutricionales.[13]

En este estudio pudimos detectar que en nuestra población la causa más frecuente es la infecciosa, sin poder identificar el sitio específico ni la gravedad de la infección.

En cuanto a los síntomas, encontramos cefalea y alteraciones sensitivas como los principales en nuestra población, en la bibliografía los síntomas más frecuentes reportados son: cefalea, alteración del estado de alerta, alteraciones visuales, náusea o vómito y los signos más frecuentes son: papiledema, parálisis de nervios craneales, déficits neurológicos focales, convulsiones, etc.[4-12]

Los estudios de imagen son una herramienta muy útil siempre que lo anteceda una clínica adecuada que permita sospechar este diagnóstico. La parte clínica del diagnóstico es el paso inicial y cobra gran importancia; sin embargo, a diferencia de otras afecciones vasculares, la manifestación clínica de una trombosis vascular cerebral es ampliamente variable, puede cursar desde asintomática hasta llegar al deterioro neurológico grave y la muerte.[14]

El estudio solicitado de primera instancia suele ser la tomografía computada simple de cráneo, debido a la poca especificidad clínica en la mayor parte de las ocasiones; además, al ser el estudio inicial permite excluir muchas afecciones que simulan una trombosis venosa cerebral.[12] Sin embargo, hasta en el 30% de los casos la tomografía computada puede ser normal,[12] por lo que la resonancia magnética es la modalidad de estudio de imagen de elección para el diagnóstico de esta enfermedad.[15] Se ha reportado que en especial la resonancia magnética venosa es la modalidad de imagen de elección sin el riesgo de exposición a radiación o el riesgo que conllevan los procedimientos invasivos.[6]

En cuanto al tratamiento, similar al de la trombosis venosa profunda, consiste fundamentalmente en la anticoagulación parenteral, ya sea con heparina no fraccionada (IV) o heparina de bajo peso molecular (SC) en la fase aguda (incluso en pacientes con hemorragia intracraneal), así como medidas antiedema y profilaxis anticonvulsiva en caso de ser necesaria. Después de la fase aguda se recomienda continuar con anticoagulantes orales. En los pacientes con lesiones que generan edema importante, así como herniación cerebral, debe realizarse neurocirugía descompresiva, de forma general hemicraniectomía.[12,13]

A pesar de que la anticoagulación es efectiva en la prevención y en el tratamiento de la trombosis venosa cerebral, el número significativo de pacientes con hemorragia intracraneal espontánea en esta enfermedad genera que muchos médicos sean cautelosos al momento de indicar anticoagulación,[16] por este motivo, existe falta de consenso terapéutico claro en la fase aguda y en la crónica.

En nuestra población hubo transformación a evento hemorrágico en 2 pacientes, uno de ellos fue tratado con trombólisis farmacológica y el otro con antagonista de la vitamina K.[13,15]

No existe suficiente información de la duración óptima del tratamiento de anticoagulación en pacientes con trombosis venosa cerebral. Se ha establecido que, al igual que en trombosis extracraneales, en el primer episodio de trombosis venosa cerebral deberá mantenerse anticoagulación durante tres meses, en el caso de que la trombosis sea secundaria a un factor de riesgo modificable, transitorio o ambos. En el caso de catalogarse como una trombosis idiopática o asociada con alguna trombofilia leve-moderada, el esquema deberá ser por 6 a 12 meses y, por último, en pacientes con dos o más episodios o un episodio pero con alguna trombofilia severa, deberá ser permanente.[16]

Una debilidad de nuestro estudio es que no pudo observarse si existe consenso en la duración del tratamiento de anticoagulación a largo plazo, ya que no logramos tener la información posterior al egreso hospitalario y seguimiento de cada paciente.

Si bien al tratarse de una muestra pequeña no pueden sacarse conclusiones categóricas, los resultados corresponden con la información obtenida de los diferentes reportes realizados previamente en México.

En cuanto al pronóstico y mortalidad, los factores como estado de coma, infartos venosos hemorrágicos y malignidad coexistente se correlacionan con un pronóstico adverso. Padecer trombosis venosa cerebral profunda también tiene efecto negativo en el pronóstico debido al daño talámico bilateral de forma frecuente.[17] En términos generales y evaluados mediante la escala de Rankin, nuestros pacientes tuvieron buen pronóstico al egreso con la muerte de 1/17 pacientes en nuestra casuística.

CONCLUSIONES

La trombosis venosa cerebral en México es más frecuente que lo reportado en la bibliografía

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4306

mundial, como pudo observarse en este estudio con incidencia del 7.6%. El tratamiento no está exento de complicaciones y deben identificarse los factores de riesgo más importantes para así poder incidir de forma oportuna y generar un efecto positivo en la frecuencia y en el pronóstico; aunado a esto, es importante tener la sospecha clínica oportuna teniendo en cuenta las diferentes manifestaciones clínicas.

En nuestros registros de diagnóstico de EVC, la trombosis venosa cerebral representa el tipo menos frecuente; sin embargo, nuestro registro comparte muchos de los hallazgos previamente reportados en estudios de nuestro país y poblaciones similares a la nuestra, como el predominio en mujeres jóvenes, antecedente del factor de riesgo hormonal, inmunológico o infeccioso. La mortalidad en la fase aguda ocurrió en menos del 10% de las veces y se observó un buen pronóstico al egreso mediante la evaluación con la escala de Rankin, sin poder contar con información del seguimiento a largo plazo.

Nuestro estudio incluyó una muestra muy pequeña para poder hacer aseveraciones; sin embargo, seguimos concluyendo que es una enfermedad muy heterogénea de la que se necesitan más estudios.

REFERENCIAS

1. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. J Thromb Haemost 2015; 13: S238-S244. doi: 10.1111/jth.12945.
2. Guenther G, Arauz A. Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. Neurología 2011; 26 (8): 488-498.
3. Schutta HS. Cerebral venous thrombosis. Arch Neurol 1997; 54 (10): 1200.
4. Canedo-Antelo M, Baleato-González S, Mosqueira AJ, Casas-Martínez J, et al. Radiologic clues to cerebral venous thrombosis. RadioGraphics 2019; 39: 1611-1628. https://doi.org/10.1148/rg.2019190015.
5. Rodríguez-Rubio LR, Medina-Córdova LL, Andrade-Ramos MA, González-Padilla C, Bañuelos-Becerra LJ, Chiquete E, et al. Trombosis venosa cerebral en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Revista Mexicana de Neurociencia 2009; 10 (3): 177-183.
6. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, et al. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. Neuroradiology 2018; 60: 669-685. doi: 10.1007/s00234-018-2032-2.
7. Ferro JM. ISCVT Investigators: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004; 35: 664-670. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.
8. Silvis SM, De Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. Nature Rev Neurol 2017; 13 (9): 555-565. doi: 10.1038/nrneurol.2017.104.
9. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005; 352 (17): 1791-1798. DOI: 10.1056/NEJMra042354.
10. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: a review. Front Aging Neurosci 2018; 10: 2. doi: 10.3389/fnagi.2018.00002.
11. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown R, Bushnell C, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 1158-1192. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
12. De la Torre-León T, De la Torre-León MA. Trombosis venosa cerebral. Revista Mexicana de Anestesiología 2015; 38 (S3): 437-438.
13. Ferro JM, De Sousa DA. Cerebral venous thrombosis: an update. Curr Neurol Neurosci Rep 2019; 19 (10): 74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x.
14. Rodallec MH, Krainik A, Feydy A, Hélias A, Colombani JM, Jullès MC, et al. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. Radiographics 2006; 26 (suppl_1): S5-S18. https://doi.org/10.1148/rg.26si065505.
15. Alshoabi SA. Cerebral venous sinus thrombosis: a diagnostic challenge in a rare presentation. Brain circulation 2017; 3 (4): 227-230. doi: 10.4103/bc.bc_27_17.
16. Behrouzi R, Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Clin Med (Lond) 2018; 18 (1): 75-79. doi: 10.7861/clinmedicine.18-1-75.
17. Herrmann KA, Sporer B, Yousry TA. Thrombosis of the internal cerebral vein associated with transient unilateral thalamic edema: a case report and review of the literature. Am J Neuroradiol 2004; 25 (8): 1351-1355.

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 704-715.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4346

Síntomas respiratorios en trabajadores de ladrilleras de Tunja Boyacá, Colombia

Respiratory symptoms in brick workers in Tunja Boyacá, Colombia.

Nubia González,[1,2] Adriana Valero,[1,3] Yesica Rodríguez,[1,3] José Rodríguez,[1,3] Ledmar Vargas[1,2]

Resumen

ANTECEDENTES: Los trabajadores del horno de ladrillos expuestos a humo y polvo tienen mayor riesgo de padecer enfermedades respiratorias.

OBJETIVO: Identificar síntomas respiratorios y sus características en trabajadores de ladrilleras de Tunja Boyacá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo transversal en el que se aplicó un cuestionario de síntomas respiratorios que cumplía criterios de fiabilidad y validez a trabajadores de ladrilleras de la ciudad de Tunja, Colombia, a partir de criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, efectuado en 2017.

RESULTADOS: Se incluyeron 82 trabajadores. Se evidenciaron síntomas respiratorios, particularmente despertarse por tos, silbidos y problemas con la respiración. Hubo relación importante entre la variable sociodemográfica cargo en la ladrillera con la falta de aire después del ejercicio (p = 0.003); años de trabajo en la ladrillera con expectoración día y noche en invierno (p = 0.004) y la edad del ladrillero con expectoración día y noche en invierno (p = 0.001).

CONCLUSIONES: Los síntomas respiratorios son evidentes en trabajadores de ladrilleras; se encuentra relación importante entre los síntomas respiratorios referidos por la población y ciertas variables sociodemográficas.

PALABRAS CLAVE: Humo; polvo; tos.

Abstract

BACKGROUND: Brick kiln workers exposed to smoke and dust have an increased risk of developing respiratory diseases.

OBJECTIVE: To identify respiratory symptoms and their characteristics in brick workers of Tunja Boyacá, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional descriptive study was done applying a questionnaire on respiratory symptoms, which met the reliability and validity criteria of brick kiln workers in the city of Tunja, based on inclusion and exclusion criteria previously established, in 2017.

RESULTS: There were included 82 workers. There was evidence of respiratory symptoms, particularly waking up due to cough, whistling and problems with breathing. There is an important relationship between the sociodemographic variable position in the brickyard and the lack of air after exercise (p = 0.003); years of work in the brickyard with expectoration day and night in winter (p = 0.004) and the age of the brick maker with expectoration day and night in winter (p = 0.001).

CONCLUSIONS: Respiratory symptoms are present in brickworkers; An important relationship is found between the respiratory symptoms referred by the population and certain sociodemographic variables.

KEYWORDS: Smoke; Dust; Cough.

[1] Universidad de Boyacá, Facultad Ciencias de la Salud, Tunja, Colombia.
[2] Grupo de investigación Salud Pública, HYGEA.
[3] Grupo de investigación OXIGENAR.

Recibido: 31 de mayo 2020

Aceptado: 21 de noviembre 2020

Correspondencia
Nubia González Jiménez
nubiagonzalez@uniboyaca.edu.co

Este artículo debe citarse como: González N, Valero A, Rodríguez Y, Rodríguez J, Vargas L. Síntomas respiratorios en trabajadores de ladrilleras de Tunja Boyacá, Colombia. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 704-715.

ANTECEDENTES

Los factores de riesgo ocupacionales son una de las causas principales de enfermedades y síntomas respiratorios que generalmente son causadas por la exposición prolongada a sustancias irritantes o tóxicas. Este tipo de enfermedades se deben a la impactación de polvo en los pulmones y se ven afectadas por el tipo de polvo, el periodo de exposición, la concentración y el tamaño de las partículas de polvo transportadas por el aire.[1]

El oficio del ladrillero considera unas de las actividades laborales más olvidadas y menos reconocidas en la sociedad. Para el proceso de fabricación de ladrillo los hornos tradicionales utilizan procesos ineficientes como el uso de leña, lo que produce gran cantidad de contaminantes, como el monóxido de carbono que, al contacto con otros componentes en la atmósfera, se convierte en dióxido de carbono, que entra con gran facilidad al momento de respirar hasta los pulmones, ocasionando malestares, como irritación de ojos, nariz y garganta, dolores de cabeza, náuseas y mareos. De la misma manera del resultado de la combustión genera una materia particulada o partículas de materia (PM), partículas finas compuestas por contaminantes adheridos a pequeñísimos pedazos de cenizas y carbono.[2]

El material más usado en la cocción del ladrillo es la leña, ésta es de gran utilidad para generar fuego en prolongado tiempo, pero es perjudicial para la salud, por la eliminación de partículas volátiles, compuestos por gases que entran con facilidad al cuerpo humano causando daños a los órganos más sensibles.[2]

El trabajo de los fabricantes de ladrillo sigue siendo un oficio poco valorado por la sociedad y que requiere un gran esfuerzo físico donde constantemente se expone el estado de salud general a una variedad de enfermedades asociadas. El principal problema de salud de los ladrilleros se incrementa debido a la falta de atención, información adecuada y educación para la salud de los trabajadores, lo que conlleva a la exposición diaria a factores de riesgo que afectan sus condiciones generales de salud.[3,4,5]

Diversos estudios realizados en fábricas de ladrillos, especialmente en poblaciones del tercer mundo, evidencian la prevalencia de neumoconiosis, cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma ocupacionales, el polvo de sílice es el principal factor de riesgo, seguido por la exposición a productos de combustión, como dióxido de sulfuro y óxido de nitrógeno, y también características sociodemográficas de los trabajadores, como la edad y los años de trabajo.[5,6]

El objetivo de este trabajo es identificar los síntomas respiratorios y sus características en trabajadores de ladrilleras de Tunja, Boyacá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuantitativo, prospectivo, transversal, con fase de correlación. Se tomó el total de la población de trabajadores de 4 empresas de fabricación de ladrillo de la ciudad de Tunja, Boyacá, Colombia: Fenix, Bella Vista, El sol y Porvenir. Los criterios de inclusión fueron: desempeño en la empresa mayor a un año y cargo específico (galletero, hornero, quemador, descarguero u oficios administrativos). El instrumento utilizado fue un cuestionario para la evaluación de síntomas respiratorios, con validación de contenido y fiabilidad-consistencia interna (alfa de Cronbach 0.75), que es apropiado para la evaluación de trastornos respiratorios en el ámbito laboral y comunitario. Se aplicó de forma individualizada, previo diligenciamiento del consentimiento informado; no se realizó examen físico, semiológico u otra intervención física sobre el participante.

El cuestionario recogió la relación de dimensiones y elementos en los que se concreta la evaluación de los síntomas respiratorios. El instrumento consta de dimensiones y elementos distribuidos de la siguiente manera: silbidos y opresión, falta de aire en donde se indaga si estos síntomas se manifiestan en reposo, durante el ejercicio o en las noches. Tos y expectoración, allí analiza el comportamiento de la tos y expectoración partiendo del momento del día o de la noche en que ocurran. Respiración: considera aspectos tales como si existen problemas con la respiración y con qué frecuencia ocurren los mismos. Asma: indaga a partir de antecedentes y la administración de medicamentos para controlarla. Y la última dimensión incluye otras condiciones que contienen elementos acerca de alergias nasales, alergia a picadura de insectos, entre otras.[3]

Los datos se procesaron en el programa estadístico SPSS versión 20.0; para el análisis univariado, se determinaron medias para variables continuas, proporciones para las categóricas o nominales, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC). Se realizaron pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov, para las variables cuantitativas analizadas. En el análisis bivariado, se aplicaron pruebas no paramétricas (χ^2 de Pearson), para determinar relación de variables sociodemográficas y síntomas respiratorios de la población estudiada. Se consideró significación estadística de valores $p < 0.05$.

RESULTADOS

Aspectos sociodemográficos de la población estudiada

Se incluyeron en el estudio 82 trabajadores distribuidos de la siguiente manera: Fénix: 25 trabajadores, Bella Vista: 25 trabajadores, El sol: 12 trabajadores y Porvenir: 20 trabajadores. La población analizada reportó predominio del sexo masculino (84.1%); el promedio de edad fue de 38 años (límites: 18 y 73 años). Asimismo, los años de los trabajadores en las ladrilleras fueron en promedio de 11 años de actividad laboral, que, al igual que la edad, tuvieron alta dispersión en datos, es decir, hubo trabajadores con pocos y muchos años de trabajo. Por último, los cargos ocupados en las ladrilleras mostraron un porcentaje alto (70.7%) en tareas que combinaban todos los cargos tipificados para este tipo de empresas: hornero, quemador, descarguero, actividades administrativas.

Características de los síntomas respiratorios de los trabajadores de las ladrilleras

En relación con las características de la respiración, en el **Cuadro 3** se muestra que 25 de 82 trabajadores tuvieron silbidos, 20/82 falta de aire acompañada de silbidos; 20/82 manifestaron silbidos sin estar resfriados y 17/82 tuvieron opresión en el pecho.

Con respecto a la falta de aire, 17/82 tuvieron este síntoma después de realizar ejercicio seguido de la falta de aire en reposo en 12/82; 31/82 tenían tos en las mañanas y en época de invierno. Sin embargo, estos episodios de tos ocurren la mayor parte de los días al menos tres meses al año en un porcentaje de 26.8%.

En términos generales, se evidencia que un porcentaje importante de la población estudiada no manifestaba silbidos, falta de aire, tos y expectoración, este aspecto muy probablemente se atribuya a la condición de rotación de puestos de trabajo, en los que algunos tienen menos exposición a material particulado derivado de la fabricación del ladrillo. **Cuadro 1**

Características de la respiración en los trabajadores de las ladrilleras de Tunja

Los datos obtenidos de las características de la respiración evidenciaron que 17/28 trabajado-

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4346

Cuadro 1. Características de los síntomas respiratorios presentes en los trabajadores de las ladrilleras (n = 82)

	Núm.	%	IC (95%)
Silbidos y opresión			
Silbidos			
Sí	25	30.5	(20-39)
No	57	69.5	(58-79)
Falta de aire con los silbidos			
Sí	20	24.4	(14-33)
No	62	75.6	(66-85)
Silbidos sin estar resfriado			
Sí	20	24.4	(14-33)
No	62	75.6	(66-85)
Opresión o tirantez en el pecho			
Sí	17	20.7	(11-28)
No	65	79.3	(70-87)
Falta de aire			
Falta de aire en reposo			
Sí	12	14.6	(6-21)
No	70	85.4	(77-92)
Falta de aire después de ejercicio			
Sí	17	20.7	(11-28)
No	65	79.3	(70-87)
Despertarse en la noche por falta de aire			
Sí	7	8.5	(0-13)
No	75	91.5	(84-97)
Tos y expectoración			
Despertarse por tos			
Sí	28	34.1	(23-44)
No	54	65.9	(54-75)
Tos en las mañanas y en el invierno			
Sí	31	37.8	(26-47)
No	51	62.2	(51-72)
Tos de día y de noche en el invierno			
Sí	23	28	(18-37)
No	59	72	(62-81)
Tos la mayor parte de los días, al menos 3 meses al año			
Sí	22	26.8	(16-35)
No	60	73.2	(63-82)

res mostraron problemas con la respiración; sin embargo, es notorio que a pesar del porcentaje observado para este síntoma (20.7%), la frecuencia de manifestación del mismo en número de veces al año no es significativa.

Siete de los trabajadores manifestaron dificultad para caminar asociada con enfermedades cardiopulmonares; 23/82 tuvieron falta de aire en terreno llano o al subir pendiente suave, seguida, en menor proporción, por la falta de aire en terreno llano con personas de su misma edad. Estas cifras que se perciben como bajas pueden estar relacionadas con los tiempos promedio de trabajo en las ladrilleras que no superan los 11 años y de lo cual puede inferirse que aún no hay daño en estructuras anatómicas, como la membrana alvéolo-capilar, en la que tiene lugar el intercambio gaseoso. **Cuadro 2**

Los datos obtenidos en la relación de variables sociodemográficas con los síntomas respiratorios mostraron en términos generales que, del total de los síntomas explorados por el instrumento utilizado en el estudio, 7 de ellos se relacionan con la variable del cargo ocupado en la ladrillera por el trabajador. De esta forma, se evidenció significación estadística entre esta variable y los síntomas respiratorios de silbidos en el tórax ($p = 0.007$), silbidos sin estar resfriados ($p = 0.009$), falta de aire después de ejercicio ($p = 0.003$) y falta de aire en terreno llano o al subir pendiente suave ($p = 0.006$). Asimismo, se observó un grado de asociación menos fuerte de la variable mencionada, con síntomas como: falta de aire con los silbidos ($p = 0.015$), falta de aire en reposo ($p = 0.049$) y despertarse por tos ($p = 0.028$). **Cuadro 3**

Cuadro 2. Características de la respiración en los trabajadores de las ladrilleras de Tunja, Colombia (n = 82)

	Núm.	%	IC (95%)
Problemas con la respiración			
Sí	17	20.7	(12-29)
No	65	79.3	(70-89)
Frecuencia de manifestación de estos problemas			
Una vez al año	11	13.4	(57-78)
Dos veces al año	10	12.2	(4-19)
Tres o más veces al año	5	6.1	(0-11)
Ninguna	56	68.3	(57-78)
Dificultad para caminar por enfermedades cardiopulmonares			
Sí	7	8.5	(0.2-13)
No	75	91.5	(84-97)
Falta de aire en terreno llano o al subir pendiente suave			
Sí	23	28	(18-37)
No	59	72	(74-91)
Falta de aire en terreno llano con personas de su misma edad			
Sí	12	14.6	(2-15)
No	70	85.4	(62-81)
Falta de aire en terreno llano a su propio paso			
Sí	10	12.2	(4-19)
No	72	87.8	(80-95)

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4346

Cuadro 3. Síntomas respiratorios y cargo en la ladrillera (n = 82)

Síntomas respiratorios	Cargo en la ladrillera								
			Hornero	Quemador	Descarguero	Otro	Total	χ^2	Valor p
Silbidos	Sí	Núm.	7	2	3	13	25		
		%	8.5	2.4	3.7	15.9	30.5		
								12.101	0.007*
	No	Núm.	4	0	8	45	57		
		%	4.9	0	9.8	54.9	69.5		
Falta de aire con los silbidos	Sí	Núm.	5	2	3	10	20		
		%	6.1	2.4	3.7	12.2	24.4		
								10.504	0.015
	No	Núm.	6	0	8	48	62		
		%	7.3	0	9.8	58.5	75.6		
Silbidos sin estar resfriado	Sí	Núm.	7	0	3	10	20		
		%	8.5	0	3.7	12	24.4		
								11.489	0.009*
	No	Núm.	4	2	8	48	62		
		%	4.9	2.4	9.8	58.5	75.6		
Falta de aire en reposo	Sí	Núm.	2	1	4	5	12		
		%	2.4	1.2	4.9	6.1	14.6		
								7.950	0.049
	No	Núm.	9	1	7	53	70		
		%	11.0	1.2	8.5	64.6	85.4		
Falta de aire después del ejercicio	Sí	Núm.	4	1	6	6	17		
		%	4.9	1.2	7.3	7.3	20.75		
								14.139	0.003·*
	No	Núm.	7	1	5	6	52	65	
		%	8.5	1.2	6.1	7.3	63.4	79.3	
Despertarse por tos	Sí	Núm.	7	1	6	14	28		
		%	8.5	1.2	7.3	17.1	34.1		
								9.097	0.028
	No	Núm.	4	1	5	44	54		
		%	4.9	1.2	6.1	53.7	65.9		
Falta de aire en terreno llano o al subir pendientes suaves	Sí	Núm.	5	1	7	10	23		
		Núm.	6.1	1.2	8.5	12.2	28		
								12.389	0.006*
	No	Núm.	6	1	4	48	59		
		%	7.3	1.2	4.9	58.5	72		

* Significación estadística con $p \leq 0.05$. χ^2 de Pearson.

Respecto a la edad del trabajador de la ladrillera y su relación con los síntomas analizados en la población de estudio, se observó discreta asociación con síntomas como sibilancias (p = 0.011), falta de aire con los silbidos (p = 0.039), sibilancias sin estar resfriado (p = 0.039) y despertarse por tos (p = 0.025) y una relación con el síntoma respiratorio expectoración día y noche en invierno (p = 0.001). **Cuadro 4**

Al relacionar los síntomas respiratorios y los intervalos de años de trabajo en la ladrillera se evidenció asociación con todos los síntomas respiratorios, con mayor significación de los años de trabajo, con expectoración día y noche en invierno (p = 0.004). **Cuadro 5**

DISCUSIÓN

Los estudios confirman que los trabajadores de ladrillos están en alto riesgo de padecer enfermedades respiratorias y que el sexo masculino es el más afectado ya que éste es el sexo frecuente en el oficio ladrillero,[7,8] tal como lo evidencia este estudio.

Asimismo, se resalta aumento de síntomas respiratorios según los años de trabajo y la exposición prolongada a material particulado. El tiempo de exposición y el cargo desempeñado dentro de la ladrillera interfieren en la aparición de síntomas respiratorios, se infiere que después de 20 a 25 años de exposición comienza a disminuir progresivamente la función pulmonar.[7] La posible explicación de estas altas frecuencias de síntomas respiratorios en los trabajadores del horno y descargueros de ladrillos es una mayor exposición a los contaminantes del aire en comparación con los demás cargos.[7]

La prevalencia de asma ha variado del 6 al 14% en otros estudios realizados en entornos ocupacionales donde las exposiciones al polvo y al humo son más comunes;[8] sin embargo, en este estudio no pueden asociarse los antecedentes asmáticos ni su relación con síntomas respiratorios por el casi nulo hallazgo de este antecedente en la población estudiada.

En relación con los síntomas respiratorios, es claro que durante la cocción del ladrillo se producen grandes cantidades de humo y los artesanos están expuestos a la inhalación de los mismos, acarreando problemas de salud de tipo respiratorio.[9] Das mostró deterioro de la función pulmonar entre los moldeadores de ladrillo,[10] aspecto que si bien no podemos contrastar con los datos de este estudio, evidencia que los síntomas reportados son un indicio temprano de deterioro de la función pulmonar. Los resultados hallados concuerdan con los reportados en un estudio realizado en Zagreb, Croacia, donde se encontraron datos significativos de una prevalencia alta de tos crónica (31.8%) y sibilancias (24%) en la población.[11] Otro estudio indicó alta prevalencia de síntomas respiratorios, como tos (43%) y falta de aire (40%) en una población ladrillera.[5] Las investigaciones citadas se sustentan con lo encontrado en la población de ladrilleras estudiada. El tipo, cantidad, tamaño y plasticidad de las partículas inhaladas, así como la duración de la exposición y la resistencia individual determinan el tipo de síntomas, así como el curso de la enfermedad.

La correlación entre el cargo en la ladrillera y los síntomas respiratorios nos da indicios de que los trabajadores que desempeñan labores en el sector de hornos y descarga son los más propensos a padecer problemas respiratorios.[1] Como lo demuestra un estudio realizado en India, enfocado principalmente en los trabajadores de horno de ladrillo, hubo una frecuencia significativamente más alta de problemas respiratorios crónicos, como tos, disnea, sibilancias, etc., en comparación con los no expuestos directamente al humo producido por los hornos.[12,13]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4346

Cuadro 4. Síntomas respiratorios y límites de edad (n = 82)

Síntomas respiratorios			Límites de edad					
			Joven	Adulto	Viejo	Total	χ^2	Valor p
Silbidos	Sí	Núm.	0	24	1	25		
		%	0	29.3	1.2	30.5		
							9.052	0.011*
	No	Núm.	16	38	3	57		
		%	19.5	46.3	3.7	69.5		
Falta de aire con los silbidos	Sí	Núm.	0	19	1	20		
		%	0	23.2	.2	24.4		
							6.477	0.039
	No	Núm.	16	43	3	62		
		%	19.5	52.4	3.7	75.6		
Silbidos sin estar resfriado	Sí	Núm.	0	19	1	20		
		%	8.5	0	3.7	24.4		
							6.447	0.039
	No	Núm.	1	26	1	28		
		%	1.2	31.7	1.2	34.1		
Despertarse por tos	Sí	Núm.	1	26	1	28		
		%	8.5	1.2	7.3	34.1		
							7.359	0.025
	No	Núm.	15	36	3	54		
		%	18.3	43.9	3.7	65.9		
Expectoración día y noche en invierno	Sí	Núm.	0	10	3	13		
		%	0	12.2	3.7	15.9		
							13.507	0.001*
	No	Núm.	16	52	1	69		
		%	19.5	63.4	1.2	84.1		

* Significación estadística con $p \leq 0.05$. χ^2 de Pearson.

Sumado a esto, la elaboración y aplicación de cuestionarios de síntomas respiratorios con identificación de síntomas como disnea, tos, producción de esputo, sibilancias y la caracterización de factores de riesgo, como tabaquismo y exposición laboral a material particulado, deben contribuir a establecer un diagnóstico provisional y ayudar a identificar a los trabajadores que requieren espirometría como prueba confirmatoria.[8]

Es importante tener en cuenta otras variables, como el alto consumo de alcohol y el tabaquismo excesivo, que se han asociado con la aparición de síntomas respiratorios.[14,15,16] Asimismo, la prevalencia de síntomas respiratorios tiende a aumentar con la edad,[17,18] por lo que se ha planteado en algunos estudios la importancia de realizar un seguimiento a la población expuesta a cualquier tipo de partícula que pueda afectar la salud pulmonar.[19-22]

En la actualidad, existen cuestionarios que evalúan síntomas respiratorios y factores exposicionales que pueden contribuir a establecer un diagnóstico provisional y permite identificar a las personas que requieren estudios confirmatorios, como la espirometría; sin embargo, en la actualidad esta herramienta médica es infrautilizada.[23,24] Se ha evidenciado que la población expuesta en ladrilleras puede estar asintomática y sufrir alteraciones espirométricas, mostrando en la mayoría de los casos patrones obstructivos.[7,25,26,27] Es importante tener en cuenta que algunos estudios han encontrado que la exposición a este tipo de partículas aumenta el riesgo de otras enfermedades pulmonares, como el cáncer.[6]

Las partículas de sílice, generadas durante los procesos de producción de ladrillo, se depositan en los pulmones y provocan la producción de colágeno, afectando el parénquima de forma difusa; entre los hallazgos radiológicos de estos pacientes pueden evidenciarse nódulos redondeados pequeños que, habitualmente, aparecen primero en los lóbulos superiores y, posteriormente, en todos los campos pulmonares, los cuales se controlan retirando la exposición a dichas partículas.[28,29,30] Sin embargo, en caso de continuar con la exposición, estos nódulos pueden aumentar de tamaño y empiezan a manifestarse patrones restrictivos en la espirometría, con disminución de la distensibilidad pulmonar.[31,32,33] En términos histológicos, los nódulos silicóticos están compuestos por tejido hipocelular fibroso, rodeado por un anillo de macrófagos cargados de partículas de sílice. Los silicatos birrefringentes, en forma de aguja, pueden visualizarse en los macrófagos mediante luz polarizada al microscopio.[34]

La población estudiada no permite hacer extrapolación de datos a poblaciones similares, lo que le resta al estudio validez interna. Asimismo, aunque el cuestionario cuenta con validación de

Cuadro 5. Síntomas respiratorios y límites de años de trabajo en la ladrillera (n = 82) (continúa en la siguiente página)

Síntomas respiratorios			Cargo en la ladrillera							
			1 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	Total	χ^2	Valor p
Silbidos	Sí	Núm.	10	6	8	1	0	25		
		%	12.2	7.3	9.8	1.2	0.0	30.5		
									9.757	0.045
	No	Núm.	42	6	7	1	1	57		
		%	51.2	7.3	9.8	1.2	1.2	69.5		
Falta de aire en reposo	Sí	Núm.	4	5	2	1	0	12		
		%	4.9	6.1	2.4	1.2	0	14.6		
									11.219	0.024*
	No	Núm.	48	7	13	1	1	70		
		%	58.5	8.5	15.9	1.2	1.2	85.4		
Tos de día y de noche en invierno	Sí	Núm.	11	2	8	2	0	23		
		%	13.4	2.4	9.8	2.4	0	28.0		
									12.267	0.015*
	No	Núm.	41	10	7	0	1	59		
		%	50	12.2	8.5	0	1.2	72		

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4346

Cuadro 5. Síntomas respiratorios y límites de años de trabajo en la ladrillera (n = 82) (continuación)

Síntomas respiratorios			Cargo en la ladrillera							
			1 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	Total	χ^2	Valor p
Expectoración al levantarse en invierno	Sí	Núm.	5	4	6	1	0	16		
		%	6.1	4.9	7.3	1.2	0	19.5		
									10.138	0.038
	No	Núm.	47	8	9	1	1	66		
		%	57.3	9.8	11	1.2	1.2	80.5		
Expectoración día y noche en invierno	Sí	Núm.	3	3	5	1	1	13		
		%	3.7	3.7	6.1	1.2	1.2	15.9		
									15.208	0.004*
	No	Núm.	49	9	10	1	0	69		
		%	59.8	11	12.2	1.2	0	84.1		
Expectoración la mayor parte de los días al menos tres meses al año	Sí	Núm.	6	4	51	1	1	17		
		%	7.3	4.9	6.1	1.2	1.2	20.7		
									10.149	0.038
	No	Núm.	46	8	10	1	0	65		
		%	56.1	9.8	12.2	1.2	0	79.3		
Problemas con la respiración	Sí	Núm.	13	7	4	2	0	26		
		%	15.9	8.5	4.9	2.4	0	31.7		
									9.957	0.041
	No	Núm.	39	5	11	0	1	56		
		%	47.6	6.1	13.4	0	1.2	68.3		
Falta de aire en terreno llano	Sí	Núm.	4	4	3	0	1	12		
		%	4.9	4.9	3.7	0	1.2	14.6		
									11.886	0.018*
	No	Núm.	48	8	12	2	0	70		
		%	58.5	9.8	14.6	2.4	085.4			

* Significación estadística con $p \leq 0.05$. χ^2 de Pearson.

fiabilidad, el lenguaje que utiliza difiere del utilizado en el contexto colombiano, aspecto que plantea la necesidad de realizar la validación de este instrumento. El trabajo es el primer ejercicio explorador de síntomas respiratorios locales, con un instrumento poco difundido y utilizado que permite la evaluación de trastornos respiratorios en el ámbito laboral y comunitario.

Los resultados obtenidos proporcionan datos de base muy importantes para la implantación de un programa de gestión en seguridad y salud en el trabajo en las ladrilleras intervenidas, fortaleciendo la utilización de elementos de protección personal, para así minimizar el riesgo de sufrir enfermedades de tipo ocupacional, como lo refieren los estudios mencionados.

Agradecimientos

A los trabajadores y propietarios de las fábricas de ladrillo de la ciudad de Tunja, Colombia.

REFERENCIAS

1. Das B. Assessment of occupational health problems and physiological stress among the brick field workers of West Bengal, India. Int J Occup Med Env 2014; 27 (3): 413-425. doi: 10.2478/s13382-014-0262-z.
2. Fuertes G, Johanna Z. Estrategias preventivas sobre factores de riesgo ocupacionales de enfermedades respiratorias en ladrilleros de Chapuel [Tesis de Licenciatura]. Ecuador: Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2017.
3. López SS, Veja VS, Viera AO, Gómez YR. Diseño de un cuestionario de síntomas respiratorios: análisis de confiabilidad y validez. Rev Cuba Salud Trab 2005; 6 (2): 26-34.
4. Barraza-Salas JH, Martínez-Riz AB, Romero-Paredes JJ, Esparza-Piña JA, Romero-García JR, Macías-Cárdenas TB, et al. Evaluación de los riesgos y las exigencias laborales que encaran los fabricantes de ladrillo. El caso de Tepic, Nayarit, México. Salud Jalisco 2018; 1 (2): 107-113.
5. Chien VC, Chai SK, Hai DN, Takaro TK, Checkoway H, Keifer M, et al. Pneumoconiosis among workers in a Vietnamese refractory brick facility. Am J Ind Med 2002; 42: 397-402. doi: 10.1002/ajim.10125.
6. Dong D, Xu G, Sun Y, Hu P. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. Scand J Work Environ Health 1995; 21 suppl 2: 69-72.
7. Shaikh S, Nafees AA, Khetpal V, Jamali AA, Arain AM, Yousuf A. Respiratory symptoms and illnesses among brick kiln workers: a cross sectional study from rural districts of Pakistan. BMC Public Health 2012; 12 (1): 999. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-999.
8. Carreño-Parada JA, Ariza-Cardozo EJ. Determinar las características demográficas y resultados espirométricos en trabajadores de la Asociación Nacional de Fabricantes de Ladrillos y Materiales de Construcción (Anafalco) en el mes de agosto del 2013. Universidad del Rosario 2014.
9. Ledesma LEB, Escorza MAQ, Salinas JVC, Ortega PI, Gracia MAC, Aguilar HRG, et al. La experiencia de las personas que elaboran artesanalmente ladrillo y que afecta su salud, en un parque ladrillero de Durango, México. Cienc Humanismo Salud 2016; 2 (3): 104-115.
10. Das S, Bagchi A, Gangopadhyay S, Ghosh S. Comparison of lung related discomforts among female mud molders and brick carriers of brick manufacturing unit of West Bengal, India. IJHSR 2016; 6 (8): 135-141.
11. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter E, Kern J, Doko-Jelinic J, Godnic-Cvar J. Respiratory findings in workers employed in the brick-manufacturing industry. J Occup Environ Med 1998; 40 (9): 814-820. doi: 10.1097/00043764-199809000-00011.
12. Tandon S, Gupta S, Singh S, Kumar A. Respiratory abnormalities among occupationally exposed, non-smoking brick kiln workers from Punjab, India. Int J Occup Environ Med 2017; 8 (3): 1036-166-73. doi: 10.15171/ijoem.2017.1036.
13. Carreño-Parada J, Ariza-Cardozo E. Características demográficas y resultados espirométricos en trabajadores de la Asociación Nacional de Fabricantes de Ladrillos y Materiales de Construcción. Agosto 2013; 3.
14. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57: 964-66. doi: 10.1136/thorax.57.11.964.
15. Godoy P, Dominguez A, Alcaide J et al. Characteristics of tuberculosis patients with positive sputum smear in Catalonia, Spain. Eur J Public Health 2004; 14 (1): 71-5. doi: 10.1093/eurpub/14.1.71.
16. Coetzee N, Yach D, Joubert G. Crowding and alcohol abuse as risk factors for tuberculosis in the Mamre population. S Afr Med J 1988; 74 (7): 352-4.
17. Charles N, Thomas B, Watson B, et al. Care seeking behaviour of chest symptomatics: a community based study done in South India after the implementation of the RNTCP. PLoS One 2010; 5 (9): e12379. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012379.
18. Sudha G, Nirupa C, Rajasakthivel M, et al. Factors influencing the care-seeking behaviour of chest symptomatics: A community-based study involving rural and urban population in Tamil Nadu, South India. Trop Med Int Health 2003; 8 (4): 336-41. doi: 10.1046/j.1365-3156.2003.01010.x.
19. Das B. Assessment of respiratory symptoms and lung function values among the brick field workers of West Bengal, India. Arch Environ Occup Health 2015; 220-230. DOI:10.1080/19338244.2015.1067177.
20. Sanjel S, Khanal SN, Thygerson SM, Carter WS, Johnston JD, Joshi SK. Respiratory symptoms and illnesses related to the concentration of airborne particulate matter among brick kiln workers in Kathmandu valley, Nepal. Ann Occup Environ Med 2017; 29: 9. DOI: 10.1186/s40557-017-0165-0.
21. Hussan A, Bhat GA, Sheikh MA. Impact of brick kiln and vehicular emissions on lichen diversity in khanabal area of Anantnag District (J&K), India. Int Res J Environ Sci 2013; 2 (4): 30-3.
22. Al-Shamma YMH, Dinana FM, Dosh BA. Physiological study of the effect of employment in old brick factories on the lung function of their employees. J Environ Stud 2009; 1: 39-46.
23. Roberts N, Smith S, Partridge M. Why is spirometry underused in the diagnosis of the breathless patient: a qualitative study. BMC Pulmonary Medicine 2011; 11: 37. https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-37.
24. Koefoed M, Søndergaard J, Christensen, Jarbol DE. Influence of socioeconomic and demographic status on spirometry testing in patients initiating medication targeting obstruc-

 https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4346

tive lung disease: a population-based cohort study. BMC Public Health 2013, 13: 580. doi: 10.1186/1471-2458-13-580.

25. Hill K, Hodder R, Blouin M, et al. Identifying adults at risk of COPD who need confirmatory spirometry in primary care. Can Fam Physician 2011; 57: e51-7.
26. Vien Chinh Chien, Sanders Kim Chai, Doan Ngoc Hai, Tim Takaro, et al. Pneumoconiosis among workers in a Vietnamese refractory brick facility. Am J Industrial Med 2002; 42: 397-402. doi: 10.1002/ajim.10125.
27. Manzar N, Haque AS, Manzar B, Irfan M. The efficacy of spirometry as a screening tool in detection of air flow obstruction. Open Respir Med J 2010; 4: 71-75. doi: 10.2174/1874306401004010071.
28. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. Radiographics 2006; 26: 59-77. https://doi.org/10.1148/rg.261055070.
29. Kim KI, Kim CW, Lee MK, Lee KS, Park CK, Choi SJ, et al. Imaging of occupational lung disease. Radiographics 2001; 21: 1371-91. https://doi.org/10.1148/radiographics.21.6.g01nv011371.
30. Ooi GC, Tsang KW, Cheung TF, Khong PL, Ho IW, Ip MS, et al. Silicosis in 76 men: qualitative and quantitative CT evaluation-clinical-radiologic correlation study. Radiology 2003; 228: 816-25. doi: 10.1148/radiol.2283020557.
31. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD. Enfermedades pulmonares producidas por la inhalación de polvo inorgánico. En: Fundamentos de las enfermedades del tórax. 3rd ed. Barcelona: Masson; 2006: 716-20.
32. Ooi CG. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. En: Müller NL, Silva CI, editores. Imaging of the chest. 1st ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008: 1117-36.
33. Kinsella M, Müller N, Vedal S, Staples C, Abboud RT, Chan-Yeung M. Emphysema in silicosis. A comparison of smokers with nonsmokers using pulmonary function testing and computed tomography. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1497-500. doi: 10.1164/ajrccm/141.6.1497.
34. Müller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T. Occupational lung disease. En: Diseases of the lung: Radiologic and pathologic correlations. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003; 183-9.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 716-720.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5717

Efluvio telógeno y alopecia areata: síntomas asociados en pacientes con COVID-19 persistente

Telogen effluvium and alopecia areata: associated symptoms in patients with long COVID-19.

Fernando Carlos Guillén-Ortega

Resumen

ANTECEDENTES: El SARS-CoV-2 ataca principalmente al aparato respiratorio, pero conforme se ha conocido más acerca del virus, otros órganos también han resultado afectados. A medida que transcurre el tiempo, surgen nuevos síntomas, ya no en la fase aguda, ahora en la etapa crónica, en lo que se ha denominado COVID persistente (*long COVID*).

OBJETIVO: Comunicar uno más de los síntomas que experimentan los pacientes que se encuentran en lo que se ha denominado COVID persistente (*long COVID-19*).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio tipo serie de casos efectuado del 1 de octubre de 2020 al 31 de marzo de 2021 en la consulta de Neumología en un centro médico privado en el estado de Chiapas, México, que incluyó pacientes que habían informado caída de cabello de causa inexplicable posterior a la infección por SARS-CoV-2.

RESULTADOS: Se recabó información de 28 pacientes, 16 hombres y 12 mujeres; la caída de cabello inició al mes de la infección y en 5/28 persistió más de 6 meses.

CONCLUSIONES: Al tener una serie de casos donde todos tienen en común haberse infectado por SARS-CoV-2, la asociación resulta imposible, por lo que estas alteraciones del folículo capilar pueden ser ocasionadas por el cuadro de SARS-CoV-2 y deberán incluirse en el largo listado de síntomas que se manifiestan en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Efluvio; alopecia; SARS-CoV2.

Abstract

BACKGROUND: SARS-CoV-2 mainly attacks the respiratory system, but as more has become known about the virus, other organs have also been affected. As time passes, new symptoms emerge, no longer in the water phase, now in the recovery stage in what has been called long COVID or persistent COVID.

OBJECTIVE: To communicate one more of the symptoms of patients with long COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: A case series study was done from October 1st 2020 to March 31st 2021 at Neumology consultation of a private medical center at Chiapas, Mexico, including patients that had recurrently reported hair loss of unexplained cause after the SARS-CoV-2 infection.

RESULTS: Information was collected from 28 patients, 16 men and 12 women, the hair loss began one month after the infection and in 5/28 it persisted for more than 6 months.

CONCLUSIONS: Having a series of cases where all have in common having been infected by SARS-CoV-2, the association is impossible, so these alterations of the hair follicle can be caused by SARS-CoV-2 and should be included to the long list of symptoms that occur in this entity.

KEYWORDS: Effluvium; Alopecia; SARS-CoV-2.

Médico neumólogo.

Recibido: 16 de mayo 2021
Aceptado: 8 de junio 2021

Correspondencia
Fernando Carlos Guillén Ortega
dr_fernando_guillen@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Guillén-Ortega FC. Efluvio telógeno y alopecia areata: síntomas asociados en pacientes con COVID-19 persistente. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 716-720.

ANTECEDENTES

El pelo es un anexo cutáneo que forma parte de la imagen, identidad y origen étnico de cada persona. La papila folicular, el bulbo y el tallo son las principales estructuras de éste, que a su vez tienen varias capas.[1]

La producción de pelo es un proceso cíclico que depende de la interacción del epitelio folicular con la papila mesenquimatosa dérmica adyacente y sigue un ciclo que tiene tres etapas: la anágena que es una fase de síntesis activa de los diferentes elementos que constituyen el pelo, la transicional o catágena y la de reposo o telógena. Esta última tiene duración variable, pero su evolución natural es a la involución del pelo maduro y su desprendimiento, con lo que se reinicia una nueva fase anágena.[2,3]

El término efluvio telógeno fue descrito por Kligman[4] en 1961 al referirse a un padecimiento caracterizado por pérdida excesiva del pelo telógeno, en función de una alteración en el ciclo normal del desarrollo del pelo. Esta afección es distinta a otros tipos de alopecia o pérdida de pelo y es secundaria a causas tóxicas, metabólicas, nutricionales, infecciones, medicamentos y al puerperio. Por otro lado, la alopecia areata se considera una enfermedad compleja con origen poligénico y ambiental,[5] debido a que intervienen diversos factores, como la respuesta autoinmunitaria localizada al folículo piloso,[6] desencadenada por la interacción de factores genéticos ya comprobados con otros, como los infecciosos y psicológicos, entre los que se incluye al estrés como parte de este complejo.[7]

En la actual pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, un sinnúmero de síntomas se han enumerado por los pacientes, algunos con mayor efecto, como disnea, tos, taquicardia, palpitaciones o dolor torácico, que los limita para realizar actividades diarias;[8] sin embargo, existen manifestaciones que no amenazan la vida, pero que generan gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes, como el efluvio telógeno o la alopecia areata, que pueden repercutir negativamente en los pacientes porque favorecen ansiedad o depresión.[9]

El objetivo de este trabajo es comunicar uno más de los síntomas que experimentan los pacientes que se encuentran en lo que se ha denominado COVID persistente (*long COVID*).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio tipo serie de casos efectuado en pacientes atendidos en la consulta de Neumología en un centro médico privado en el estado de Chiapas, México, del 1 de octubre de 2020 al 31 de marzo de 2021. Los criterios de inclusión fueron: *1)* pacientes con diagnóstico de enfermedad por SARS-CoV-2 comprobado por prueba de PCR, anticuerpos IgG (o ambas) que acudieron a la consulta de Neumología; *2)* que hubiera transcurrido más de un mes desde el inicio de los síntomas y *3)* autorización por escrito para participar en el estudio.

Como parte de la evaluación de las manifestaciones extrapulmonares, se interrogó a los pacientes de manera intencionada en relación con la caída de cabello y, en caso de ser positiva, se procedió a la exploración física para corroborar la misma, así como el tiempo de evolución y se trató de determinar si la intensidad de la infección del SARS-CoV-2 se asociaba con el grado de afección de acuerdo con la clasificación publicada por los CDC.[10] Se define caso leve cuando se manifiesta una variedad de signos y síntomas (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato), sin dificultad para respirar, disnea de esfuerzo ni imágenes anormales. Se define caso moderado cuando hay evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clí-

nica o los estudios de imagen, con $SpO_2 \geq 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar; caso grave si la SpO_2 es menor de 94% en el aire ambiente al nivel del mar, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg o infiltrados pulmonares > 50% y crítico cuando los pacientes tienen síndrome de dificultad respiratoria aguda o choque séptico.

RESULTADOS

Se evaluaron 28 pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 que tenían caída de cabello, la edad promedio fue de 59 años, 16 eran hombres y 12 mujeres. En 5 casos se requirió manejo hospitalario por neumonía grave, 10 casos fueron moderados y 13 casos leves. La caída de cabello fue mayor en extensión y más prolongada en mujeres, en aproximadamente 5 casos la caída duró más de 6 meses. En relación con la manifestación del caso, se observó asociación entre la gravedad y cronicidad, es decir, los pacientes con necesidad de hospitalización tuvieron más meses con caída de cabello, y en un caso se llegó prácticamente a la calvicie. Sin embargo, en el resto de los casos no se observó asociación entre la gravedad y la cronicidad, ya que, por ejemplo, en un caso leve la caída de cabello fue sostenida a lo largo de más de seis meses (**Cuadro 1**). El efluvio telógeno se observó en 24/28 casos y en 4/28 casos fue alopecia areata. **Figura 1**

DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 ha demostrado ser un virus que genera afección multiorgánica y las manifestaciones dermatológicas de piel y anexos no han quedado exentas, así lo reportaron Carpio-Orantes y su grupo en una serie de 100 pacientes en la que el 7% tuvo alopecia.[11] En esta serie de casos el objetivo fue destacar lo observado a lo largo de los últimos meses en la atención de pacientes que superan la fase aguda de la infección. En la bibliografía se ha informado la asociación entre efluvio telógeno agudo y dengue, infección por virus de inmunodeficiencia humana, influenza, fiebre tifoidea, escarlatina, neumonía, tos ferina, tuberculosis, malaria y choque séptico.[12,13,14]

El efluvio telógeno en pacientes con SARS-CoV-2 se reportó recientemente en la bibliografía en una serie de casos, por lo que deberá considerarse una causa más de las enfermedades que lo ocasionan y posiblemente la explicación para los casos en los que el problema se prolonga se deba a que los pacientes que han experimentado una hospitalización prolongada por infección grave por SARS-CoV-2 mostraron aumento constante de citocinas proinflamatorias (interleucina 1b, interleucina 6, factor de necrosis tumoral α e interferón tipo 1 y 2), que pueden explicar las manifestaciones cutáneas relacionadas con la infección, como la urticaria, la vasculopatía livedoide, la erupción similar a la varicela y los dedos de los pies COVID.[15-18] La tormenta de citocinas puede promover el efluvio telógeno al dañar las células de la matriz productora de cabello.[19]

Por último, la repercusión psicológica observada en otros trastornos del cabello es mayúscula, las mujeres con alopecia tienen más problemas

Cuadro 1. Asociación de la manifestación de la infección y la temporalidad del efluvio telógeno y alopecia areata

	♂ 16	♀ 12	Meses de caída de cabello		
			Más de 6 meses	3-6 meses	Menos de 3 meses
Caso leve de SARS-CoV-2	5	8	1	11	7
Caso moderado de SARS-CoV-2	8	2	0	3	2
Caso grave de SARS-CoV-2	3	2	4	0	0

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5717

Figura 1. Efluvio telógeno en diferentes localizaciones del cuero cabelludo.

psicosociales que los hombres y que mujeres sin este problema.[20] Cerca del 40% de las mujeres con alopecia tienen problemas maritales y aproximadamente el 63% señala tener problemas en el área laboral.[21] En numerosos estudios se pone de manifiesto la repercusión psicológica negativa que tiene la alopecia en las mujeres, en la mayor parte de las investigaciones se demuestra que los pacientes con alopecia tiene niveles de ansiedad y depresión mayores que los controles, además de baja autoestima y mala calidad de vida.[22,23]

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 ha generado afecciones a órganos poco antes vistas. Llama la atención el proceso mórbido que ocurre a lo largo del tiempo, con aparición de síntomas fuera de la fase aguda, como los trastornos del cabello observados en esta serie de casos, que, a pesar de que no es una manifestación que ponga en riesgo de manera directa la vida, se ha demostrado que se asocia con disminución de la satisfacción de la imagen corporal, favorece inseguridad, aislamiento social, ansiedad y depresión, lo que ocasiona un círculo vicioso con terribles consecuencias, por lo que minimizar esta manifestación puede ser un terrible error por parte del clínico.

REFERENCIAS

1. Paus R, Peker S, Sundberg JP. Biology of hair and nails. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology textbook, 2nd ed. Londres, Mosby Elsevier, 2008; 965-1073.
2. Paus R. Control of the hair cycle and hair diseases as cycling disorders. Curr Opin Dermatol 1996; 3: 248-258.
3. Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ. Hair follicle growth controls. Dermatol Clin 1996; 14: 543-558.
4. Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss: telogen effluvium. Arch Dermatol 1961; 83: 175-198. doi:10.1001/archderm.1961.01580080005001.
5. Tosti A, Bardazzi F, Guerra L. Alopecia areata and thyroid function in children. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 1118-1119. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)80009-1.
6. Happle R, Van der Steen PH, Pret C. The Renbök phenomenon: an inverse Köbner reaction observed in alopecia areata. Eur J Dermatol 1991; 3: 228-230.
7. Blaumeiser B, Van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, et al. Familial aggregation of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 627-632. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.007.
8. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ 2021; 372: n136. doi:10.1136/bmj.n136.
9. Guerra-Tapia A, González-Guerra E, de la Cruz-Bertolo J. Alopecia femenina y sistemas de integración capilar: estudio de la repercusión psicológica. Med Cutan Iber Lat Am 2012; 40 (4): 103-108. DOI:10.4464/MD.2012.40.4.5024.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.
11. Carpio-Orantes LD, García-Mendez S, Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, et al. Dermatological manifestations

in patients with COVID-19 pneumonia in Veracruz, Mexico. Dermatol Arch 2020; 4 (1): 112-114.

12. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Efluvio de telógeno. Med Int Mex 2011; 27 (3): 294-298.
13. Bernstein GM, Crollick JS, Hassett JM Jr. Postfebrile telogen effluvium in critically ill patients. Crit Care Med 1988; 16: 98-99. doi: 10.1097/00003246-198801000-00020.
14. Chu C-B, Yang CC. Dengue-associated telogen effluvium: a report of 14 patients. Dermatologica Sinica 2017; 35 (3): 124-126. https://doi.org/10.1016/j.dsi.2017.03.005.
15. Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, Radi G, et al. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. Dermatol Ther 2021; 34: e14547. doi.org/10.1111/dth.14547.
16. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the cytokine storm' in COVID-19. J Infection 2020; 80 (6): 607-613. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037.
17. Garg S, Garg M, Prabhakar N, Malhotra P, Agarwal R. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: from skin to organ systems. Dermatol Ther 2020; e13859. https://doi.org/10.1111/dth.13859.
18. Diotallevi F, Campanati A, Bianchelli T, Bobyr I, et al. Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: case series. J Med Virol 2020; 92: 2332-2334. doi: 10.1002/jmv.26012.
19. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. Arch Dermatol 1993; 129 (3): 356-363. doi: 10.1001/archderm.129.3.356.
20. Cash TF, Price VH, Savin RC. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: comparisons with balding men and with female control subjects. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 568-75. doi: 10.1016/0190-9622(93)70223-g.
21. Hunt N, McHale S. Understanding alopecia. London, United Kingdom: Sheldon, 2004; 1218.
22. York J, Nicholson T, Minors P, Duncan DF. Stressful life events and loss of hair among adult women, a case-control study. Psychol Rep 1998; 82 (3 Pt 1): 1044-6. doi: 10.2466/pr0.1998.82.3.1044.
23. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. BMJ 2005; 331: 951-3. doi: 10.1136/bmj.331.7522.951.

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.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5717

Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 721-727.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5755

Lesión renal aguda como predictor de alta hospitalaria en pacientes con COVID-19

Acute kidney injury as a predictor of hospital discharge in COVID-19 patients.

Ana Irene Pérez-Echavarría,[1] Miriam Yáñez-Morales,[4] Javier Camarillo-Cisneros,[2] Fernando Alonso Ramos-Luján,[5] María Isabel Saad-Manzanera,[3] Arely Estefania Contreras-Pacheco,[1] Jesús Solís-Valdez,[3] Sofía Carolina González-Cristóbal,[6] Luis Bernardo Enríquez-Sánchez[7]

Resumen

ANTECEDENTES: Desde que inició la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 se han identificado factores de riesgo. Éstos pueden causar complicaciones en pacientes con comorbilidades, la lesión renal aguda es una de las complicaciones más importantes del COVID-19.

OBJETIVO: Identificar una posible relación entre los indicadores de la función renal al ingreso y el desenlace del individuo hospitalizado por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 que ingresaron al Hospital Central del Estado de Chihuahua del 1 de abril al 20 de octubre de 2020. Se realizó un modelo de regresión logística binaria.

RESULTADOS: Se incluyeron 266 pacientes; se encontró que el 82% no tenía lesión renal aguda al ingreso, 11.7% se encontraba en etapa AKIN I, un 13.5% en etapa II y el 4.5% en etapa III. Los pacientes con COVID-19 sin lesión renal aguda tuvieron mayor probabilidad de egreso hospitalario que los que padecieron lesión renal aguda.

CONCLUSIONES: La lesión renal influye en el pronóstico del paciente con COVID-19; los pacientes que se encontraron fuera de rango de lesión renal aguda con base en la creatinina sérica de ingreso tienen más probabilidad de ser egresados por mejoría clínica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; lesión renal aguda; creatinina; pronóstico.

Abstract

BACKGROUND: Since the beginning of the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, risk factors have been identified. These can lead to complications in patients with comorbidities, acute renal injury is one of the most important complications of COVID-19.

OBJECTIVE: To identify a possible relationship between the indicators of the patient's renal status upon admission and the outcome.

MATERIALS AND METHODS: An observational study (retrospective cohort) of patients (series of confirmed cases of COVID-19) who were admitted to the Hospital Central del Estado de Chihuahua, Mexico, from April 1st to October 20th, 2020. A binary logistic regression model was performed.

RESULTS: There were included 266 patients. It was found that 82% did not present acute kidney injury on admission, 11.7% were in stage AKIN I, 13.5% AKIN II and 4.5% AKIN III. Patients with COVID-19 without acute renal injury had a higher probability of hospital discharge than those who developed acute renal injury.

CONCLUSIONS: Kidney injury influences the prognosis of patients with COVID-19; patients out of range of acute kidney injury based on basal serum creatinine have more probability of being discharged by clinical improvement.

KEYWORDS: COVID-19; Acute kidney injury; Creatinine; Prognosis.

[1] Médico general.
[2] Investigador SNI-1.
[3] Médico pasante del servicio social.
Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México.
[4] Residente de Medicina Interna, Christus Muguerza, Hospital Del Parque, Chihuahua, México.
[5] Médico especialista en Nefrología.
[6] Médico residente de Cirugía General.
[7] Médico especialista de Cirugía General.
Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua, México.

Recibido: 24 de mayo 2021

Aceptado: 8 de junio 2021

Correspondencia
Luis Bernardo Enríquez Sánchez
investigacionhcu@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Pérez-Echavarría AI, Yáñez-Morales M, Camarillo-Cisneros J, Ramos-Luján FA, Saad-Manzanera MI, Contreras-Pacheco AE, Solís-Valdez J, González-Cristóbal SC, Enríquez-Sánchez LB. Lesión renal aguda como predictor de alta hospitalaria en pacientes con COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 721-727.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 en Wuhan, China, surgió un grupo de casos con neumonía atípica cuyo origen no se conocía al momento; el 7 de enero de 2020 se aisló un virus que compartía similitudes con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), categorizado dentro de la familia de los coronavirus, llamado SARS-CoV-2 (COVID-19).[1] Desde diciembre de 2019 a la fecha (enero de 2021) se han registrado más de 93 millones de casos confirmados y más de 2 millones de muertes en todo el mundo desde el inicio de la pandemia.[2]

La población más susceptible está representada por adultos mayores e individuos con enfermedades preexistentes (entre las principales: obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica) en los que se identificaba una tasa de mortalidad mayor del 8%.[3]

La enfermedad puede cursar desde asintomática hasta un cuadro de neumonía severa acompañado de insuficiencia orgánica múltiple, que puede culminar en la muerte del paciente. El periodo de incubación estimado es de 7 a 14 días,[4] el cuadro típico cursa con fiebre, tos, dificultad respiratoria de manera predominante y, en menor proporción, dolor muscular, confusión, cefalea, odinofagia, rinorrea, dolor torácico, diarrea, náuseas y vómitos.[5]

Los pacientes con enfermedades graves pueden manifestar disnea e hipoxemia dentro de una semana después del inicio de la enfermedad, que puede progresar rápidamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia orgánica.[6] Hallazgos recientes confirmaron la estrecha relación entre el daño alveolar y tubular (eje pulmón-riñón) en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.[7]

La lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) es una de las complicaciones más importantes del COVID-19. Actualmente, varios estudios han demostrado que la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19 con lesión renal aguda es elevada (8-23%),[8] especialmente cuando se requiere terapia de reemplazo renal. Se ha informado lesión renal aguda hasta en el 25% de los pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2, especialmente en los que tienen comorbilidades.[9]

La patogenia completa de la lesión renal es multifactorial.[10] A pesar de la información muy limitada de la participación renal en COVID-19, la lesión renal aguda parece implicar un proceso complejo impulsado por mecanismos específicos de COVID-19, como la lesión celular directa resultante de la entrada viral a través del receptor (ACE2) que se expresa altamente en el riñón[9] (se cree que SARS-CoV-2 podría infectar directamente los túbulos renales humanos e inducir inclusiones tubulares renales citoplasmáticas), tormenta de citocinas, activación de la vía angiotensina II, la activación de la vía inmunitaria innata y adaptativa, la desregulación del complemento, hipercoagulación y microangiopatía que interactúan con factores de riesgo comunes y conocidos de lesión renal aguda.[11] Los mecanismos inespecíficos incluyen alteraciones hemodinámicas, insuficiencia cardiaca derecha, concentraciones elevadas de PEEP en pacientes que requieren ventilación mecánica, hipovolemia, administración de fármacos nefrotóxicos y sepsis.[9]

El objetivo de este artículo es determinar la relación existente entre los indicadores del estado renal del paciente (principalmente creatinina sérica) que cursa con una infección bien establecida por SARS-CoV-2 y el valor predictivo de éste en el desenlace de los pacientes hospitalizados.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5755

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes que ingresaron al Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua, México, en el periodo comprendido entre el 1 de abril y el 20 de octubre de 2020.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos con diagnóstico positivo de COVID-19 por PCR-RT ingresados al Hospital Central del Estado de Chihuahua, con expediente clínico completo, con al menos un registro inicial de laboratorio que reflejara la función renal y se excluyeron los que no tuvieran prueba confirmatoria de COVID-19, menores de 18 años y los que no tuvieran reportado al menos un resultado de creatinina sérica. Los datos se recolectaron conforme el ingreso del paciente y se registraron en el expediente clínico, los considerados para el análisis fueron creatinina sérica, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre, urea, edad, sexo, estado o desenlace clínico del paciente y comorbilidades.

Se calculó el tamaño mínimo de muestra de 163 pacientes en una población de 960 pacientes considerando una frecuencia esperada de lesión renal aguda en pacientes COVID-19 del 15% (según los últimos reportes en pacientes sin comorbilidades), un poder de la prueba del 80% y un nivel de confianza del 95%. Se consideró una proporción de sujetos expuestos y no expuestos de 1:1.

Los datos se capturaron en la aplicación de Google, Google Sheets, que sirvió como la base de datos inicial, para posteriormente ordenar y limpiar la base en el programa Microsoft Excel (versión 16.43). Para las variables medidas en escala de razón se reportó el promedio y la desviación estándar (DE); por su parte, para las variables nominales y ordinales se informó la frecuencia y proporción correspondiente. Se realizó una regresión logística binaria para evaluar el efecto de las concentraciones de creatinina sérica al ingreso, en el desenlace clínico del paciente, seguido de la obtención de la prueba X^2 Ómnibus y R^2 Nagelkerke.

El análisis estadístico se desarrolló en el programa estadístico SPSS versión 22.0, considerando estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales, se han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes según la Ley General de Salud, se cuenta con la autorización por parte del comité de ética de la institución para el uso, análisis y reporte de la información obtenida. El consentimiento informado no fue necesario para el desarrollo de este protocolo ya que se utilizaron los datos de manera completamente anónima y no se intervino de ninguna manera con la evolución o el estado de salud del paciente.

RESULTADOS

De la muestra inicial de 300 pacientes se excluyeron 34 pacientes que no contaban con la información necesaria completa y se eliminaron todos los que continuaban hospitalizados hasta el 30 de noviembre de 2020. Así, se obtuvieron 266 pacientes para estudio. La edad promedio de la población analizada fue de 58 ± 13.8594 años; 94 (35.3%) eran hombres y al 61.3% se le otorgó el alta médica a su domicilio. En cuanto a comorbilidades, el 72.5% (n = 193) tenía alguna, como hipertensión arterial (45.9%), diabetes mellitus (36.1%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3.4%), enfermedad renal crónica (5.6%), cáncer (0.8%) o sobrepeso u obesidad (29.7%). **Figura 1**

En cuanto a la función renal, se obtuvo que el 82% no tenía lesión renal aguda al momento del

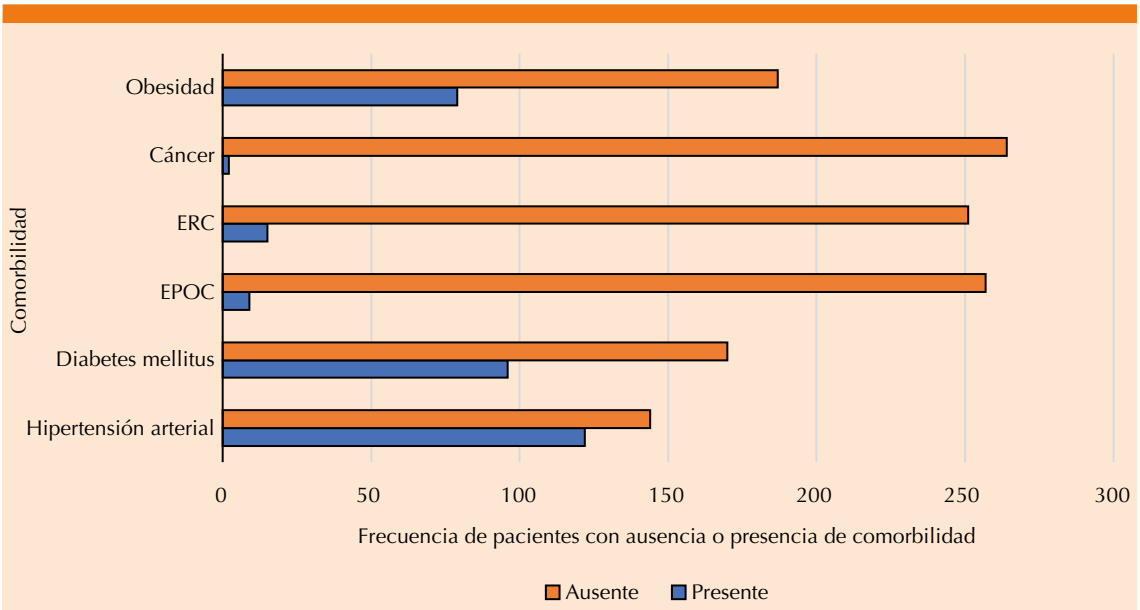


Figura 1. Frecuencia de comorbilidades de la muestra.
ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ingreso, 11.7% se encontraba en etapa AKIN I, 13.5% en etapa AKIN II y 4.5% en etapa AKIN III con los valores de creatinina sérica de ingreso. **Figura 2**

El modelo de regresión fue estadísticamente significativo (prueba Ómnibus X^2 = 13.736; p = 0.003). El modelo explica el 6.8% (R^2 de Nagelkerke) de la variancia en el desenlace y clasifica correctamente el 65.8% de los casos. La sensibilidad fue del 29.1%, la especificidad del 89%, el valor predictivo positivo (VPP) del 88.95% y el valor predictivo negativo (VPN) del 29.12%. De las cuatro variables predictoras (etapas de lesión renal aguda), únicamente la variable sanos (SinLRA) fue estadísticamente significativa (Exp(B) = 0.252; IC95% [0.073-0.864]; p = 0.028), lo que sugiere que los pacientes con COVID-19 sin lesión renal aguda o que no padecen lesión renal tienen mayor probabilidad de egreso hospitalario que los que manifiestan lesión renal aguda.

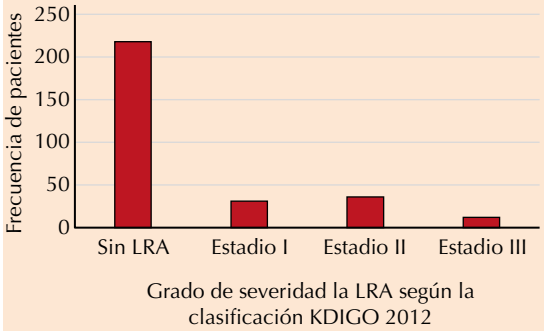


Figura 2. Frecuencia del estado renal de los pacientes. *KDIGO 2012, 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.
LRA: lesión renal aguda.

DISCUSIÓN

Un estudio de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) ha encontrado hasta el momento en

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5755

300 pacientes registrados con COVID-19 que padecieron lesión renal aguda que la mayoría eran hombres (69.9%) con edad promedio de 69 años, el 71% se conocían con hipertensión arterial sistémica, el 36% con diabetes, el 31% con enfermedades cardiovasculares y el 31% con enfermedad renal crónica.[12] Lo que podemos relacionar con los resultados obtenidos en esta investigación, en la que el promedio de edad de los pacientes de nuestra muestra corresponde a mayores de 50 años y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (45.9%) y diabetes mellitus (36.1%). Dato que también se relaciona con los resultados obtenidos por Guan y colaboradores,[13] quienes, al estudiar 1099 pacientes, reportaron que el 58% eran varones con edad promedio de 47 años y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (15%), diabetes mellitus (7.4%) y enfermedad renal crónica (0.7%).

Se ha encontrado que la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 es muy variable dependiendo de la población estudiada. En las primeras publicaciones que estudiaban pocos pacientes, se reportaba una incidencia de lesión renal aguda en pacientes que cursaban con infección por SARS-CoV-2 relativamente baja, del 3 al 9%. Sin embargo, estudios posteriores reportaron una incidencia del 20 al 40% en este tipo de pacientes,[14] comúnmente en los hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y con cuadro clínico de COVID-19 severo. En el estudio realizado en 199 pacientes por Cao y su grupo[15] se obtuvo una frecuencia de pacientes con lesión renal aguda del 4.5%, en contraste con el 27% de pacientes con lesión renal aguda reportados en la investigación de Diao y su grupo[16] con 84 pacientes. A lo anterior se incluye el 18% de pacientes con lesión renal aguda identificados en este estudio, lo que denota que efectivamente la variabilidad de la frecuencia encontrada radica principalmente en el tamaño de muestra estudiada por cada autor. Es importante tomar en cuenta que la mayoría de los estudios reportan la mayor incidencia de lesión renal aguda después de varios días de hospitalización, ya que para este estudio se utilizaron los resultados de laboratorio del primer día de hospitalización para así tratar de evitar los factores que influyen en la función renal de los pacientes hospitalizados (fármacos nefrotóxicos, deshidratación, entre otros), lo que nos lleva a pensar que se obtendría una frecuencia más elevada de lesión renal aguda, al menos en nuestra población, si tomamos en cuenta los valores de creatinina con el paso de los días de hospitalización.

Cheng y colaboradores[17] llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 1392 pacientes, encontraron incidencia del 7%, así como la incidencia por etapas de lesión renal aguda I (3%), II (2%) y III (3%). Es lógico pensar que a medida que progresa la enfermedad (COVID-19) avanza la etapa de lesión renal aguda, y se encuentra la mayor frecuencia de pacientes con lesión renal aguda en etapas I y II durante los primeros días de hospitalización, lo que contrasta con la mayor frecuencia de lesión renal aguda etapa II (13.5%) de nuestra muestra al ingreso hospitalario, dato que podría ser explicado probablemente por tratarse de pacientes que llegan al hospital con un cuadro severo de COVID-19 o en estadios avanzados de la enfermedad, en quienes, al no recibir o no buscar atención oportuna, la infección por SARS-CoV-2 progresa de manera que se refleja en la función renal, aparte de en el estado general del paciente.

Por último, se ha informado que la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 representa un factor de riesgo independiente de mortalidad;[18,19] ya que se considera marcador de severidad de COVID-19 y factor pronóstico de un desenlace desfavorable. En un metanálisis desarrollado por Hansrivijit y colaboradores,[20] donde anali-

zaron 26 estudios, incluyendo 5497 pacientes, reportaron que la incidencia de lesión renal aguda se asociaba con aumento en la mortalidad de pacientes con COVID-19. Igualmente, Chen y su grupo,[18] con el análisis Kaplan-Meier demostraron que los pacientes con COVID-19 que manifestaron lesión renal tenían riesgo más elevado de muerte intrahospitalaria, por tanto, se decidió realizar un modelo de regresión logística binaria obteniendo que los pacientes que se encontraban fuera de rango de lesión renal aguda con base en la creatinina sérica de ingreso tuvieron mayor probabilidad de ser egresados por mejoría clínica (OR = 0.252; IC95% [0.073-0.864]; p = 0.028), lo que concuerda con los resultados de la regresión logística de nuestro estudio.

Es importante tomar en cuenta que la metodología y los resultados obtenidos en este estudio son el preámbulo para el desarrollo de futuras investigaciones que permitan la recopilación de datos que incluyan el desarrollo de nuevas herramientas para la validación, estructuración y formulación de escalas de detección, pronóstico o riesgos para los pacientes con infección por COVID-19, principalmente con el fin de otorgar atención médica oportuna a los pacientes que se identifiquen en riesgo de progresión, para proteger la función renal e incluso valorar si el retraso en la identificación o en las intervenciones de nefroprotección tiene repercusiones en el desenlace del paciente en infección por COVID-19.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la falta de datos de laboratorio que se tenía de los pacientes, además de que no se tomaron en cuenta los manejos o medicamentos que se administraron que pudieron haber afectado la función renal o los que se dieron para el tratamiento de ésta. Sería interesante hacer un estudio más grande tomando en cuenta estas variables.

CONCLUSIONES

En este protocolo se decidió realizar un modelo de regresión logística binaria para identificar la lesión renal aguda y el grado de ésta como posible predictor del desenlace clínico, con lo que se logró demostrar que efectivamente la lesión renal influye en el pronóstico del paciente con COVID-19 y, en el caso de este estudio, que los pacientes que se encontraron fuera de rango de lesión renal aguda con base en la creatinina sérica de ingreso tienen mayor probabilidad de ser egresados por mejoría clínica.

REFERENCIAS

1. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clínica Esp 2021; 221: 55-61. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001.
2. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
3. COVID-19 Mythbusters – World Health Organization [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin | Nature 2020; 579: 270-273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020; 180 (7): 934. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
7. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care 2019; 9 (1): 74. doi: 10.1186/s13613-019-0552-5.
8. Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW, Moon JY, et al. Acute kidney injury and kidney damage in COVID-19 patients. J Korean Med Sci 2020; 35 (28): e257. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e257.
9. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5755

COVID-19. Intensive Care Med 2020; 46 (7): 1339-48. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.

10. Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A. COVID-19 and the kidney: A matter of concern. Curr Med Res Pract 2020; 10 (4): 165-168. doi: 10.1016/j.cmrp.2020.07.003.
11. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. J Am Soc Nephrol 2020; 31 (7): 1380-3. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
12. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19) | Nefrología al día [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-infeccion-por-340.
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382 (18): 1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
14. Patel SK, Singh R, Rana J, Tiwari R, Natesan S, Harapan H, et al. The kidney and COVID-19 patients – Important considerations. Travel Med Infect Dis 2020; 37: 101831. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101831.
15. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382 (19): 1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
16. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. medRxiv 2020; 2020.03.04.20031120.
17. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15 (10): 1394-402. doi: 10.2215/CJN.04650420.
18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int 2020; 97 (5): 829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
19. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. medRxiv 2020; 2020.02.08.20021212.
20. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. J Invest Med 2020; 68 (7): 1261-70. doi: 10.1136/jim-2020-001407.

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.

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 728-737.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3445

¿Cómo actúa la sulodexida en la nefropatía diabética?

How does sulodexide work in diabetic nephropathy?

Alberto C Frati-Munari,[1,2] Miguel Arturo Bautista-Alfaro[2]

Resumen

Recientemente se publicó un análisis de la bibliografía que apoya la utilidad de la sulodexida para reducir la micro y macroalbuminuria en pacientes con nefropatía diabética. Esta revisión discute los efectos biológicos de la sulodexida que intervienen en la reducción de la nefropatía diabética: restauración del glucocáliz endotelial, mejoría de la función endotelial, recuperación del heparán sulfato en la membrana de filtración glomerular, disminución de mediadores inflamatorios y regulación de mediadores de fibrosis.

PALABRAS CLAVE: Sulodexida; nefropatía diabética; glucocáliz; microangiopatía; heparán sulfato.

Abstract

A recently published bibliographic analysis supported the usefulness of sulodexide to diminish micro and macroalbuminuria in diabetic nephropathy. This paper discusses the biological effects of sulodexide in reducing diabetic nephropathy, namely: glycocalyx restoration, improvement of endothelial functioning, recovering of heparan sulfate in the glomerular filtration membrane, decreasing of inflammatory mediators and regulation of fibrosis mediators.

KEYWORDS: Sulodexide; Diabetic nephropathy; Glycocalyx; Microangiopathy; Heparan sulfate.

[1] Medicina Interna. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.
[2] Laboratorios Alfasigma México, SA de CV.

Recibido: 18 de agosto 2019

Aceptado: 19 de octubre 2019

Correspondencia
Alberto C Frati Munari
afratim@hotmail.com
Alberto.frati@alfasigma.com

Este artículo debe citarse como: Frati-Munari AC, Bautista-Alfaro MA. ¿Cómo actúa la sulodexida en la nefropatía diabética? Med Int Méx. 2021; 37 (5): 728-737.

ANTECEDENTES

En todo el mundo la diabetes tipo 2 es la principal causa de enfermedad renal crónica, incluyendo la insuficiencia renal terminal y es el motivo más común de inclusión en los programas de diálisis. Por ejemplo, en una revisión de más de 31 mil pacientes en programas de diálisis en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 48.5% tenían nefropatía diabética.[1] En México las defunciones por insuficiencia renal debida a la diabetes mellitus se han duplicado en las últimas dos décadas.[2] En términos clínicos, la nefropatía diabética inicia con hiperfiltración y microalbuminuria, que progresa a macroalbuminuria e insuficiencia renal.

No existen tratamientos específicos para combatir la nefropatía diabética. Una vez que ésta aparece suele progresar, pero su avance puede ser más lento con las medidas terapéuticas indicadas. Las estrategias terapéuticas eficaces son pocas: el control óptimo de la diabetes, reducción de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) y dieta baja en proteínas.[3] La modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con IECA o BRA tiene efectos protectores renales, más allá de su acción en la presión arterial.[4,5,6] Estos medicamentos tienen efectos sinérgicos con la dieta baja en proteínas en la presión intraglomerular, ya que relajan la arteriola eferente, mientras que el bajo aporte proteico contrae la arteriola aferente, mejorando la hiperfiltración glomerular y reduciendo la proteinuria.[7] Sin embargo, el control óptimo de la glucemia puede ser difícil de conseguir[8] y la proteinuria continúa en una alta proporción de pacientes aun con el mejor tratamiento antihipertensivo y la dieta estricta.[9] Por ello, debe tenerse en cuenta cualquier medida terapéutica que pueda contribuir a reducir la nefropatía diabética.

Una revisión reciente del efecto de la sulodexida (SDX) en la nefropatía diabética aporta datos que sugieren que, aunada al tratamiento recomendado, dietético y antihipertensivo, el tratamiento con sulodexida es eficaz para disminuir la microalbuminuria y la macroalbuminuria, sin mayores efectos adversos.[10] Aunque no hay estudios a plazo suficientemente largo que permita valorar si la sulodexida puede reducir la progresión a la insuficiencia renal terminal, el cambio en la magnitud de la albuminuria es importante porque se ha considerado un marcador de la progresión de la enfermedad renal.[11]

La sulodexida es un glicosaminoglicano (GAG) purificado de la mucosa intestinal del cerdo. Los glicosaminoglicanos están formados por cadenas de dímeros de un ácido urónico y un aminoazúcar que están sulfatados en grado variable, cuando se combinan con proteínas forman proteoglicanos. Son componentes normales, principalmente de la matriz extracelular y del glucocáliz endotelial y cumplen múltiples funciones.[12] La sulodexida está constituida en 80% por una fracción de heparina de rápido movimiento con cierta semejanza al heparán sulfato (ácido idurónico o glucurónico–N-glucosamina, peso molecular 7 kDa) y 20% de dermatán sulfato (ácido idurónico-N-galactosamina, peso molecular 25 kDa).[13] Recientemente se describió su estructura detallada.[14] La sulodexida puede administrarse por vía parenteral o por vía oral ya que, a diferencia de la heparina, se absorbe en el intestino. Su biodisponibilidad por vía oral es del 40% e intramuscular del 90%. La vida media si se administra por vía intravenosa es de 11-12 horas y por vía oral de 18 a 25 horas según la dosis.[15]

Las acciones farmacodinámicas de la sulodexida, especialmente en el ámbito vascular, son múltiples. **Figura 1**

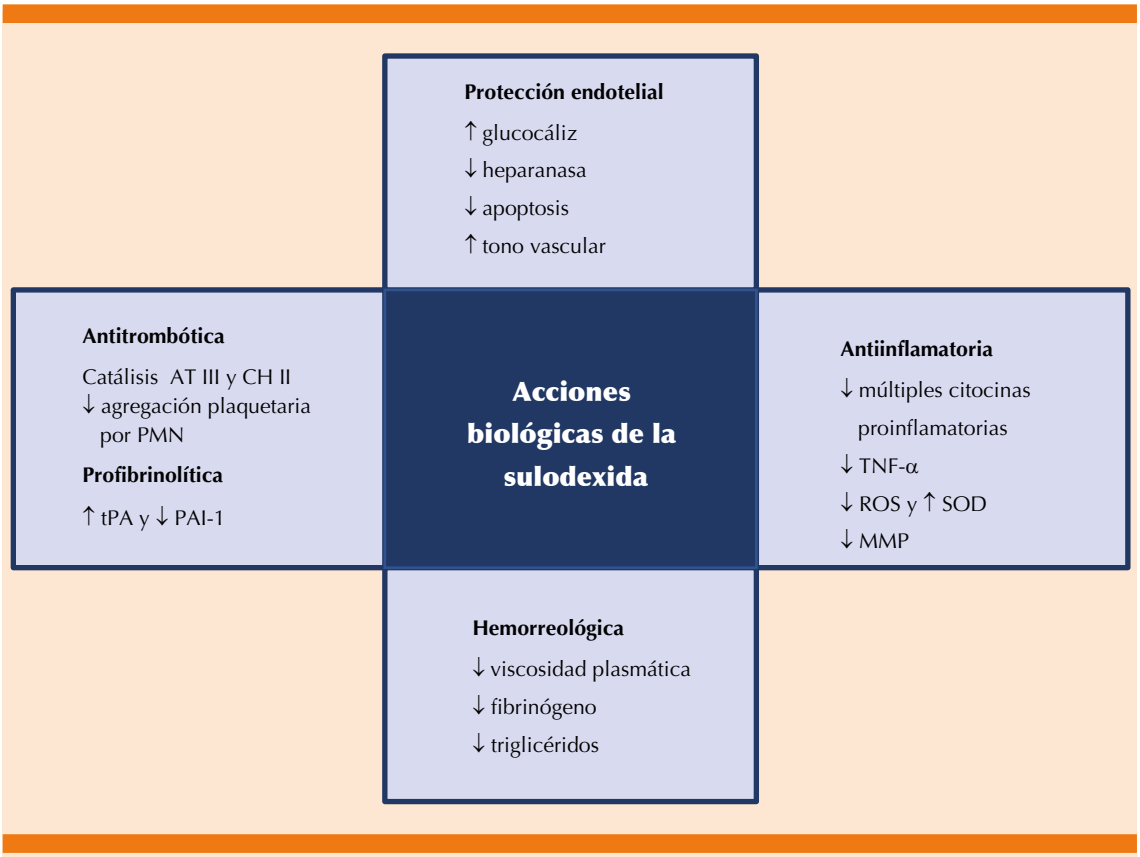


Figura 1. Acciones de la sulodexida importantes en la terapéutica de distintos padecimientos vasculares, documentadas en diversos modelos *in vitro*, *ex vivo*, en animales y en humanos.

¿CÓMO ACTÚA LA SULODEXIDA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA?

La sulodexida tiene múltiples acciones farmacológicas: antitrombóticas, profibrinolíticas, hipolipemiantes, en la viscosidad plasmática, en las plaquetas, tiene propiedades protectoras de las células endoteliales, antiinflamatorias y reduce la liberación de metaloproteinasas de la matriz extracelular,[16,17] pero no están claros los aspectos farmacodinámicos que intervienen en la reducción de la nefropatía diabética.

Se han publicado varias revisiones tendientes a esclarecer los mecanismos de acción de la sulodexida en la nefropatía diabética,[18-21] pero probablemente intervienen diversas acciones de la sulodexida en la protección del endotelio vascular.

Alteraciones vasculares en la nefropatía diabética y sulodexida

Hace 30 años Deckert y su grupo postularon que la albuminuria reflejaba una disfunción vascular generalizada, en la que estaba implicado el metabolismo de componentes aniónicos de la matriz extracelular vulnerable a la hiperglucemia, como el heparán sulfato. Esto se llamó la hipótesis de Steno, por el Centro de Diabetes

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3445

Steno en Dinamarca.[22] De hecho, una revisión reciente confirma múltiples alteraciones del endotelio vascular en la diabetes, como adelgazamiento del glucocáliz endotelial, disfunción endotelial asociada con estrés oxidativo y envejecimiento prematuro de las células endoteliales probablemente por productos de glucosilación avanzada, tal vez con la participación de sirtuina-1 y enzimas lisosomales.[23] Las alteraciones del endotelio vascular glomerular parecen explicar la microalbuminuria, aun antes de la existencia de alteraciones histológicas glomerulares evidentes al microscopio.[24]

La importancia del glucocáliz endotelial en la filtración glomerular y en la proteinuria se ha considerado hace tiempo.[25] El glucocáliz endotelial es una capa que cubre la superficie luminal de las células endoteliales, está constituida por proteoglicanos, glicosaminoglicanos (principalmente heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y hialuronano) y glicoproteínas. Su daño causa disfunción endotelial, incremento de la permeabilidad vascular, mayor adherencia de leucocitos y plaquetas, así como otras alteraciones funcionales vasculares,[26] se ha propuesto que su alteración participa en la aterogénesis y en las complicaciones de la diabetes mellitus.[27]

Se ha observado que el glucocáliz endotelial glomerular recubre el endotelio fenestrado tanto en las fenestras como en el espacio entre ellas, por tanto, el espacio de las fenestraciones de las células endoteliales glomerulares no está vacío, contiene glucocáliz que contribuye a la barrera al paso de proteínas (**Figura 2**). En experimentos con cultivos de células endoteliales glomerulares, la remoción del glucocáliz con neuraminidasa, o el tratamiento con heparanasa que descompone el heparán sulfato del glucocáliz, incrementa el paso de albúmina por la monocapa celular.[28] Esto concuerda con la observación de un incremento en la actividad de la heparanasa en la orina, en los capilares

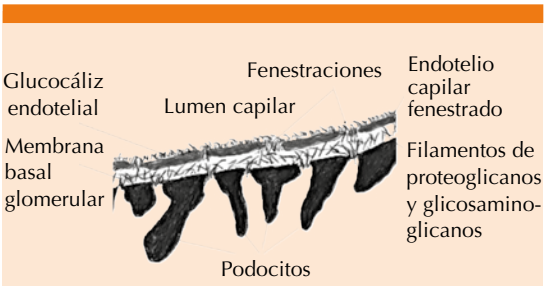


Figura 2. La membrana de filtración glomerular consta de tres capas: el endotelio de los capilares glomerulares, la membrana basal glomerular y los podocitos. Los solutos filtran atravesando las fenestraciones, la membrana basal y los espacios entre los procesos de los podocitos. En el glucocáliz endotelial que cubre las fenestras, y en la membrana basal existe gran cantidad de proteglucanos y glucosaminoglucanos, especialmente heparán sulfato que es rico en cargas eléctricas negativas.

glomerulares y en el epitelio tubular en pacientes con diabetes tipo 1[29] y con la disminución de la cantidad de heparán sulfato en la membrana basal glomerular en los diabéticos.[30]

In vitro, en monocapas de células endoteliales glomerulares inmortalizadas, se comprobó que altas concentraciones de glucosa causan disminución en la síntesis de glicosaminoglicanos, específicamente de heparán sulfato, sin modificar el cor proteico de los proteoglicanos, e incremento de la filtración de albúmina, sin modificar las uniones intercelulares.[31] Este estudio apoya el papel del heparán sulfato del glucocáliz en la permeabilidad a la albúmina en las fenestraciones endoteliales.

Se ha demostrado que la hiperglucemia reduce el volumen del glucocáliz. En diabéticos tipo 1 la disminución del volumen del glucocáliz es más marcada en los que tienen microalbuminuria.[32] En comparación con los individuos sanos, en diabéticos tipo 2 se ha observado que el glucocáliz endotelial, medido en la retina y

en el área sublingual, tiene menor espesor, al mismo tiempo que están incrementados el escape transcapilar de albúmina y marcadores del catabolismo del hialuronano. La administración de sulodexida por vía oral durante dos meses en estos pacientes incrementó significativamente las dimensiones del glucocáliz, redujo el escape transcapilar de albúmina y la hialuronidasa plasmática.[33] **Figura 3**

También se ha propuesto que el glucocáliz dañado por la hiperglucemia causa fallas en la microcirculación en el control de la filtración de líquidos, en la protección de la adhesión celular y en la producción de óxido nítrico de las células endoteliales de las arteriolas, explicando así la relación entre la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular en la diabetes.[34] A este respecto se ha observado que la sulodexida normaliza la sintasa de óxido nítrico, que en el riñón de la rata diabética está disminuida, al mismo tiempo que reduce la albuminuria.[35]

En células endoteliales humanas sometidas a altas concentraciones de glucosa, se ha demostrado que la sulodexida inhibe la generación intracelular de radicales libres, la liberación de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y de interleucina 6 (IL-6) que están aumentadas por la glucosa y restablece la capacidad de curación de una herida mecánica en la capa de células endoteliales.[36] La sulodexida también reduce los cambios relacionados con el envejecimiento en los cultivos de células endoteliales humanas[37] y las protege de estímulos proinflamatorios, como el suero de pacientes con insuficiencia venosa crónica[38] y de pacientes con enfermedad arterial periférica.[39] La sulodexida también previene la apoptosis de las células endoteliales sometidas a privación de oxígeno y glucosa, a través de

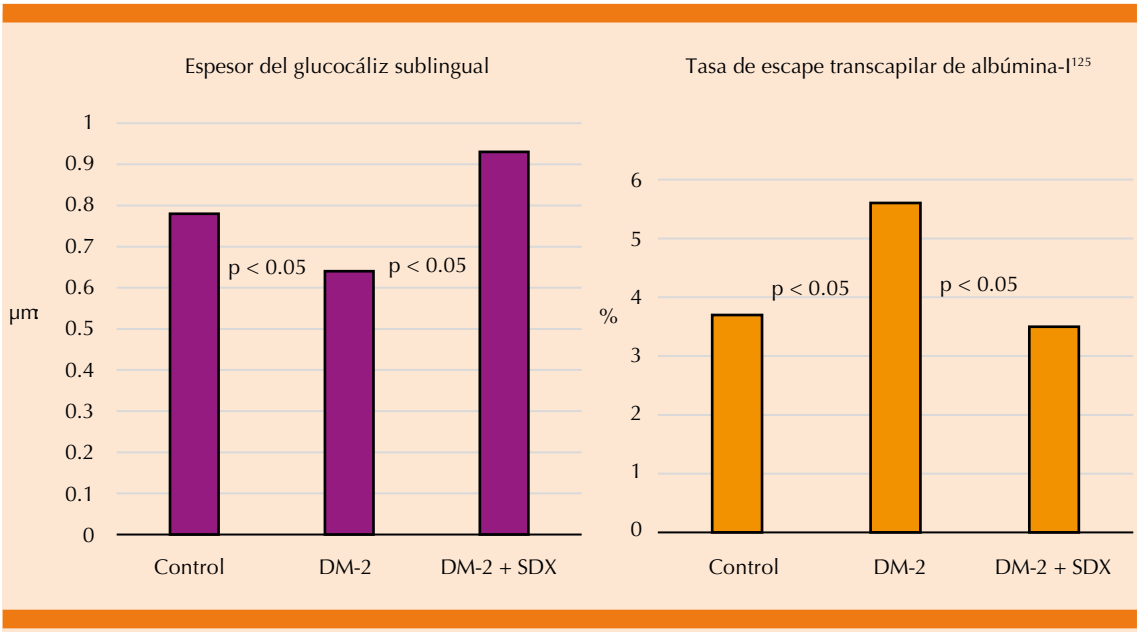


Figura 3. En los diabéticos tipo 2 existe disminución del glucocáliz endotelial e incremento en la filtración capilar de albúmina. En este estudio se midió directamente el glucocáliz en los vasos sublinguales (y también en los retinianos) y la tasa de escape de la albúmina marcada con I^{125}. La administración de sulodexida por vía oral durante dos meses normalizó el espesor del glucocáliz y la filtración de albúmina. Se ilustran los valores medios. Con datos de Broekhuisen, et al.[33]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3445

moderar el estrés oxidativo,[40] previene el daño de las células endoteliales por activación de vías inflamatorias inducidas por productos finales de glicación avanzada (AGE),[41] incrementa la viabilidad de células endoteliales e inhibe la angiogénesis *in vitro*[42] e *in vivo*.[43]

En un modelo murino de lesión mecánica de la arteria carótida se demostró que sulodexida promueve la reconstrucción del glicocáliz dañado, a través de lo cual facilita la recuperación física y funcional del endotelio con reposición de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), atenúa la inflamación relacionada del endotelio y la infiltración leucocitaria de la pared arterial, así como la expresión de osteopontina y de VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular-1).[44]

También se ha planteado que, al mejorar la función endotelial, la sulodexida puede disminuir la presión arterial y de esa manera reducir la nefropatía diabética. Existe un metanálisis que incluyó ocho estudios de pacientes que recibieron sulodexida por motivos diversos, incluida la nefropatía diabética. En los estudios individuales se observa que en la mayor parte no se modifica significativamente la presión sanguínea, pero en conjunto hubo disminución estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica de 2.2 mmHg y diastólica de 1.7 mmHg respecto a los grupos control.[45] A este respecto en un análisis *post hoc* de las investigaciones en nefropatía diabética con micro y macroalbuminuria tratados con una sulodexida de Keryx Pharmaceutical, se observó que no hubo cambios significativos en los pacientes con microalbuminuria, aunque en los sujetos con macroalbuminuria hubo disminución de la presión arterial sistólica de 2.3-4.6 mmHg.[46] Hace poco se demostró que la sulodexida promueve la relajación arterial mediada por óxido nítrico dependiente del endotelio.[47]

Inflamación y genética

Se ha sospechado cierta predisposición genética para la aparición de la nefropatía diabética, ya que algunos pacientes padecen nefropatía diabética más tempranamente que otros. La observación de una predisposición familiar ligada a la hipertensión esencial apoyaría esta idea,[48] pero los esfuerzos para encontrar genes predisponentes han sido infructuosos.[49] En cambio, en ratones se ha observado una susceptibilidad genética a padecer nefropatía diabética dependiente de la activación de vías inflamatorias.[50] La sulodexida tiene múltiples acciones antiinflamatorias, incluida la reducción de diversas interleucinas proinflamatorias y de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α).[16,17]

Factores de crecimiento y fibrogénesis

En la nefropatía diabética se observa expansión progresiva de la matriz mesangial y engrosamiento de las membranas basales glomerulares que a la larga llevan a la fibrosis glomerular y a la pérdida de la función renal. El factor de crecimiento transformador β (TGF-β) se produce en múltiples células, que incluyen macrófagos, linfocitos y células endoteliales, tiene múltiples efectos biológicos, entre ellos induce la síntesis de proteínas de la matriz y pueden estar implicados en el engrosamiento de la membrana basal glomerular y en depósitos de proteínas en la matriz mesangial.[18] En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina se ha encontrado incremento en la expresión de TGF-β, la sobreestimulación de este factor es inhibida con sulodexida.[51] Los glicosaminoglicanos, tanto la heparina modificada con escasa actividad anticoagulante como el dermatán sulfato, suprimen la sobreexpresión de mRNA-TGF-β1 y su proteína bioactiva inducidas por altas concentraciones de glucosa, posiblemente a través de la proteincinasa C (PKC), la activación de ésta por glucosa también se previno

con los glicosaminoglicanos administrados. La expansión de la matriz extracelular y el depósito de colágena III y IV probablemente son el resultado de la sobreactivación del TGF.[52,53]

Heparán sulfato

La permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas depende, al menos en parte, de cargas eléctricas negativas. La importancia del heparán sulfato que tiene carga aniónica gracias a sus grupos sulfato y carboxílicos se ha demostrado al degradar enzimáticamente el heparán sulfato o al bloquearlo inmunológicamente ya que en ambos casos aparece albuminuria.[19] En la membrana basal glomerular, los glicosaminoglicanos, incluida la heparina, sus derivados y sulodexida, pueden restaurar las cargas aniónicas e incrementar la síntesis de heparán sulfato que se encuentran disminuidos en la nefropatía diabética, inhibir la actividad de la heparanasa glomerular que está aumentada en la nefropatía diabética y normalizar la expresión de colágena IV en ratas diabéticas.[54,55,56] En experimentos *in vitro* se ha demostrado que la sulodexida inhibe la heparanasa 1, principalmente por su componente heparínico, y controla la fibrosis mediada por el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) que transforma las células tubulares en fibroblastos favoreciendo la fibrosis tubular e intersticial.[57]

Diversas evidencias sugieren que la reducción o modificación del heparán sulfato contribuye a cambios morfológicos y al desprendimiento de los podocitos de la membrana basal, lo que puede ser contrarrestado por el tratamiento con glicosaminoglicanos.[19] En cultivos de podocitos sometidos a altas concentraciones de glucosa, la adición de sulodexida inhibe la liberación de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y de MAPK (proteín-cinasas activadas por mitógenos).[58] La activación de MAP/ERK se asocia con proliferación celular, el efecto antiproliferativo de células mesangiales que se ha observado con heparina y glicosaminoglicanos podría deberse a este mecanismo. También se ha demostrado la presencia de heparán sulfato en los túbulos proximales de pacientes con diabetes mellitus 1 y se ha especulado que podría participar en la reabsorción tubular de proteínas y esto podría modificarse con la administración de glicosaminoglicanos.[59]

Glicación de proteínas

La hiperglucemia prolongada resulta en la glicación irreversible de las proteínas formando los productos finales de glicación avanzada (AGE) que al unirse a sus receptores celulares (RAGE) dañan la función celular. En los riñones de individuos con diabetes los receptores celulares se concentran especialmente en los podocitos.[60] Los productos finales de glicación avanzada inducen la producción de factores inflamatorios (TNF-α) e interleucina 1β (IL-1β) por los macrófagos. Al inhibir la heparanasa con un producto específico (HPA siRNA) o con sulodexida se atenúa el incremento de estos factores, así como la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de los receptores celulares. La sulodexida reduce la adherencia y permeabilidad de las células endoteliales glomerulares inducidas por los productos finales de glicación avanzada.[61]

CONCLUSIONES

La sulodexida actúa en la nefropatía diabética, en la que reduce la micro y macroalbuminuria, probablemente por mecanismos múltiples que se resumen en la **Figura 4**.

Esta revisión pretende ilustrar las diversas y complejas acciones de la sulodexida que explican su utilidad terapéutica en la nefropatía diabética[10] y adicionalmente en las enfermedades vasculares arteriales y venosas.[13,15,27]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3445

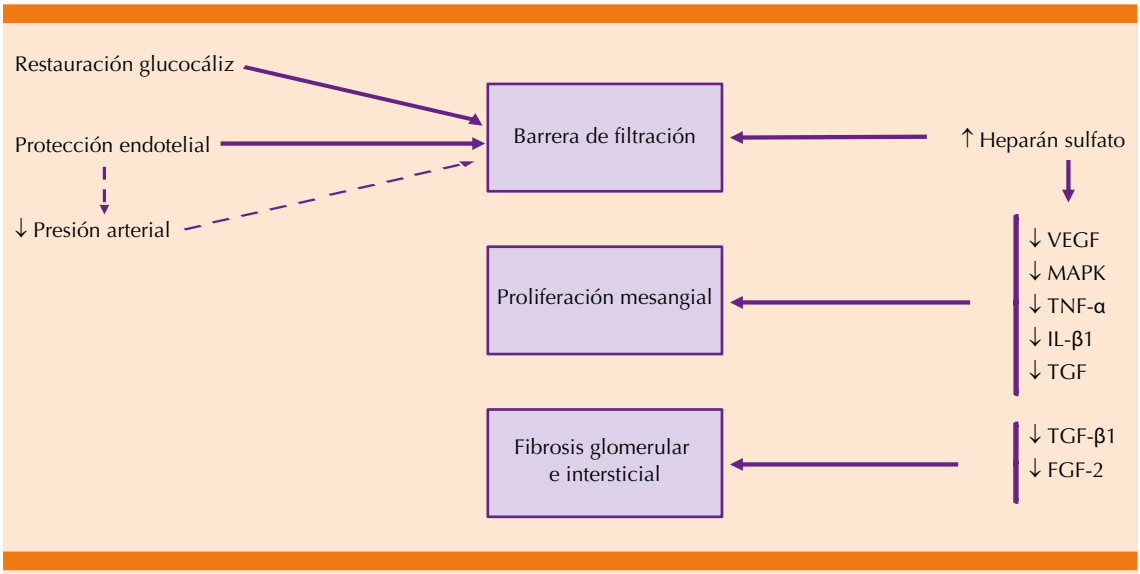


Figura 4. Resumen de las diversas acciones farmacodinámicas que parecen explicar las observaciones clínicas y especialmente los hallazgos experimentales en animales con nefropatía diabética tratados con sulodexida.

Conflictos de interés

Alberto C Frati es Director Médico de Laboratorios Alfasigma México y Miguel Bautista es Gerente del producto Vessel Due F (sulodexida) producido por Laboratorios Alfasigma SpA (Italia).

REFERENCIAS

1. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñóz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal en México. Dialisis Transpl 2010; 31: 7-11. DOI: 10.1016/S1886-2845(10)70004-7.
2. Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R, Correa-Rotter R, Peña-García R, et al. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. Med Int Mex 2018; 34: 536-45. https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.1877.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2017. Diabetes Care 2017; 40 (suppl 1): S1-S135.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition in diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62. DOI: 10.1056/NEJM199311113292004.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane W, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
7. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. N Engl J Med 2017; 377: 1765-76. DOI: 10.1056/NEJMra1700312.
8. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 311-20. doi: 10.1056/NEJMoa1002853.
9. De Zeeuw D, Heerspink HJL. Unmet need in diabetic nephropathy: failed drugs or trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 638-40. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30045-6.
10. Frati-Munari AC. La sulodexida disminuye la albuminuria en la nefropatía diabética. Med Int Mex 2020; 36 (4): 530-542. https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068.
11. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomized clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 128-139. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30085-3.
12. Frati-Munari AC. Glicosaminoglicanos en enfermedades vasculares. Rev Mex Angiol 2012; 40: 89-99.
13. Haremberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokynetics, and therapeutic properties of sulodexide.

Med Res Rev 1998; 18: 1-20. doi: 10.1002/(sici)1098-1128(199801)18:1<1::aid-med1>3.0.co;2-4.

14. Veraldi N, Guerrini M, Urso E, Risi G, Bertini S, Bensi D, et al. Fine structural characterization of sulodexide. J Pharm Biomed Anal 2018; 156: 67-79. doi: 10.1016/j.jpba.2018.04.012.
15. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. J Thromb Haemost 2019; 17: 31-38. doi: 10.1111/jth.14324.
16. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. Int Angiol 2014; 33: 229-35.
17. Munari ACF, Cervera LFF. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. J Cardiovasc Dis Diagn 2015; 3: 203-10. DOI:10.4172/2329-9517.1000203.
18. Gambaro G, Van der Woude FJ. Glycosaminoglycans use in treatment of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 359-68. DOI:10.1159/000017267.
19. Wijnhoven TJM, Lensen JFM, Rops AI, McCarthy KJ, Van der Vlag J, Berden JHM et al. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs. Curr Opin Mol Ther 2007; 9: 364-77.
20. Abaterusso C, Gambaro G. The role of glycosaminoglycans and sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. Treat Endocrinol 2006; 5: 211-22. doi: 10.2165/00024677-200605040-00002.
21. Gambaro G, Kong NCT. Glycosaminoglycan treatment in glomerulonephritis? An interesting option to investigate. J Nephrol 2010; 23: 244-252.
22. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. Diabetologia 1989; 32: 219-26. doi: 10.1007/BF00285287.
23. Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. Am J Physiol Renal Physiol 2017; 312: F266-F275
24. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium" Diabetología 2008; 51: 714-25. doi: 10.1152/ajprenal.00473.2016.
25. Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. News Physiol Sci 2004; 19: 7-10. doi: 10.1152/nips.01461.2003.
26. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Arch Cardiol Mex 2013; 83: 303-12. https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015.
27. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Parte 2. Su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. Arch Cardiol Mex 2014; 84: 110-16. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.10.006.
28. Singh A, Satchell SC, Neal C, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2885-93. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2007010119.
29. Katz A, Van-Dijk DJ, Aingorn H, Erman A, Davies M, Darmon D, et al. Involvement of human heparanse in the pathogenesis of diabetic nephropathy. IMAJ 2002; 4: 996-1002.
30. Edge ASB, Spiro RG. A specific structural alteration in the heparán sulphte of human glomerular basement membrane in diabetes. Diabetologia 2000; 43: 1056-9. doi: 10.1007/s001250051489.
31. Singh A, Fridén V, Dasgupta I, Foster RR, Welsh GI, Tooke JE, et al. High glucose causes dysfunction of human glomerular endothelial glycocalyx. Am J Physiol Renal Physiol 2011; 300: F40-F48. doi: 10.1152/ajprenal.00103.2010.
32. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever H, Spaan JA, Ince C, et al. Endothelial glycocalix damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes 2006; 55: 1127-32. doi: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
33. Broekhuisen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2010; 53: 2646-55. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
34. Noble MIM, Drake-Holland AJ. Review: Hyperglycemia and the vascular glycocalyx: the key to microalbuminuria and cardiovascular disease in diabetes mellitus? Br J Diabetes Vasc Dis 2010; 10: 66-70. https://doi.org/10.1177%2F1474651409357035.
35. Mathison Y, Garrido MR, Israel A, Quero Z, Fernández H. Efecto del glicosaminoglicano sulodexida sobre la actividad de la sintasa de óxido en la corteza renal de ratas con diabetes tipo 1. Rev Latinoamer Hipert 2008; 3: 182-9.
36. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jazinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. Transl Res 2009; 153: 118-23. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
37. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, Mistacki A, Antoniewicz A, Breborowicz A, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. Med Sci Monit 2011; 17: CR222-6. doi: 10.12659/msm.881719.
38. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Krasinska B, Baum E, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. Int Angiol 2015; 34: 589-96.
39. Sosinska P, Baum E, Mackowiak B, Maj M, Suminska-Jasinska K, Staniszewski R, Breborowicz A. Sulodexide reduces the proinflammatory effect of serum from patients with peripheral artery disease in human endothelial cells. Cell Physiol Biochem 2016; 40: 1005-12. doi: 10.1159/000453157.
40. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowsky D, Obuchowicz E, Urbanek T. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. Microvasc Res 2016; 103: 26-35. doi: 10.1016/j.mvr.2015.10.001.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3445

41. Giurdanella G, Lazzara F, Caporarello N, Lupo G, Anfuso CD, Enandi CM, et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. Miochem Pharmacol 2017; 142: 145-154. doi: 10.1016/j.bcp.2017.06.130.
42. Niderla-Bielinska J, Bartowiak K, Ciszek B, Janowska-Steifer E, Krejner A, Ratajska A. Sulodexide inhibits angiogenesis via decreasing DII4 and Notch 1 expression in mouse proepicardial explant cultures. Fundam Clin Pharmacol 2018: doi:10.1111/fep12418.
43. Pletinck A, Van Landshoot M, Laukens D, Passlick-Deetjen J, Vanholder R, et al. Oral supplementation with sulodexide inhibits neo-angiogenesis in rat model of peritoneal perfusion. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 548-56. doi: 10.1093/ndt/gfr370.
44. Li T, Liu X, Zhao Z, Ni L, Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery. Oncotarget 2017; 8: 91350-61. doi: 10.18632/oncotarget.20518
45. Olde Engberink RHG. Rorije NMG, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw DD, van den Born BJH, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide-a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 1245-53. doi: 10.1111/bcp.12722.
46. Olde Engberink RHG, Heerspink HJL, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure lowering effects of sulodexide depends om albuminuria severity: post-hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. Br J Clin Pharmacol 2016; 82: 1351-7. doi: 10.1111/bcp.13062.
47. Raffetto JD, Calanni F, Mattana P, Khalil RA. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway. Biochem Pharmacol 2019; 66:347-356. https://doi.org/10.1016/j.bep.2019.04.021.
48. Fagerrud JL, Tarnov L, Jacobsen P, Stenman S, Nielsen FS, Petterson-Fernholm KJ, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. Diabetes 1998; 47: 439-44. doi: 10.2337/diabetes.47.3.439.
49. Demova H, Boleckova J, Rose D, Koeppel H, Prochazka B, Brunerova L, et al. Gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes and diabetes nephropathy. Centr Eur J Biol 2012; 7: 210-18. DOI: 10.2478/s11535-012-0003-x.
50. Gurley SB, Ghosh S, Johnson K, Azushima K, Sakban RB, George SE, et al. Inflammation and immunity pathway regulate genetic susceptibility to diabetic nephropathy. Diabetes 2018; 67: 2096-2106. doi: 10.2337/db17-1323.
51. Ceol M, Nerlich A, Baggio B, Anglani E, Sauer U, Schleicher E, Gambaro G. Increased glomerular Alpha 1 (IV) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment. Lab Invest 1996; 74: 484-95.
52. Ceol M, Gambaro G, Sauer U, Baggio B, Anglani F, Forino F, et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-β1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats. J Am Soc Nephrol 2000; 118: 2324-36. doi: 10.1681/ASN.V11122324.
53. Masola V, Zaza G, Gambaro G. Sulodexide and glycosaminoglycans in the progression of renal disease. Nephrol Dial Transplant 2014¸29: i74-i79. https://doi.org/10.1093/ndt/gft389.
54. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzzi P, Piccoli A, Borsatti A, Crepaldi G, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. Kidney Int 1992; 42: 285-91. doi: 10.1038/ki.1992.288.
55. Gambaro G, Venturini AP, Noonan DM, Fries W, Re G, Garbisa S, et al. Treatment with glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy. Kidney Int 1994; 46: 797-806. doi: 10.1038/ki.1994.335.
56. Naggi A, Casu B, Perez M, Torri G, Cassinelli G, Penco S, et al. Modulation of heparanase-inhibiting activity of heparin through selective desulfation, graded N-acetylation, and glycol splitting. J Biol Chem 2005; 280: 12103-13. doi: 10.1074/jbc.M414217200.
57. Masola V, Onisto M, Zaza G, Lupo A, Gambaro G. A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition. J Transl Med 2012; 10: 213. doi: 10.1186/1479-5876-10-213.
58. Cha JJ, Kang YS, Hyun YY, Han SY, Jee YH, Han KH, et al. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endotelial growth factor in type 2 diabetic rats. Life Sci 2013; 82: 1118-24. doi: 10.1016/j.lfs.2013.04.008.
59. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL, van der Vlag J, Kolset SO, Bangstad HJ, et al. Aberrant heparan sulfate profile in the human diabetic kidney offers new clues for therapeutics glycomimetics. Am J Kidney Dis 2006; 48: 250-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.05.003.
60. Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson BI, Bierhaus A, Ramasamy R, et al. Glucose glycation, and RAGE: implications for amplification of celular dysfunction in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1383-95. doi: 10.1097/01.asn.0000065100.17349.ca.
61. Xu G, Qin Q, Yang M, Qiao Z, Gu Y, Niu J. Heparanase-driven inflammation from the AGEs-stimulated macrophages changes the functions of glomerular endothelial cells. Diab Res Clin Pract 2017; 124: 30-40. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.016.

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 738-758.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Experiencias clínicas con *Lactobacillus* (2016-2019)

Clinical experiences with *Lactobacillus* (2016-2019).

Alain Raimundo Rodríguez-Orozco,[1] Yunuen Quintero-Silva,[1] Rosa Sarahí Romero-Escobar,[2] Marco Antonio Garcés-Alanís,[2] Gabriel Talavera-Saucedo,[2] Javier Querea-Vázquez,[2] Yunuén Herrera-González[3]

Resumen

Cada vez es más frecuente la administración de *Lactobacillus* en la clínica. Por su versatilidad y aparente inocuidad se ha diversificado la administración de éstos para tratar pacientes con enfermedades infecciosas, síndrome de intestino irritable, alergias y cáncer. Este artículo tiene como objetivo revisar el estado de arte de la eficacia de la administración de *Lactobacillus* en ensayos clínicos controlados. Se revisaron en la base MEDLINE los ensayos clínicos en humanos publicados entre enero de 2016 y el 12 de junio de 2019. Se revisaron 348 artículos, de los que se descartaron los que utilizaran mezclas con otros probióticos que no fueran *Lactobacillus*, obteniéndose un total de 74 artículos. Entre los ensayos clínicos revisados, en el 74% resultó eficaz la administración de *Lactobacillus*.

PALABRAS CLAVE: *Lactobacillus*; microbiota; enfermedades infecciosas; síndrome de intestino irritable; alergias; cáncer.

Abstract

The use of *Lactobacillus* in the clinic is becoming more common. Because of their versatility and apparent safety, the use of these has diversified to treat patients with infectious diseases, irritable bowel syndrome, allergies and cancer. This article aims to review the state of art on the efficacy with the use of *Lactobacillus* in controlled clinical trials. Human clinical trials published between January 2016 and June 12, 2019 were reviewed at the MEDLINE database. A total of 348 articles were reviewed, of which those using mixtures with other probiotics other than *Lactobacillus* were discarded, resulting in a total of 74 articles. Among 74 articles reviewed, efficacy was statistically demonstrated in 74% of them.

KEYWORDS: *Lactobacillus*; Microbiota; Infectious diseases; Irritable bowel syndrome; Allergies; Cancer.

[1] Profesor titular.
[3] Alumnos de tercer año de la Lic. en Médico cirujano y partero.
[3] Licenciada en Nutrición.
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 28 de agosto 2019

Aceptado: 24 de noviembre 2019

Correspondencia
Alain Raimundo Rodríguez Orozco
rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Rodríguez-Orozco AR, Quintero-Silva Y, Romero-Escobar RS, Garcés-Alanís MA, Talavera-Saucedo G, Querea-Vázquez J, Herrera-González Y. Experiencias clínicas con *Lactobacillus* (2016-2019). Med Int Méx. 2021; 37 (5): 738-758.

ANTECEDENTES

Aproximadamente a la edad de 3 años se adquiere el microbioma del adulto. El sexo, el índice de masa corporal, el consumo de fibra, el nivel de actividad física, entre otros factores, determinan la composición y las posibles variaciones de este microbioma.[1]

Los probióticos son microorganismos vivos que en cantidades adecuadas causan efectos benéficos en la salud. Las especies de probióticos más estudiadas y por tanto más utilizadas pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. La mayor parte de las preparaciones actualmente provienen de alimentos fermentados o de microbios que colonizan a una persona sana. Sus aplicaciones y vías de administración resultan muy diversas. En la actualidad no es posible establecer una dosis general necesaria de probióticos, varía dependiendo de la cepa y el producto. En el mercado se encuentran preparaciones de entre 1 y 10 mil millones de UFC/dosis; sin embargo, se han demostrado efectos beneficiosos a dosis menores, mientras que en otros casos se requieren dosis mayores.[2]

Para caracterizar de manera adecuada a los microorganismos la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) recomiendan que debe tomarse en cuenta su identificación a nivel de género, especie y cepa por medio de métodos fenotípicos, genotipos y depósito de la cepa en colecciones reconocidas internacionalmente.[3]

Existen pocas revisiones recientes que documenten las experiencias clínicas con lactobacilos en términos de eficacia y existen dudas sobre su administración entre la comunidad médica porque se desconocen en muchos casos sus aplicaciones en sujetos con enfermedades específicas.

Este trabajo se realizó con el objetivo de revisar el estado del arte de la eficacia de la administración de lactobacilos en ensayos clínicos controlados de enero de 2016 a junio de 2019.

METODOLOGÍA

Se revisaron ensayos clínicos controlados en los que se comparó la eficacia de la administración de *Lactobacillus* contra placebo publicados de enero de 2016 a junio de 2019 de la base de MEDLINE, que se agruparon según la especie utilizada. Se revisaron 348 artículos de los cuales se seleccionaron los que fueron controlados con placebo o en los que se comparó la eficacia de un *Lactobacillus* a diferente dosis. Se incluyeron solo los artículos que tuvieran preparaciones con *Lactobacillus*, se descartaron aquellos en los que se utilizaron mezclas con otras bacterias, quedando un total de 74 artículos. También se consideraron aspectos microbiológicos generales, mecanismos de acción y se revisaron productos comerciales que contienen *Lactobacillus* en el mercado mexicano.

Las características exigidas a un probiótico se muestran en la **Figura 1**.

Los lactobacilos como probióticos

El género *Lactobacillus* (del lat. *lactis*, leche; y del lat. *bacillus*, bastoncillo) son bacterias grampositivas, catalasa negativas, no formadoras de esporas y crecen mejor en condiciones microaerofílicas. Son microorganismos autótrofos, utilizan la fermentación de carbohidratos para la producción de ácidos, principalmente el ácido láctico. Se han descrito más de 170 especies y 17 subespecies.[4] Son bacterias de forma bacilar de 0.5-1.2 x 1.0-10 µm, asociados en cadenas cortas. La temperatura óptima de su crecimiento es entre 30 y 40°C. Los podemos encontrar en distintas zonas de nuestra economía, como el

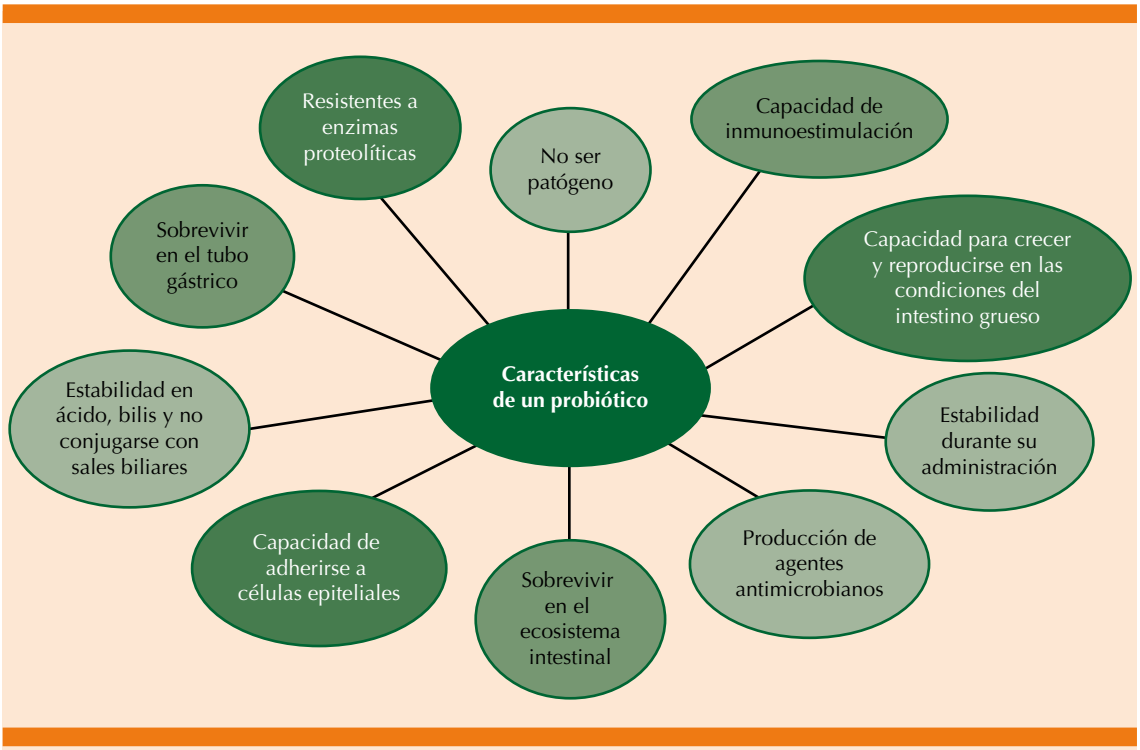


Figura 1. Características de un probiótico. Editado de la referencia 7.

aparato gastrointestinal y en la vagina, así como en alimentos de origen animal y vegetal.[5]

Los lactobacilos son bacterias grampositivas debido a las características de su pared celular que además contiene peptidoglucanos de varios quimiotipos. Otra característica de su pared es que contiene polisacáridos unidos por medio de enlaces fosfodiéster a peptidoglucano, pero solo algunas especies muestran ácidos teicoicos en su pared.[6]

Los lactobacilos pueden dividirse en homofermentativos, que son los que convierten la mayor parte de los sacáridos fermentados en ácido láctico; por otro lado están los heterofermentativos, aquéllos que además de ácido láctico producen cantidades considerables de otros productos, como CO_2, etanol y ácido acético.[5]

El hecho de que los lactobacilos carecen de la propiedad de ser patógenos, el que sean inocuos, estables y viables al resistir a los cambios de pH y además tengan la capacidad para transformar carbohidratos los ha catalogado como probióticos excelentes.[7] *Lactobacillus rhamnosus*, *Lb plantarum, Lb acidophilus, Lb casei, Lb reuteri* y *Lb fermentum* son especies cuyos efectos probióticos se han probado con éxito.[7]

El contacto con estas bacterias inicia a etapas muy tempranas. Existe diferencia entre los niños alimentados por leche materna y los que recibieron fórmula, porque los primeros inician la colonización de la vía intestinal después de ser alimentados naturalmente y los segundos no, encontrándose aproximadamente un 90% de *Lactobacillus* spp y *Bifidobacterium* spp en el intestino de estos lactantes en contraste con

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

los que son alimentados por fórmula, quienes tienen entre 40 y 60% de estas bacterias.[8] El **Cuadro 1** muestra algunos de los efectos de los lactobacilos en la salud.

Efectos antimicrobianos de los lactobacilos

Los probióticos pueden disminuir la concentración de microorganismos patógenos. Éstos intervienen en el ecosistema intestinal al antagonizar y competir con patógenos potenciales y también al estimular los mecanismos inmunitarios de la mucosa. Los efectos beneficiosos de los probióticos, como la disminución de la severidad e incidencia de la diarrea, se deben a estos fenómenos.[2]

Se cree que, en las bacterias lácticas, el primer efecto antimicrobiano que ejercen es competir por los nutrientes. Los ácidos grasos sintetizados por estas bacterias, a consecuencia de su metabolismo fermentativo, traen como consecuencia una significativa caída del pH.

Cuadro 1. Efectos documentados de los lactobacilos en la salud

Reducción de las concentraciones de colesterol
Mantenimiento de la microbiota intestinal
Actividad anticancerígena
Activan macrófagos y células NK
Incremento de IgA y liberación de interferones
Modifican la producción de citocinas en el intestino y del tejido linfoide asociado con mucosa
Regulan la expresión de algunos CD (*cluster of differentiation*) y la producción de citocinas
Inducen la modulación en células de la respuesta inmunitaria
Inducen la maduración de células dendríticas
Inducen el alivio sintomático en pacientes con síndrome de intestino irritable

Los ácidos orgánicos ejercen una acción antimicrobiana debido a la inhibición del desarrollo de otros microorganismos ácido-sensibles por la caída del pH, la forma no disociada del ácido que tiene la capacidad de penetrar en las células e inhibir algunas enzimas que intervienen en el metabolismo vital de las bacterias y a la acción antimicrobiana específica de los ácidos orgánicos, ya que a medida que aumenta su longitud la cadena, aumenta su actividad antimicrobiana.[11] Se piensa que la producción de bacteriocinas es otro mecanismo de los lactobacillos por medio del cual actúan como agentes antimicrobianos.[12]

Productos comerciales que contienen lactobacilos

Para que un complemento alimenticio pueda comercializarse como probiótico es necesario que cumpla con ciertos parámetros regulatorios expedidos por un comité encargado. Éstos son especificar género y cepa utilizados, estar vivos y viables en la preparación, haber demostrado eficacia y seguridad en estudios humanos, tener la dosis correcta sugerida y con la variabilidad mínima entre lotes.[2]

El **Cuadro 2** muestra productos comerciales donde es posible encontrar lactobacillos en el mercado mexicano.

En las **Figuras 2 y 3** se resume la eficacia de los lactobacilos en los ensayos clínicos revisados en este estudio.

Los **Cuadros 3 a 16** muestran la eficacia por tipo de especie de lactobacilos en ensayos clínicos controlados.

Cuadro 2. Productos comerciales que contienen lactobacilos

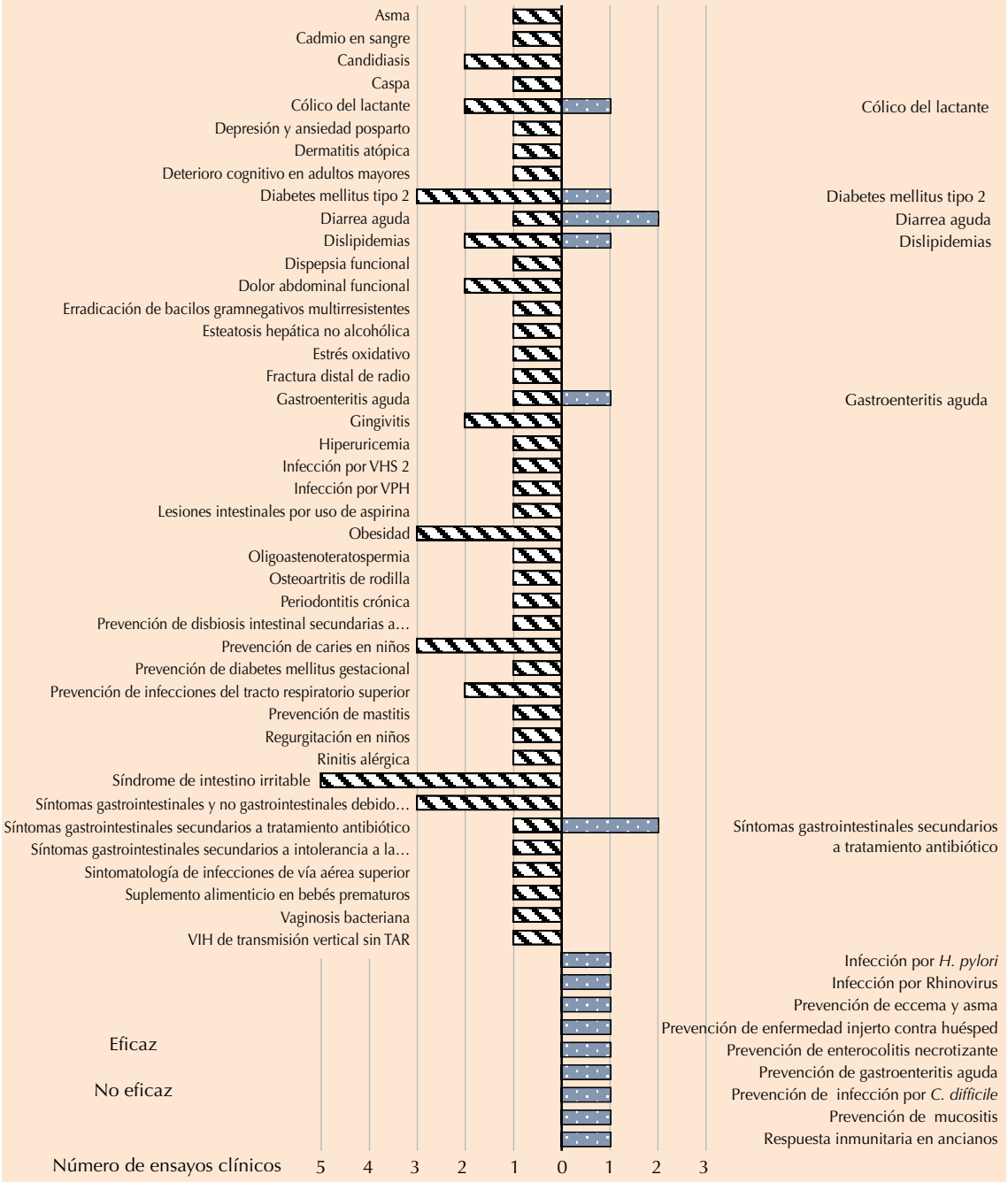
Producto	Probiótico
Chamyto	*Lactobacillus johnsonii* Lal 1 x 10^8 UFC/mL
Yoplait Yoplus	*Lactobacillus* y *Streptococcus thermophilus* 3000 millones de UFC/g
Yogurt bebible Santa Clara	*Lactoacillus delbrueckii subs bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* 7000 millones de UFC/mL
Yakult	*Lactobacillus casei Shirota* 5 x 10^8 UFC/mL
Actimel, DanActive	*Lactobacillus casei* DN-114 001 (sin cantidad especificada)
Kéfir, Sello Rojo	*Lactobacillus bulgaricus* y *Lactobacillus acidophilus* 15 a 20,000 millones de UFC/mL
Yogur Chobani	*Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei* (sin cantidad especificada)
Benegastro	Cultivos lácticos de 2000 millones de microrganismos viables por 100 g de producto (sin especie especificada)
Lifeway	*Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* 25-30 mil millones de UFC
Gastroprotec	*Lactobacillus johnsonii* (sin cantidad especificada)
Soful LT	*Lactobacillus casei Shirota* 10^8 UFC/g

Editado de las referencias 9 y 10.

CONCLUSIONES

De los 74 artículos revisados, 55 artículos tuvieron un resultado que demostraba la eficacia del consumo de *Lactobacillus* en pacientes con varias enfermedades. Solo 14 fueron ineficaces o la diferencia no fue estadísticamente significativa comparada con el placebo. Las enfermedades en las que se observó mayor eficacia con el consumo de lactobacilos fueron síndrome de intestino irritable, gastroenteritis, dermatitis atópica, caspa, prevención de caries, gingivitis, asma, hiperuricemia, vaginosis bacteriana, obesidad, diabetes mellitus gestacional, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Continúa en ascenso el número de artículos que abordan el consumo de *Lactobacillus* en clínica médica, por lo que debemos estar atentos al reporte de estas nuevas experiencias porque enriquecerán nuestra práctica clínica.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468



VHS: virus del herpes simple; VPH: virus de papiloma humano; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TAR: tratamiento antirretroviral; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; *C. difficile*: *Clostridium difficile*.

Figura 2. Eficacia de los *Lactobacillus* en ensayos clínicos controlados.

Cuadro 3. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus casei shirota* (continúa en la siguiente página)

Población	Resultado	Referencia
40 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, divididos en 2 grupos	Después de 8 semanas de recibir el *L. casei* a una dosis de 10^8 UFC, se observó una reducción significativa de insulina sérica ($p = 0.035$), un mejor resultado en el índice *homeostasis model assessment* (HOMA IR) ($p = 0.001$) y aumento en las concentraciones de Sirtuina 1 (SIRT1) ($p = 0.006$) en comparación con el grupo placebo	13
60 niños vietnamitas con infección vertical por VIH, de los cuales 31 estaban sin terapia antirretroviral (TAR). El estudio también incluyó a 20 niños sin infección por VIH	Se observó disminución de la carga viral significativa en el grupo de niños VIH+ que no recibían el tratamiento antirretroviral luego de la administración de leche fermentada con 6.5 x 10^9 UFC de *L. casei Shirota* por 8 semanas ($p = 0.004$), en comparación con la carga viral que se registró al inicio del estudio. No fue así en los niños que recibían TAR	14
461 pacientes con osteoartritis de rodilla	El consumo de *L. casei Shirota* a dosis de 6 x 10^8 UFC 2 veces al día durante 6 meses resultó ser beneficioso en las escalas WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) ($p = 0.003$) y VAS (escala visual análoga) ($p = 0.006$) cuando se comparó con el grupo placebo	15
12 niños obesos y 22 niños no obesos	Al grupo de niños obesos se le indicaron 6 meses de ejercicio, dieta y consumo de una bebida con probióticos diariamente durante otros 6 meses. Los niños que recibieron el probiótico *L. casei Shirota* a dosis > 4 x 10^{10} UFC tuvieron disminución significativa del peso corporal ($p < 0.05$) y elevación de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad ($p < 0.05$) al finalizar el estudio	16
94 estudiantes de medicina con alteraciones del sueño debidas al estrés	En el grupo que recibió el probiótico *L. casei Shirota* (1 x 10^9 UFC/100 mL) hubo aumento de la somnolencia y en la duración del sueño evaluados por la escala de Oguri-Shirakawa-Azumi (OSA) en comparación con el grupo placebo ($p < 0.01$)	17
32 voluntarios sanos (16 mujeres y 16 hombres)	El grupo que recibió el probiótico *L. casei Shirota* a dosis de 4 x 10^8 tuvo disminución significativa de malondialdehído ($p < 0.01$), peróxido de hidrógeno ($p < 0.01$) y glutatión disulfuro ($p < 0.05$). En el grupo placebo no hubo diferencias significativas	18
60 pacientes en pacientes con hiperlipidemia	Las concentraciones de LDL no tuvieron valores significativamente distintos entre el grupo que recibió *L. casei* ASCC 292 a 10^9 UFC/g en arroz de levadura roja comparado con el grupo que recibió solo el arroz sin probiótico. Sin embargo, sí hubo disminución de la presión diastólica en comparación con el grupo placebo ($p < 0.05$).	19
417 pacientes con fractura distal de radio	Al ser evaluados por la escala de discapacidades del brazo, hombro y mano (DASH) se observó mejoría en los participantes que recibieron *L. casei Shirota* a dosis de 6 x 10^9 UFC comparados con el grupo placebo ($p < 0.01$).	20
49 estudiantes de medicina japoneses sanos que padecían disfunción abdominal inducida por estrés	Los pacientes que recibieron *L. casei Shirota* a 1 x 10^{11} UFC/100 mL luego de 8 semanas tuvieron mejor resultado en la escala del valor de estrés medida por analogía visual ($p < 0.05$) y tuvieron también menor puntuación en el valor de la distensión abdominal ($p < 0.05$) en comparación con el grupo placebo	21

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Cuadro 3. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus casei shirota* (continuación)

Población	Resultado	Referencia
40 estudiantes de medicina japoneses bajo tensión física y mental	Los participantes que recibieron el probiótico *L. casei Shirota* (1 x 10^9 UFC/mL) tuvieron disminución de los síntomas físicos del estrés en comparación con el grupo que no lo recibió ($p < 0.05$). Los niveles de tensión mental fueron similares un día antes del examen. Y no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de cortisol salival	22
80 pacientes, de entre 18 y 55 años, de los que 55 fueron mujeres y 25 fueron varones, que cumplían los criterios de Roma ll para síndrome de colon irritable	En comparación con el grupo placebo se registró disminución del malestar gastrointestinal y de la flatulencia en los que habían recibido el probiótico *L. casei Shirota* a dosis de 6.5 x 10^9 UFC/65 mL dos veces al día durante 8 semanas ($p < 0.05$). No se registraron diferencias significativas en el caso del dolor abdominal	23

Cuadro 4. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus reuteri* (continúa en la siguiente página)

Población	Resultado	Referencia
178 niños sanos (3-6 años)	El grupo que recibió una preparación con 200 millones de probióticos vivos (*L. reuteri* DSM 17938 + *L. reuteri* ATCC PTA 5289) tuvo una reducción significativa de *Streptococcus mutans* ($p = 0.001$) y de *Lactobacillus* salivales ($p = 0.020$), cuando se compararon con el grupo placebo	24
51 bebés con diarrea aguda (6-36 meses de edad)	Después de administrar una solución de rehidratación oral enriquecida con *L. reuteri* DSM 17938 (1 x 10^9 UFC) y cinc no se observaron diferencias significativas cuando se comparó con el grupo que solo recibió la solución de rehidratación oral sin probióticos, ambos logaron una recuperación favorable	25
72 niños de intervalo de edad de 4 semanas a 5 meses	Se registraron mejorías en el vaciamiento gástrico en los niños que habían recibido *L. reuteri* DSM 17938 (2.8 x 10^6 UFC/g de polvo) ($p < 0.01$). Se demostró también disminución en la regurgitación en el grupo que recibió el probiótico comparado con el grupo placebo ($p < 0.0001$) al finalizar el estudio	26
76 niños de 2 a 60 meses de edad con enfermedad diarreica aguda	Después de la administración de 5 gotas diarias de *L. reuteri* DSM 17938 (5 x 10^8 UFC) se logró un 93% de menor probabilidad de diarrea recurrente a los 60 días comparado con el grupo placebo	27
20 lactantes con cólicos de 3 semanas a 3 meses	La utilización de *L. reuteri* DSM 17938 a dosis de 5 x 10^8 UFC diariamente durante 42 días no demostró ser más eficaz que el placebo para disminuir la duración del llanto y la molestia abdominal de los niños	28
87 lactantes, los cuales se dividieron en 2 grupos: bebés con cólicos (n = 60) y bebés control sanos (n = 27)	Luego de la administración diaria de *L. reuteri* DSM 17938 (1 x 10^8 UFC/gota) en una suspensión de aceite logró disminuir la duración del llanto ($p = 0.001$), la concentración de FOXP3 aumentó ($p = 0.009$) así como la de *Lactobacillus* ($p = 0.049$), además, la calprotectina fecal disminuyó significativamente ($p = 0.0001$) comparados con los resultados del grupo placebo	29

Cuadro 4. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus reuteri* (continuación)

Población	Resultado	Referencia
60 recién nacidos prematuros (edad gestacional < 37 semanas)	En el grupo que recibió el *L. reuteri* DSM 17938 liofilizado en una mezcla de aceite de girasol y triglicéridos de cadena media diariamente por un mes, se observó que la IL-10 aumentó ($p = 0.02$), disminuyó la calprotectina ($p = 0.01$) y mejoró el tiempo medio de vaciamiento gástrico ($p = 0.0004$) en comparación con el grupo placebo. Se observó aumento de las citocinas IL-17 ($p = 0.02$), IL-8 ($p = 0.08$) y TNF-α ($p = 0.01$) en los que recibieron una preparación sin probiótico	30
54 niños con edad media de 9.1 ± 3.8 años que padecieran dolor abdominal funcional y que tuvieran intensidad de dolor de al menos 40 mm en una escala analógica visual (escala: 0-100 mm)	Se logró disminuir el dolor abdominal funcional en ambos grupos; sin embargo, en los niños que tomaban el probiótico *L. reuteri* DSM 17938 (1×10^8 UFC) diariamente en dos tabletas masticables se obtuvo un ligero mayor porcentaje de mejoría a las 4 semanas cuando se comparó con los niños que tomaron el placebo ($p = 0.4$). De igual manera la administración de medicamento contra el dolor fue menor en los que recibieron el probiótico ($p = 0.09$) y el porcentaje de ausentismo escolar ($p = 0.3$) y el laboral de los padres fue menor en el grupo probiótico durante todo el estudio ($p = 0.29$)	31
46 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Se dividieron en 3 grupos, uno recibió *L. reuteri* DSM 17938 a dosis altas (10^{10} UFC) otro a dosis bajas (10^8 UFC) y un tercer grupo (placebo) que no recibió probiótico. En HbAc1, esteatosis hepática, la adiposidad o la composición de la microbiota intestinal no se observaron cambios significativos en los grupos estudiados	32
55 niños con dolor abdominal funcional y síndrome de intestino irritable	Luego de recibir el probiótico *L. reuteri* a dosis de 1×10^8 UFC se registró menor cantidad de días de dolor después de la administración cuando se comparó con el grupo placebo ($p = 0.029$). Después del segundo mes de tratamiento siguieron siendo favorables los resultados del grupo que recibió el probiótico ($p \leq 0.05$) y de la misma manera al cuarto mes ($p < 0.01$).	33
32 niños de entre 6 y 14 años con diagnóstico de asma moderada controlados	A un grupo se le administró *L. reuteri* DSM 17938 (10^8 UFC) con vitamina D3 5 dosis al día, en este grupo se registró mayor cantidad de vitamina D3 ($p < 0.001$), las concentraciones de óxido nítrico exhalado fueron menores ($p < 0.001$), también tuvieron mejores resultados en la espirometría ($p < 0.001$) y en la prueba del control de asma ($p < 0.001$) en comparación con los resultados del grupo placebo	34
45 mujeres sanas embarazadas, de 24 a 40 años de edad con gingivitis en el tercer trimestre del embarazo	Se observó mejor control de la gingivitis en las mujeres embarazadas que recibieron la mezcla de los probióticos *L. reuteri* ATCC PTA 5289 ($\geq 10^8$ UFC/mL) y *L. reuteri* DSM 17938 ($\geq 10^8$ UFC/mL) después de 7 semanas de consumir dos veces al día la preparación, comparado con el resultado del grupo placebo ($p \leq 0.05$)	35
93 niños de 6 a 15 años de edad, quienes cumplieron con los criterios de Roma lll de dolor abdominal funcional	Se observó en los pacientes que recibieron tabletas masticables con 1×10^8 UFC de *L. reuteri* DSM 17938 durante 4 semanas, mayor frecuencia de alivio ($p < 0.02$), menor intensidad de dolor abdominal ($p < 0.02$) y menor índice de distensión abdominal ($p = 0.013$). En el caso de la tasa de ausentismo escolar o síntomas gastrointestinales no se observaron diferencias significativas	36
50 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica	La administración de un simbiótico (goma guar e inulina y el probiótico con *L. reuteri* 1×10^8 UFC) junto a asesoramiento nutricional resultó ser más efectivo para mejorar el estado nutricional de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en comparación con los que solo recibieron el asesoramiento nutricional sin el simbiótico después de 3 meses ($p = 0.027$)	37

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Cuadro 5. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus plantarum*

Población	Resultado	Referencia
75 pacientes (45-60 años) hombres y mujeres con alta exposición a cadmio, se dividieron al azar en 2 grupos	La administración del probiótico *L. plantarum* CCFM8610 1 x 10^9 UFC resultó ser efectiva para la disminución del cadmio sérico comparado con el grupo placebo después de 2 meses ($p < 0.05$)	38
49 pacientes, 34 mujeres y 15 hombres sanos o levemente hipercolesterolémicos	Se observó disminución de LDL-C en los pacientes que tenían tasa basal del colesterol total (TC) < 5 mM ($p = 0.03$), reducción de colesterol total en voluntarios con colesterol total basal de 6 mM ($p = 0.045$), reducción de triglicéridos ($p = 0.03$) y aumento de C-HDL ($p = 0.007$) en los que recibieron *L. plantarum* ECGC 13110402 (2 x 10^9 UFC) dos veces al día en comparación con el grupo placebo	39
22 niños con dermatitis atópica leve y moderada los cuales se dividieron en un grupo de intervención conformado por 12 niños y un grupo control con 10 pacientes.	Se observó mejor resultado en la puntuación de la escala SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica en el grupo que recibió el probiótico *L. platarum* IS-10506 a dosis de 10^{10} UFC durante 12 meses en comparación con el grupo placebo ($p = 0.000$)	40
438 niños (235 hombres y 203 mujeres) entre 1 y 11 años con síntomas gastrointestinales asociados con el tratamiento antibiótico	No hubo diferencias significativas en la incidencia y la frecuencia de deposiciones con heces flojas o acuosas en el grupo que recibió *L. plantarum* DSM 9843 (1 x 10^9 UFC) en comparación con el grupo placebo ($p < 0.26$). La frecuencia de los síntomas abdominales fue similar en ambos grupos	41
40 pacientes con diabetes mellitus tipo 2	El resultado fue disminución en la concentración de LDL ($p = 0.023$) y aumento de HDL ($p = 0.017$) en los pacientes que recibieron *L. plantarum* A7 (2 x 10^7 UFC) en comparación con el grupo placebo	42
33 participantes con rinitis alérgica perenne	En el grupo que recibió *L. plantarum* YIT 0132 (LP0132) (6 x 10^{10} células/100 mL) se observó reducción en la escala de síntomas nasales ($p < 0.05$) así como disminución en las concentraciones de IgE sérica ($p < 0.05$) y en la proteína catiónica eosinófila ($p < 0.05$) cuando se comparó con el grupo que no recibió probióticos	43

Cuadro 6. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus acidophilus*

Población	Resultado	Autor
290 niños entre 9 y 60 meses de edad que tenían diarrea acuosa aguda	No se observaron diferencias significativas en el lapso de tiempo desde la primera dosis al primer episodio de diarrea, entre el grupo que recibió el probiótico *L. acidophilus* La-14 (4 x 10^8/día) dos veces al día y grupo que recibió maltodextrina como placebo cada 12 horas, después de 5 días ($p = 1.62$)	44
340 pacientes con síndrome de intestino irritable (SII)	Hubo disminución en puntajes de severidad de los síntomas del síndrome de intestino irritable en los pacientes que recibieron 10^{10} UFC de *L. acidophilus* NCFM en comparación con el grupo placebo ($p < 0.001$). También se observó disminución en la intensidad del dolor abdominal ($p = 0.046$)	45
38 pacientes entre 18 y 75 años de edad con síntomas gastrointestinales luego de 6 horas de consumir lactosa	Con respecto al grupo placebo en el grupo que recibió *L. acidophilus* DDS-1 se observó disminución de la diarrea ($p = 0.033$), así como los cólicos abdominales ($p = 0.012$), los vómitos ($p = 0.002$) así como los síntomas de intolerancia en general ($p = 0.037$)	46

Cuadro 7. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus helveticus*

Muestra	Resultados	Referencia
61 adultos sanos japoneses con edades de 50 a 70 años que tenían olvido autoidentificado u olvido identificado	En el grupo que recibió *L. helveticus* (190 g) más lactononadecapéptido (2.4 mg) en leche fermentada se observó mejoría en el puntaje de atención ($p = 0.006$) y en la memoria ($p = 0.016$) después de 8 semanas en comparación con el grupo placebo	47
50 atletas de élite, entre 18 y 28 años de edad	Después de 14 semanas, la administración de *L. helveticus* (Lafti® L10) diariamente a dosis de 2×10^{10} UFC, logró disminuir el número de síntomas ($p = 0.035$) y la duración ($p = 0.047$) de las infecciones de la vía aérea superior. Sin embargo, no logró disminuir la incidencia de infecciones ni la severidad de las mismas	48

Cuadro 8. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus rhamnosus* (continúa en la siguiente página)

Población	Resultado	Referencia
943 niños con gastroenteritis aguda, 512 hombres y 431 mujeres, de entre 3 meses y 4 años de edad	Luego de la administración de *L. rhamnosus* GG (1×10^{10} UFC) no hubo diferencia significativa en el alivio clínico del cuadro de gastroenteritis en comparación con el grupo placebo ($p = 0.83$)	49
47 pacientes con periodontitis crónica que recibieron terapia no quirúrgica de SRP (escalamiento y alisado radicular)	Se observó disminución de *Porphyromonas gingivalis* en los 3 grupos estudiados, uno que recibió 2×10^{7} UFC/día de *L. rhamnosus* SP1 durante 3 meses, otro que recibió azitromicina 500 mg durante 5 días y el grupo placebo ($p < 0.05$) en comparación con los valores iniciales. Se registró reducción de la microbiota cultivable en quienes recibieron el probiótico ($p < 0.017$) a los 6 meses y en el grupo que recibió el antibiótico ocurrió en todo momento	50
117 mujeres mayores de18 años de edad con vaginitis bacteriana o vaginitis por levadura asociada con la infección de VPH	Se demostró un probable mayor efecto positivo en las alteraciones citológicas debidas al VPH en las pacientes que recibieron *L. rhamnosus* BMX54 (1×10^{4} UFC) diariamente como complemento a su tratamiento estándar (metronidazol 500 mg VO c/12 horas durante 7 días), en comparación con el grupo que solo recibió metronidazol ($p = 0.041$). Además, las participantes que recibieron el probiótico por tiempo prolongado (8 meses) tuvieron mayor índice de aclaramiento del VPH ($p = 0.044$) respecto a las que lo recibieron por un periodo más corto (3 meses)	51
72 recién nacidos prematuros hospitalizados	Se registró menor incidencia de enterocolitis necrotizante en los lactantes que recibieron *L. rhamnosus* 35 a dosis de 0.8 o 0.4 según su peso corporal > 1500 g o < 1500 g, respectivamente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.16$)	52
423 mujeres embarazadas con 14 a 16 semanas de gestación	El probiótico *L. rhamnosus* HN001 administrado diariamente (6×10^{9} UFC) mostró ser útil para el tratamiento o la prevención de los síntomas de depresión ($p = 0.037$) y ansiedad ($p = 0.002$) en mujeres en el periodo posparto	53
90 niños entre 3 y 11 meses que se sometieron a reparación de hipospadias	La incidencia de diarrea asociada con antibióticos posoperatoria fue menor en pacientes que recibieron el antibiótico (amoxicilina) más una preparación con 5×10^{9} de *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) durante toda la hospitalización (grupo 1) en comparación con los grupos que solo recibieron antibióticos (grupo 2) o el antibiótico más placebo (grupo 3) ($p = 0.002$). La duración de la diarrea fue mayor en el grupo 2 y el grupo 3 ($p = 0.001$), así como la incidencia de complicaciones posoperatorias, como fístula y dehiscencia ($p = 0.001$)	54

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Cuadro 8. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus rhamnosus* (continuación)

Población	Resultado	Referencia
184 lactantes seleccionados desde la vida intrauterina	El estudio demostró que la administración de 10 mil millones de UFC de *L. rhamnosus* GG más 225 mg de inulina durante los primeros 6 meses de vida no es efectiva para prevenir la aparición de eccema (p = 0.83) o asma (p = 0.25) a los dos años de edad en comparación con el grupo placebo	55
423 mujeres embarazadas entre 14 y 16 semanas de gestación	El estudio demostró que la administración de *L. rhamnosus* HN001 a dosis de 6 x 10^9 UFC fue efectiva para disminuir la prevalencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) (p = 0.08) en comparación con el grupo placebo. Además, se observó que la eficacia resultó ser mayor en las pacientes que habían tenido un episodio previo de DMG (p = 0.004), así como en aquellas mayores de 35 años (p = 0.009).	56
115 participantes con un IMC entre 29 y 41 kg/m^2	Se observó que se incrementó la pérdida de peso debido a un menor deseo de comer en ayuno (p = 0.03), aumento de la saciedad (p = 0.02) y disminución del hambre (p = 0.02), luego de la administración de *L. rhamnosus* CGMCC1.3724 (1.6 x 10^8 UFC) en comparación con el grupo placebo	57
31 pacientes que recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas	La administración de *L. rhamnosus* (1 x 10^{12} UFC) en los pacientes que recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no causa modificaciones en la microbiota intestinal ni logra disminuir la aparición o la gravedad de la enfermedad del injerto contra el huésped (p = 0.38) luego de compararlo con el grupo placebo	58
231 niños de 2 a 7 años quienes padecían infecciones respiratorias y fueron tratados con antibióticos	En el grupo que recibió el probiótico *L. rhamnosus* GG (1 x 10^6 UFC/mL) más penicilinas se observó un aumento notable de *Prevotella*, *Lactococcus*, *Lactobacillus gasseri* y *Ruminococcus*, así como disminución de *Escherchia coli* y *Clostridium ramosun*, no siendo así en el grupo que solo recibió el antibiótico (p = 0.001). Sin embargo, en los niños en los que se indicó un macrólido no hubo cambios favorables en la microbiota	59
59 adultos sanos quienes fueron inoculados intranasalmente con rhinovirus humano inmunotipo 39	Después de seis semanas se encontró menor carga de rhinovirus humano (HRV) en pacientes que consumieron el probiótico vivo (*L. rhamnosus* GG ATCC53103 1 x 10^9 UFC) con respecto al grupo que recibió el probiótico inactivado por calor y con el grupo que recibió placebo, pero ésta no fue significativa (p = 0.33).	60
261 niños que asistieron a 16 escuelas de preescolar distintas en la región metropolitana de Chile	El número de participantes que desarrolló nuevas caries (ICDAS 5-6) después del periodo de intervención fue significativamente mayor en el grupo placebo (24.3%) que en el grupo que recibió *L. rhamnosus* SP1 (1 x 10^7 UFC/mL) (9.7%) (p < 0.05).	61

Cuadro 9. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus paracasei*

Población	Resultado	Autor
124 niños de 1.5-5 años de edad	Después de 3 meses se encontró menor riesgo en el aumento de *S. mutans* en el grupo que recibió *L. paracasei* SD1 (1×10^7 UFC/g) respecto al grupo que recibió placebo a los 3 ($p < 0.001$) y 4 meses ($p = 0.040$). Los probióticos redujeron significativamente el riesgo de caries en comparación con el grupo control ($p = 0.016$)	62
205 personas ≥ 45 años.	El número de personas diagnosticadas con infección aguda de las vías respiratorias superiores fue menor en el grupo que recibió 3.6×10^7 UFC/mL de *L. paracasei* N1115 comparado con el grupo que no lo recibió ($p = 0.038$). El porcentaje de células CD3+ en el grupo de intervención fue significativamente mayor que en el grupo control ($p = 0.038$)	63
60 hombres entre 18 y 60 años de edad, sanos y no calvos	La puntuación de seborrea del cuero cabelludo disminuyó en ambos grupos ($p \leq 0.0001$): sin embargo, disminuyó más en el grupo que al que se le administraron 10 gramos de *L. paracasei* NCC 2461 ST11 (1×10^9 UFC/g) ($p < 0.05$), además, hubo mayor reducción de la puntuación de eritema en comparación con el grupo placebo ($p = 0.0469$). El tratamiento también incluyó la aplicación de un champú neutro tres veces al día en ambos grupos	64
176 niños con edad media de 9 meses que asistían a guardería o preescolar durante el invierno al menos 5 días a la semana	Después de la administración de *L. paracasei* CBA L74 (5.9×10^{11} UFC) se observó un menor número de casos de gastroenteritis aguda ($p < 0.05$) y menor número de infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ($p < 0.05$) al compararlo con el grupo placebo	65
46 pacientes infértiles con oligoastenoteratospermia idiopática	En el grupo que recibió la preparación Flortec (Bracco) que incluye 1243 mg arabinogalactano + 500 mg fructosa + 700 mg fructooligosacáridos + 500 mg L-glutamina + sabor a frambuesa + 500 mg de fibras alimenticias no solubles + 5×10^9 UFC de *L. paracasei* 86B21060 + dióxido de silicio + saborizante de vainilla + afrocianinas de zanahoria negra + extracto de Carthamus + ácido cítrico + sucralosa, se observó que aumentó el volumen de la eyaculación ($p < 0.01$), la concentración de espermatozoides ($p < 0.01$), la movilidad espermática ($p < 0.01$), el número de espermatozoides eyaculados ($p < 0.01$) y el porcentaje de formas típicas de estos ($p < 0.01$), además, las concentraciones séricas de FSH, LH y testosterona fueron mayores en comparación con el grupo que no recibió la preparación Flortec ($p < 0.01$)	66
42 ancianos mayores de 65 años, de los cuales 8 fueron varones y 34 mujeres	No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de IgG sérica ($p = 0.821$), IgA ($p = 0.632$) ni el porcentaje de actividad de las células NK ($p = 0.814$) en el grupo que recibió 1×10^{12} UFC/g de *L. paracasei* MCC1849 respecto al grupo que recibió placebo; sin embargo, en el subgrupo de los ancianos ≥ 85 años de edad las respuestas de anticuerpos IgG ($p = 0.611$), IgA ($p = 0.434$) a los antígenos A/H1N1 y B fueron mejores en el grupo probiótico que en el placebo, así como el porcentaje de actividad de las células NK ($p = 0.403$)	67
32 pacientes de la unidad de cuidados intensivos divididos en dos grupos	Luego de una administración de 10 mil millones de UFC de *L. casei* sp *Paracasei* CNCM I-1518 DN-144 001 a las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, la incidencia de la diarrea asociada con antibiótico no mostró un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.252$) cuando se comparó con el grupo placebo. No hubo diferencia al comparar ambos grupos en la incidencia de infección por *Clostridium diffcile* ($p = 0.600$)	68

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Cuadro 10. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus brevis*

Población	Resultado	Autor
68 pacientes con cáncer de cabeza o cuello que recibían radio y quimioterapia	No se encontró disminución de la incidencia de mucositis de grados 3 y 4 en el grupo que recibió 6 pastillas diarias con 2 x 10^9 de células de *L. brevis* CD2 cuando se comparó con el grupo que solo recibió enjuague de carbonato ($p = 0.974$).	69
53 pacientes con infecciones recurrentes del virus del herpes simple tipo 2	Se demostró que la aplicación de una cápsula vaginal que contenía *Lactobacillus brevis* cepa KB290 y *Lactobacillus brevis* cepa SBC8803 (1 x 10^9 UFC/cápsula) cada 12 horas alivió el episodio ($p = 0.08$), mejoró la curación de la lesión ($p = 0.08$), disminuyó la diseminación viral ($p = 0.04$) y el porcentaje de dolor ($p = 0.01$) en comparación con el grupo que recibió aciclovir	70
42 personas de uno y otro sexo con síntomas similares a los del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea	En comparación con el grupo placebo, se demostró disminución en la intensidad del dolor abdominal ($p < 0.05$) y en la frecuencia de las deposiciones ($p < 0.0005$) en el grupo tratado con 1 x 10^9 UFC de *L. brevis* KB290 + β-carotenos. Además, la concentración sérica de la citocina antiinflamatoria IL-10 fue mayor en los participantes que recibieron el probiótico ($p < 0.05$)	71

Cuadro 11. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus salivarius*

Población	Resultado	Autor
108 mujeres embarazadas, con 27-32 SDG	El número de mujeres que tuvieron mastitis fue menor en el grupo que recibió 1 x 10^9 UFC de *L. salivarius* PS2 que en el grupo que recibió el placebo ($p = 0.001$). También se observó que los recuentos de bacterias en la leche materna fueron más bajos que en los obtenidos en el grupo placebo ($p = 0.006$)	72

Cuadro 12. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus crispatus*

Población	Resultado	Autor
78 mujeres con al menos dos episodios documentados de vaginosis bacteriana en el año anterior y que había sido clínicamente curado después del tratamiento oral con metronidazol	La frecuencia de recurrencia de vaginosis bacteriana fue menor en el grupo que recibió las cápsulas vaginales con 1 x 10^9 UFC de *L. crispatus* ($p = 0.0497$) que en el grupo que recibió el placebo. Además, el tiempo de recurrencia fue mayor en comparación con el grupo placebo ($p = 0.0298$)	73

Cuadro 13. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus gasseri*

Población	Resultado	Autor
90 voluntarios (20-75 años) con IMC de 25-35 kg/m^2	Después de 12 semanas, la administración de *L. gasseri* BNR17 (dosis baja: 1 x 10^9 UFC/día o dosis alta: 1 x 10^{10} UFC al día) redujo de forma significativa el tejido adiposo visceral cuando se comparó con el grupo tratado con placebo (p = 0.038). Además, se observó reducción de la circunferencia de la cintura en los grupos que recibieron probióticos, tanto el que recibía altas dosis (p = 0.012), como el que recibía dosis bajas (p = 0.045), sin encontrar estos resultados en el grupo placebo	74
25 pacientes con hiperuricemia o gota	Luego del consumo por 8 semanas de una preparación 2 veces al día que contenía 8.5 x 10^9 UFC de *L. gasseri* PA-3 se demostró una disminución significativa en los valores séricos de ácido úrico (p = 0.0378), en comparación con el grupo que recibió una bebida sin probióticos	75
106 individuos que tenían molestias en la región epigástrica y que no habían recibido ningún tratamiento, además, se comprobó que los individuos reclutados eran *H. pylori* negativos	Se administró una preparación fermentada con 1 x 10^9 UFC de *L. gasseri* OLL2716 en el grupo de intervención, mientras que al otro grupo una preparación similar con *L. delbrueckii* subsp. *termofilus bulgaricus* + *Streptococcus* como placebo. Se demostró que un mayor número de individuos del grupo de intervención tuvieron disminución de síntomas de dispepsia (p = 0.048), disminuyeron los malestares gástricos en general (p = 0.073), mostraron alivio de los síntomas de plenitud posprandial (luego de 8 y 12 semanas, p = 0.042), también mejoró la saciedad temprana (8 semanas, p = 0.088; 12 semanas, p = 0.070), reducción de la pirosis (4 semanas, p = 0.086), así como la acidez estomacal únicamente a las 4 (p = 0.027) y 8 semanas (p = 0.020), no siendo así a las 12 semanas y los síntomas de reflujo disminuyeron luego de 8 semanas (p = 0.047)	76
64 pacientes que habían recibido aspirina por lo menos 1 mes	Se observó en el grupo que recibió 112 mL de yogur con *L. gasseri* (1 x 10^9 UFC) por 6 semanas, disminución en las lesiones intestinales en comparación con el placebo (p = 0.01) y la frecuencia de los síntomas relacionados con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (p = 0.05)	77
30 pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) diagnosticados con los criterios de ROMA III	Se observaron diferencias en la puntuación del índice de gravedad con mejoría en el grupo que recibió el probiótico *L. gasseri* CP2305 en una preparación con 1.3 x 10^8 UFC por 4 semanas (p = 0.016), en este mismo grupo hubo también menor preocupación relacionada con la salud (p = 0.031) y cambios favorables en la microbiota intestinal (p = 0.035) en comparación con los resultados del grupo placebo. También se observó que después de la administración de los probióticos 23 de 82 genes no expresados en pacientes afectados con SII fueron expresados de nuevo	78

Cuadro 14. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus sporogenes*

Población	Resultado	Autor
81 personas con diabetes mellitus tipo 2, de entre 35 y 70 años de edad	Se dividieron en tres grupos al azar: el grupo "A" que recibieron un pan simbiótico que contenía 1 x 20^8 UFC de *L. sporogenes* viable y resistente al calor + 0.07 mg de inulina; el grupo "B" quienes ingirieron un pan probiótico con 1 x 10^8 UFC de *L. sporogenes* y el grupo "C" quienes consumieron pan sin probióticos durante 8 semanas. Al final del estudio el grupo "A" tuvo aumento significativo del óxido nítrico plasmático (p < 0.001) y reducción en las concentraciones de malondialdehído (MDA) (p = 0.001). Sin embargo, no se encontró algún efecto positivo de la capacidad antioxidante total en plasma, del glutatión, la catalasa, enzimas hepáticas séricas, calcio, hierro, magnesio y presión arterial en ninguno de los grupos	79

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Cuadro 15. Eficacia en ensayos clínicos con *Lactobacillus fermentum*

Población	Resultado	Autor
45 voluntarios sanos	En el grupo que recibió un simbiótico que contenía *L. fermentum* ME-3 (6 x 10^9 UFC) + arroz de levadura roja + ubiquinol + L- cisteína + vitaminas E, B_1, B_6, B_9 y B_{12}; se observó reducción de LDL (p = 2.30351e-10) y LDL oxidadas (p = 4.66292E-08), colesterol (p = 9.90806e-11) y de la relación triglicéridos/HDL colesterol (p = 9.90806e-11). Hubo también una tendencia al aumento de HDL (p = 0.01). En el caso de los perfiles inflamatorios y diabéticos también hubo mejores resultados cuando se compararon con el grupo placebo, menor concentración de IL-6 (p < 0.00185), PCR de alta sensibilidad (p = 0.007) y HbAc1% (p = 4.66292)	80

Cuadro 16. Eficacia en ensayos clínicos con múltiples especies de *Lactobacillus*

Población	Resultado	Autor
58 pacientes con infección por *Candida albicans* y vulvovaginitis	El grupo que recibió cotrimazol tópico + 2 cápsulas de *L. acidophilus* GLA-14, *L. rhamnosus* HN001 (5 x 10^9 CFU por cápsula) con lactoferrina bovina RCXTM por 6 meses tuvo una disminución del prurito (p ≤ 0.01) y menor flujo vaginal (p = 0.01) en comparación con el grupo que solo recibió cotrimazol + placebo	81
168 lactantes con cólicos	La administración de *L. rhamnosus* 19070-2 + L. reuteri 12246 (250 x 10^6 UFC) + 3.33 mg de fructooligosacáridos + 200 UI de vitamina D_3, disminuyó el llanto y el alboroto en los niños que sufren cólicos (p = 0.019) respecto al grupo control que solo recibió vitamina D_3	82
827 pacientes pediátricos (3-48 meses) con gastroenteritis	No existió diferencia significativa en los niños que habían acudido al servicio de urgencias en la incidencia de gastroenteritis en la evaluación realizada 14 días después de ser tratados con *L. rhamnosus* R0011 + *L. helveticus* R0052 (4 x 10^9 UFC) 2 veces al día por 5 días respecto al grupo control (p = 0.74)	83
47 personas con inflamación gingival	Hubo reducción significativa en el sangrado al explorar la zona afectada y la cantidad de fluido crevicular gingival (p < 0.05) después de 4 semanas en el grupo al que se administró *L. rhamnosus* PB01 DSM14869 + *L. curvatus* EB10 DSM32307 (≤ 10^8 UFC/tableta), en comparación con el grupo que recibió un placebo. Hubo también tendencia a la disminución de los niveles de placa en el grupo de probióticos (p = 0.05-0.09). Las citocinas (interleucina [IL]-1β, IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa) no se vieron afectadas por la intervención ni el microbioma salival.	84
60 personas con prótesis dental que albergan *Candida*	Las concentraciones de UFC de *Candida* fueron similares en los dos grupos que recibieron *L. acidophilus* NCFM o *L. rhamnosus* (10^{7-8} UFC) diariamente, por otro lado, el grupo placebo que no recibió probióticos tuvo cantidades significativamente mayores que los otros grupos (p < 0.05)	85
Se incluyeron 101 pacientes que albergan bacilos gramnegativos multirresistentes	Se demostró mayor porcentaje de resultados negativos en la búsqueda por hisopo de bacilos grmanegativos multirresistentes, en los pacientes que habían recibido el simbiótico que contenía *L. bulgaricus* 10^{10} UFC + *L. rhamnosus* 10^{10} UFC + fructooligosacáridos 2 veces al día por 7 días (16.7%) en comparación con el grupo placebo (20.7%) (p = 0.60). Se registró mayor incidencia de infecciones nosocomiales de las vías respiratorias y urinarias en los pacientes tratados con el simbiótico (37.5%) en comparación con los que recibieron el placebo (22.6%) (p = 0.21)	86
50 pacientes diagnosticados con infección por *H. pylori* mediante la prueba de aliento	No se observaron diferencias significativas en los efectos inhibidores de *H. pylori*, entre el grupo que recibió una cápsula con *L. acidophilus* (1 x 10^9 UFC) + *L. rhamnosus* (4 x 10^9 UFC) + *L. sporogenes* (2 x 10^8 UFC) dos veces al día y el grupo que recibió un placebo	87

REFERENCIAS

1. Moreno del Castillo C, Valladares GJ, Halabe CJ. Microbioma humano. Rev Fac Med (Mex) 2018. 61(6): 7-19. https://doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02.
2. Organización Mundial de la Salud. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales de WGO probióticos y prebióticos. 2017. http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/globalguidelines/probioticsandprebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish.
3. Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico Córdoba, Argentina, 1–4 de octubre de 2001. http://www.fao.org/3/a-a0512s.pdf.
4. Goldstein EJ, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus species*: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. 2015; 60 (Suppl 2): S98-107. doi: 10.1093/cid/civ072.
5. Viloche J, Tito C. Aislamiento de lactobacillus nativos de productos de fermentación en la ciudad de Tacna. cyd 2007; 11: 61-6. https://doi.org/10.33326/26176033.2007.11.226.
6. Samaniego LM, Sosa del Castillo. *Lactobacillus spp*: Importantes promotores de actividad probiótica, antimicrobiana y bioconservadora. [Tesis]. Matanzas: Centro de Estudios Biotecnológicos, Facultad de Agronomía, Universidad de Matanzas; 2000.
7. Zamudio K, Zavaleta A. Estudio del potencial probiótico de lactobacilos aislados de fuentes naturales. Ciencia Investigación 2003; 6 (1): 30-5. https://doi.org/10.15381/ci.v6i1.3317.
8. Cabezas MA. Evaluación de la Capacidad de Colonización Intestinal de un *Lactobacillus spp* Proveniente de un Fermento Comercial. [Tesis]. Quito: Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales, Universidad San Francisco de Quito; 2009.
9. Ramírez JC, Ulloa P, Velázquez M, Ulloa J, Arce F. Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. Rev Fuente 2011; 2 (7): 1-16.
10. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2016; 174: 160-164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
11. Sobrino OJ. Caracterización parcial, bioquímica e inmunológica de una sustancia antimicrobiana producida por *Lactobacillus sake* 148. [Tesis doctoral]. Madrid: Departamento de Nutrición y Bromatología III (Higiene y Tecnología de los Alimentos), Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid; 1993.
12. Roldán ML, Otero JL, Villarreal F, Baroni MR, Carrasco MS, Álvarez C y col. Efecto inhibidor de *Lactobacillus casei* 206/1 contra *Escherichia coli* O157:H7. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología 2011; 31 (1): 37-41.
13. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, Faraji I, Hassanalilou T, Mesgari-Abbasi M, et al. The effects of *Lactobacillus casei* on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. Iran Biomed J 2019; 23 (1): 68-77. doi: 10.29252/.23.1.68.
14. Ishizaki A, Bi X, Nguyen L, Matsuda K, Pham H, Phan C, et al. Effects of short-term probiotic ingestion on immune profiles and microbial translocation among HIV-1-infected Vietnamese children. Int J Mol Sci 2017; 18 (10): 2185. doi: 10.3390/ijms18102185.
15. Lei M, Guo C, Wang D, Zhang C, Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei Shirota* on knee osteoarthritis: A randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. Benef Microbes 2017; 8 (5): 697-703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
16. Nagata S, Chiba Y, Wang C, Yamashiro Y. The effects of the *Lactobacillus casei* strain on obesity in children: a pilot study. Benef Microbes 2017; 8 (4): 535-543. doi: 10.3920/BM2016.0170.
17. Takada M, Nishida K, Gondo Y, Kikuchi-Hayakawa H, Ishikawa H, Suda K, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Benef Microbes 2017; 8 (2): 153-162. DOI:10.3920/BM2016.0150.
18. Kleniewska P, Pawliczak R. Influence of synbiotics on selected oxidative stress parameters. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2017; 2017: 9315375. https://doi.org/10.1155/2017/9315375.
19. Lee CY, Yu MC, Perng WT, Lin CC, Lee MY, Chang YL, et al. No additional cholesterol-lowering effect observed in the combined treatment of red yeast rice and *Lactobacillus casei* in hyperlipidemic patients: A double-blind randomized controlled clinical trial. Clin J Integrative Med 2017; 23 (8): 581-588. https://doi.org/10.1007/s11655-016-2530-1.
20. Lei M, Hua LM, Wang DW. The effect of probiotic treatment on elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. Benef Microbes 2016; 7 (5): 631-637. doi: 10.3920/BM2016.0067.
21. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain *Shirota* preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. Appl Environ Microbiol 2016; 82 (12): 3649-58. doi: 10.1128/AEM.04134-15.
22. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, Suda K. Probiotic *Lactobacillus casei* strain *Shirota* relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. Neurogastroenterol Motil 2016; 28 (7): 1027-36. doi: 10.1111/nmo.12804.
23. Thijssen AY, Clemens CH, Vankerckhoven V, Goossens H, Jonkers DM, Masclee AA. Efficacy of *Lactobacillus casei*

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Shirota for patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28 (1): 8-14. doi: 10.1097/MEG.0000000000000484.

24. Alamoudi NM, Almabadi ES, El Ashiry EA, El Derwi DA. Effect of probiotic *Lactobacillus reuteri* on salivary cariogenic bacterial counts among groups of preschool children in Jeddah, Saudi Arabia: A randomized clinical trial. J Clin Pediatr Dent 2018; 42 (5): 331-338. doi: 10.17796/1053-4625-42.5.2.
25. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Moutafi A, Thomas A, Orfanakou A, Papadopoulou A. Efficacy of an oral rehydration solution enriched with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and zinc in the management of acute diarrhoea in infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrients 2018; 10 (9). doi: 10.3390/nu10091189.
26. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, Ficarella M, Miolla M, Martini S, et al. Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on regurgitation and gastric motility. Nutrients 2017; 9 (11): 1181. doi: 10.3390/nu9111181.
27. Pernica JM, Steenhoff AP, Mokomane M, Moorad B, Lechiile K, Smieja M, et al. Rapid enteric testing to permit targeted antimicrobial therapy, with and without *Lactobacillus reuteri* probiotics, for paediatric acute diarrhoeal disease in Botswana: A pilot, randomized, factorial, controlled trial. PLoS ONE 2017; 12 (10): e0185177. doi: 10.1371/journal.pone.0185177.
28. Fatheree NY, Liu Y, Taylor CM, Hoang TK, Cai C, Rahbar MH, et al. *Lactobacillus reuteri* for infants with colic: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Pediatrics 2017; 191: 170-178. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.036.
29. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying time and RORγ/FOXP3 expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-treated infants with colic: A randomized trial. J Pediatrics 2017; 192: 171-177. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062.
30. Indrio F, Riezzo G, Tafuri S, Ficarella M, Carlucci B, Bisceglia M, et al. Probiotic supplementation in preterm: Feeding intolerance and hospital cost. Nutrients 2017; 9 (9): 965. doi: 10.3390/nu9090965.
31. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H y Papadopoulou A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. Acta Paediatr 2017; 106 (11): 1857-1862. doi: 10.1111/apa.13992.
32. Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2017; 19 (4): 579-589. doi: 10.1111/dom.12861.
33. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64 (6): 925-929. doi: 10.1097/MPG.0000000000001478.
34. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Allegorico A, Iavarazzo L, Capasso M, Capristo C, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 plus vitamin D3 as ancillary treatment in allergic children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 117 (6): 710-712. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.004.
35. Schlagenhauf U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. J Clin Periodontol 2016; 43 (11): 948-954. doi: 10.1111/jcpe.12606.
36. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2016; 174: 160-164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
37. Ferolla SM, Couto CA, Costa-Silva L, Armiliato GN, Pereira CA, Martins FS, et al. Beneficial effect of symbiotic supplementation on hepatic steatosis and anthropometric parameters, but not on gut permeability in a population with nonalcoholic steatohepatitis. Nutrients 2016; 8 (7). doi: 10.3390/nu8070397.
38. Zhai Q, Liu Y, Wang C, Zhao J, Zhang H, Tian F, et al. Increased cadmium excretion due to oral administration of *Lactobacillus plantarum* strains by regulating enterohepatic circulation in mice. Agric Food Chem 2019; 67: 14: 3956-3965.
39. Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, Quercia S, Baldini J, Swann JR, et al. An *in vivo* assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. PLoS ONE 2017; 12 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0187964.
40. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. Beneficial Microbes 2017; 8 (5): 833-840.
41. Olek A, Woynarowski M, Ahren I L, Kierkus J, Socha P, Larsson N, et al. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 in the prevention of antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in children-randomized, doubled-blind, placebo-controlled study. J Pediatr 2017; 186: 82-86. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.047.
42. Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus. Probiotics Antimicrob Proteins 2016; 9 (1): 41-47. doi: 10.1007/s12602-016-9233-y.
43. Harima-Mizusawa N, Kano M, Nozaki D, Nonaka C, Miyazaki K, Enomoto T. Citrus juice fermented with *Lactobacillus plantarum* YIT 0132 alleviates symptoms of perennial allergic rhinitis in a double-blind, placebo-controlled trial. Benef Microbes 2016; 7 (5): 649-658. doi: 10.3920/BM2016.0003.
44. Hong-Chau TT, Chau NNM, Hoang-Le NT, The HC, Voong-Vinh P, To NTN, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* for the treatment of acute watery diarrhea in Vietnamese children. Pediatr Infect Dis J 2018; 37 (1): 35-42. doi: 10.1097/INF.0000000000001712.

45. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. World J Gastroenterol 2016; 22 (48): 10631-10642. doi:10.3748/wjg.v22.i48.10631.

46. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of *Lactobacillus* on symptomatic relief for lactose intolerance - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. Nutr J 2016; 15 (1): 56. doi: 10.1186/s12937-016-0172-y.

47. Ohsawa K, Nakamura F, Uchida N, Mizuno S, Yokogoshi H. *Lactobacillus helveticus*-fermented milk containing lactononadecapeptide (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) improves cognitive function in healthy middle-aged adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Food Sci Nutr 2017; 69 (3): 369-376. doi: 10.1080/09637486.2017.1365824.

48. Michalickova D, Minic R, Dikic N, Andjelkovic M, Kostic-Vucicevic M, Stojmenovic T, et al. *Lactobacillus helveticus* Lafti L10 supplementation reduces respiratory infection duration in a cohort of elite athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Appl Physiol Nutr Metab 2016; 41 (7): 782-9. doi: 10.1139/apnm-2015-0541.

49. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG *versus* placebo for acute gastroenteritis in children. N Engl J Med 2018; 379 (21): 2002-2014. doi: 10.1056 / NEJMoa1802598.

50. Morales A, Gandolfo A, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Godoy C. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up. J Appl Oral Sci 2018; 26: e20170075. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0075.

51. Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. BMC Infect Dis 2018; 18 (1): 13. doi: 10.1186/s12879-017-2938-z.

52. Dongol Singh S, Klobassa DS, Resch B, Urlesberger B, Shrestha RP. Placebo controlled introduction of prophylactic supplementation of probiotics to decrease the incidence of necrotizing enterocolitis at Dhulikhel Hospital in Nepal. Kathmandu Univ Med J 2017; 15 (60): 319-323.

53. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: A randomised double-blind placebo-controlled trial. EBioMedicine 2017; 24: 159-165. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.

54. Esposito C, Roberti A, Turrá F, Cerulo M, Severino G, Settimi A, Escolino M. Frequency of antibiotic-associated diarrhea and related complications in pediatric patients who underwent hypospadias repair: A comparative study using probiotics *vs* placebo. Probiotics Antimicrob Proteins 2017; 10 (2): 323-328. doi: 10.1007/s12602-017-9324-4.

55. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. Pediatrics 2017; 140 (3): e2013000. doi: 10.1542/peds.2016-3000.

56. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Br J Nutr 2017; 117: 804-813. doi: 10.1017/S0007114517000289.

57. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. Nutrients 2017; 15: 9 (3). doi: 10.3390/nu9030284.

58. Gorshein E, Wei C, Ambrosy S, Budney S, Vivas J, Shenkerman A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG probiotic enteric regimen does not appreciably alter the gut microbiome or provide protection against GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant 2017; 31 (5). doi: 10.1111/ctr.12947.

59. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kumpu M, Kekkonen RA, de Vos WM. *Lactobacillus rhamnosus* GG intake modifies preschool children's intestinal microbiota, alleviates penicillin-associated changes, and reduces antibiotic use. PLoS One 2016; 11 (4): e0154012. doi: 10.1371/journal.pone.0154012.

60. Tapiovaara L, Kumpu M, Mäkivuokko H, Waris M, Korpela R, Pitkäranta A, Winther B. Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. Int Forum Allergy Rhinol 2016; 6 (8): 848-53. doi: 10.1002/alr.21748.

61. Rodríguez G, Ruiz B, Faleiros S, Vistoso A, Marró ML, Sánchez J, et al. Probiotic compared with standard milk for high-caries children: a cluster randomized trial. J Dent Res 2016; 95 (4): 402-7. doi: 10.1177/0022034515623935.

62. Pahumunto N, Piwat S, Chankanka O, Akkarachaneeyakorn N, Rangsitsathian K. Teanpaisan R. Reducing mutans streptococci and caries development by *Lactobacillus paracasei* SD1 in preschool children: a randomized placebo-controlled trial. Acta Odontol Scand 2018; 76 (5): 331-337. doi: 10.1080/00016357.2018.1453083.

63. Pu F, Guo Y, Li M, Zhu H, Wang S, Shen S, et al. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. Clin Interv Aging 2017; 12: 1223-1231. doi: 10.2147/CIA.S141518.

64. Reygagne P, Bastien P, Couavoux MP, Philippe D, Renouf M, Castiel-Higounenc I, et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. Benef Microbes 2017; 8 (5): 671-680. doi: 10.3920/BM2016.0144.

65. Corsello G, Carta M, Marinello R, Picca M, De Marco G, Micillo M, et al. Preventive effect of cow's milk fermented

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on common infectious diseases in children: A multicenter randomized controlled trial. Nutrients 2017; 9 (7): e669. doi: 10.3390/nu9070669.

66. Maretti C, Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. Andrology 2017; 5 (3): 439-444. doi: 10.1111/andr.12336.
67. Maruyama M, Abe R, Shimono T, Iwabuchi N, Abe F, Xiao JZ. The effects of non-viable *Lactobacillus* on immune function in the elderly: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Food Sci Nutr 2016; 67 (1): 67-73. doi: 10.3109/09637486.2015.1126564.
68. Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* drink in the intensive care unit for prevention of antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile*. Nutrients 2018; 10 (5): 539. doi: 10.3390/nu10050539.
69. De Sanctis V, Belgioia L, Cante D, La Porta MR, Caspiani O, Guarnaccia R, Argenone A, Muto P, Musio D, et al. *Lactobacillus brevis* CD2 for prevention of oral mucositis in patients with head and neck tumors: a multicentric randomized study. Anticancer Res 2019; 39: 1935-1942. doi: 10.21873/anticanres.13303.
70. Mohseni AH, Taghinezhad SS, Keyvani H, Ghobadi N. Comparison of Acyclovir and Multistrain *Lactobacillus brevis* in women with recurrent genital herpes infections: a double-blind, randomized, controlled study. Probiotics Antimicrob Proteins 2018; 10 (4): 740-747. doi: 10.1007/s12602-017-9320-8.
71. Fuke N, Aizaea K, Suganuma H, Takagi T, Naito Y. Effect of combined consumption of *Lactobcillus brevis* KB290 and β-carotene on minor diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome-like symptoms in healthy subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Int J Food Sci Nutr 2017; 68 (8): 973-986. doi: 10.1080/09637486.2017.1311843.
72. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, Rodríguez JM. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. Clin Infect Dis 2016; 62 (5): 568-573. doi: 10.1093/cid/civ974.
73. Bohbot JM, Daraï E, Bretelle F, Brami G, Daniel C, Cardot JM. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017; 47 (2): 81-86. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.11.005.
74. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Med Food 2018; 21 (5): 454-461. doi: 10.1089/jmf.2017.3937.
75. Yamanaka H, Taniguchi A, Tsuboi H, Kano H, Asami Y. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mod Rheumatol 2019; 29 (1): 146-150. doi: 10.1080/14397595.2018.1442183.
76. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima, et al. The ameliorating effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on functional dyspepsia in *helicobacter pylori* -uninfected individuals: a randomized controlled study. Digestion 2017; 96 (2): 92-102. doi: 10.1159/000479000.
77. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Digestion 2017; 95 (1): 49-54. doi: 10.1159/000452361.
78. Nobutani K, Sawada D, Fujiwara S, Kuwano Y, Nishida K, Nakayama J, et al. The effects of administration of the *Lactobacillus gasseri* strain CP2305 on quality of life, clinical symptoms and changes in gene expression in patients with irritable bowel syndrome. J Appl Microbiol 2017; 122 (1): 212-224. doi: 10.1111/jam.13329.
79. Bahmani F, Tajadadi-Ebrahimi M, Kolahdooz F, Mazouchi M, Hadaegh H, Jamal AS, et al. The consumption of synbiotic bread containing *Lactobacillus sporogenes* and inulin affects nitric oxide and malondialdehyde in patients with type 2 Diabetes Mellitus: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Nutr 2016; 35 (6): 506-513. doi: 10.1080/07315724.2015.1032443.
80. Kullisaar T, Zilmer K, Salum T, Rehema A, Zilmer M. The use of probiotic *Lactobacillus fermentum* ME-3 containing Reg'Activ Cholesterol supplement for 4 weeks has a positive influence on blood lipoprotein profiles and inflammatory cytokines: an open-label preliminary study. Nutr J 2016; 15 (1): 93. https://doi.org/10.1186/s12937-016-0213-6.
81. Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. Mycoses 2019; 62 (4): 328-335. doi: 10.1111/myc.12883.
82. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N, et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. Nutrients 2018; 10 (12): pii: E1975. doi: 10.3390/nu10121975.
83. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. N Engl J Med 2018; 379 (21): 2015-2026. doi: 10.1056/NEJMoa1802597.
84. Keller MK, Brandsborg E, Holmstrom K, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial. Benef Microbes 2017; 9 (3): 487-494. doi: 10.3920/BM2017.0104.
85. Yuriko T, Ishikawa KH, Mayer MPA, Saad SMI, Nakamae AEM, et al. Cheese supplemented with probiotics reduced the Candida levels in denture wearers—RCT. Oral Diseases 2017; 23 (7): 919-925. doi: 10.1111/odi.12669.

86. Salomão MC, Heluany-Filho MA, Menegueti MG, Kraker ME, Martinez R, Bellissimo-Rodrigues F. A randomized clinical trial on the effectiveness of a symbiotic product to decolonize patients harboring multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Rev Soc Bras Med Trop 2016; 49 (5): 559-566. doi: 10.1590/0037-8682-0233-2016.

87. Lee CY, Shih HC, Yu MC, Lee MY, Chang YL, Lai YY, et al. Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of *L. acidophilus, L. rhamnosus and L. sporogenes* on *Helicobacter pylori:* A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Chin J Integr Med 2017; 23 (3): 176-182. doi: 10.1007/s11655-016-2531-0.

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.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3468

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 759-765.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3474

Hiperglucemia inducida por la administración de corticosteroides

Hyperglycemia induced by corticosteroids.

María José Ortega-Chavarría,[1] Víctor Huggo Córdova-Pluma,[4] Cesar Augusto Vega-López,[2] Karla Sharon Lugo-Bautista,[3] Ana Luisa Mendoza-Sandoval[5]

Resumen

La alteración en las cifras de glucosa secundaria a la administración de esteroides es un efecto adverso conocido y frecuente en la práctica clínica, éste se asocia con mayor número de ingresos hospitalarios, estancias prolongadas y visitas frecuentes al médico. A pesar de esto es una situación infravalorada y el diagnóstico y el tratamiento son poco comprendidos. La gran variedad de presentaciones y de dosificaciones permiten que el médico prescriba estos medicamentos de forma indiscriminada con los consiguientes efectos adversos; la falta de estudios clínicos y recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento hacen que el curso clínico se perpetúe; con base en lo anterior, se decidió la realización de esta revisión por la importancia que representa en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Hiperglucemia; corticosteroides; efecto adverso.

Abstract

The variation on the glucose numbers secondary to the administration of steroids is a known and frequent adverse effect in the clinical practice, this is associated to a greater number of hospital admissions, prolonged stays, and frequent visits to the doctor. Despite this it is an undervalued situation and both the diagnosis and the treatment are not very well understood. The great variety of presentations and dosages allows the physician to prescribe these medications indiscriminately with the resulting adverse effects; the lack of clinical studies and specific recommendations for the diagnosis and treatment cause the clinical course to perpetuate; based on the mentioned background, it was decided to make this review due to the importance it represents to the clinical practice.

KEYWORDS: Hyperglycemia; Corticosteroids; Adverse effect.

[1] Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.
[2] Internista.
[3] Médico residente de primer año de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
[4] Secretario y Consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.
[5] Médico adscrito al Hospital General de Temixco, Morelos, México.

Recibido: 31 de agosto 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia
Cesar Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ortega-Chavarría MJ, Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Lugo-Bautista KS, Mendoza-Sandoval AL. Hiperglucemia inducida por la administración de corticosteroides. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 759-765.

ANTECEDENTES

En la práctica clínica la administración de esteroides es frecuente, destaca que su principal prescripción radica en sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.[1] La variedad de presentaciones, sus vías de administración, así como su farmacodinamia y farmacocinética han facilitado su administración en el medio hospitalario y ambulatorio. Están indicados en una amplia variedad de padecimientos (respiratorios, reumatológicos, dermatológicos, urgencias neuroquirúrgicas, así como en la inducción de quimioterapias, cuidados paliativos, etc.).

Sin embargo, la hiperglucemia relacionada con la administración de esteroides es ampliamente conocida, y éste es un efecto adverso independiente de su administración,[2] que afecta a casi todos los pacientes con antecedente conocido de diabetes mellitus e, incluso, puede precipitar hiperglucemia en pacientes sin alteraciones previas en el metabolismo de la glucosa.[3,4] Se ha visto que el control de la hiperglucemia intrahospitalaria se relaciona con disminución de la mortalidad y de la tasa de complicaciones.[5] Además, el riesgo de que los pacientes manifiesten la llamada *diabetes esteroidea* varía entre el 5 y el 25% de acuerdo con estudios observacionales que evaluaron este efecto, aunque probablemente estos resultados estén infraestimados debido a los criterios que se utilizan para su diagnóstico.[6] Llama la atención que los mismos factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus también se relacionan con la diabetes esteroidea. Algunos estudios han reportado que la dosis y la duración del tratamiento con esteroides son los principales desencadenantes de este efecto adverso.[7]

Debido a su alta prevalencia y su asociación con complicaciones, la alteración en el metabolismo de carbohidratos inducida por esteroides constituye una situación de importancia en nuestro país y en el resto del mundo. En México, prácticamente no existe información epidemiológica de fácil acceso que resalte el número de casos relacionados con esta condición. Además, la desregulación de la glucemia se ha relacionado con aumento del riesgo de infecciones en pacientes diabéticos, sobre todo con su administración crónica, y esto se traduce en mayor número de ingresos hospitalarios, en estancias prolongadas, sin que se disponga de una conducta terapéutica concreta contra esta situación.[8] No se dispone de información suficiente de las variaciones o cifras de la glucemia a lo largo del día de estancia hospitalaria que pudiera orientarnos al diagnóstico, mucho menos, a la frecuencia con la que ocurren estas complicaciones. También se desconoce qué fármacos hipoglucemiantes pueden ser los ideales para el manejo de esta situación.[9] Dicho lo anterior, tomamos la decisión de elaborar una revisión narrativa del tema, dado a que al momento se cuenta con escasa información o recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento de este efecto adverso a pesar de ser un problema frecuente que atañe a gran número de especialidades.

FISIOPATOLOGÍA

Para entender la problemática actual de esta afección, valdría la pena realizar un repaso de los mecanismos fisiopatológicos que pudieran ser los causantes de este efecto adverso. El mecanismo responsable de la hiperglucemia es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina periférica y hepática,[10] también hay inhibición de la secreción de insulina, lo que condiciona principalmente hiperglucemia posprandial, adiposidad central, aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TAG), ácidos grasos estratificados, esteatosis hepática y disminución de la masa muscular (**Figura 1**).[11,12] A pesar de su amplia prescripción, así como el conocimiento de sus efectos adversos, se cuenta con escasa información respecto al patrón de hiperglucemia relacionado, se sabe

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3474

Figura 1. Mecanismo de la hiperglucemia inducida por corticosteroides.
Modificada de la referencia 13.

que el efecto es dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis de corticosteroide, más resistencia a la insulina, por lo que varía ampliamente y depende del tipo de glucocorticoide prescrito, así como de la dosis y frecuencia de administración. Los corticoides de acción intermedia, como prednisona y metilprednisolona, tienen un pico de acción entre 4-8 horas con duración de acción de 12 a 16 horas aproximadamente. En pacientes sin diabetes o con diabetes mellitus controlada, la hiperglucemia inducida por corticoides de acción intermedia en dosis matutinas tiene mínima elevación de la glucemia de ayuno, pero una elevación importante de las glucemias posprandiales, más frecuente durante la tarde y la noche,[14] en estos casos se preferiría seleccionar un hipoglucemiante con acción vespertina y nulo efecto en las madrugadas. Si la administración de esteroides se hace dos o más veces al día, la hiperglucemia se mantiene 24 horas, pero conserva el predominio posprandial. El efecto hiperglucemiante de la dexametasona suele prolongarse por más de 24 horas, de patrón posprandial, con ligero descenso de la glucemia durante el ayuno nocturno, incrementando el riesgo de hipoglucemia nocturna.[9]

En la actualidad, se dispone de múltiples presentaciones de corticoides, con diferentes características, como la potencia glucocorticoide o mineralocorticoide, farmacodinamia y farmacocinética, la vía de administración (parenteral, oral, inhalada e intraarticular). Los esteroides inhalados tienen un efecto poco relevante en las cifras de glucemia. **Cuadro 1**

DIAGNÓSTICO

La definición clásica de diabetes inducida por esteroides se refiere al incremento de las cifras de glucosa sérica durante la administración de corticosteroides en pacientes con o sin antecedente de diabetes mellitus. Siempre debe sospecharse para poder establecer el diagnóstico adecuado y temprano. Se asocia con depleción de volumen secundaria a diuresis osmótica y con aumento del riesgo de infección en pacientes diabéticos o con mal control glucémico.[15]

Los criterios actualmente utilizados de diabetes mellitus tipo 2 no se consideran sensibles en este escenario, por lo que al momento se sugiere que un valor de glucosa 2 horas posprandiales mayor de 200 mg/dL a cualquier hora del día es una manera sensible para el diagnóstico, especialmente después de la administración de una sola dosis matutina de glucocorticoides de acción intermedia[16] en los pacientes que están bajo efecto esteroideo continuo; en los pacientes que reciben dosis matutinas de acción intermedia, la determinación de glucemia basal o la curva de tolerancia a la glucosa no parecen ser estrategias adecuadas porque pueden infravalorar la hiperglucemia; por lo que las mediciones de glucemia posprandial en la comida y la preprandial en la cena son mediciones más exactas. Se recomienda que en todo paciente en tratamiento

Cuadro 1. Potencias y equivalencias de los glucocorticoides

Fármaco	Equivalencia	Potencia antiinflamatoria	Potencia mineralocorticoide	Vida media
Acción corta				
Cortisona	25	0.8	0.8	8-12
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Acción intermedia				
Prednisona	5	4	0.8	12-16
Prednisolona	5	4	0.8	12-16
Metilprednisolona	4	5	0.5	12-16
Deflazacort	7.5	4	0.5	12-16
Fludrocortisona	2	10	125	12-24
Acción prolongada				
Betametasona	0.75	25	0	20-36
Dexametasona	0.75	25	0	20-36
Acción intraarticular				
Triamcinolona	4	5	0	36-72

con dosis medias-altas de glucocorticoides de acción intermedia, administrados por la mañana, se vigile la glucemia capilar antes de la cena tres días previos al inicio de tratamiento; si el paciente en cuestión tuviera riesgo de diabetes mellitus tipo 2, el cribado debe realizarse antes de iniciar la administración de esteroides. Por tanto, el diagnóstico de diabetes esteroidea se establecerá si la glucemia basal es superior a 126 mg/dL o si la glucemia al azar es mayor a 200 mg/dL; no están determinadas las cifras preprandiales para establecer el diagnóstico. El inicio de tratamiento debe plantearse una vez que las concentraciones de glucemia preprandiales sean mayores a 140 mg/dL, este punto de corte es el propuesto como objetivo en el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados.[8,17]

TRATAMIENTO

Al momento, no se dispone de guías de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides; por tanto tampoco de objetivos terapéuticos claros, por esta razón los umbrales glucémicos actuales para los pacientes hospitalizados no graves son comúnmente aceptados, teniendo como meta valores entre 140 y 180 mg/dL, en pacientes seleccionados < 140 mg/dL, siempre evitando eventos de hipoglucemia.[18] Para el inicio del tratamiento deben tomarse en cuenta los antecedentes clínicos del paciente, con hincapié en el grado de resistencia a la insulina preexistente. Siempre debe considerarse el tipo, dosis y frecuencia del corticoide indicado, su mecanismo de acción, así como la farmacocinética y farmacodinamia. En general, la eficacia de los hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticosteroides es limitada, debido a su mecanismo de acción y vida media. El requerimiento de tratamiento es variable, sobre todo en pautas cortas o cuando se requieren ajustes en las dosis; teniendo en cuenta que la mayor parte de las situaciones que requieren la administración de corticosteroides representan una contraindicación para la prescripción de hipoglucemiantes orales.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3474

El manejo con hipoglucemiantes orales queda reservado a hiperglucemias leves (< 200 mg/dL) en pacientes sin diabetes conocida o con diabetes conocida y adecuado control metabólico. Los inhibidores de DDP-4 y agonistas de GLP 1 han demostrado ser efectivos en el control de estos casos.[19] En los casos de glucemias mayores de 200 mg/dL por administración de dosis medias-altas de corticosteroide, en pacientes con diabetes previa, la insulina suele ser el tratamiento de elección por razones de eficacia y seguridad. La dosis inicial de insulina se obtiene a partir de dos variables, el peso y la dosis de corticosteroide administrada. Es importante educar al paciente en el ajuste de las dosis de insulina, teniendo en cuenta las cifras de glucemia antes de la cena y la dosis administrada de corticoides, en general, se recomiendan reducciones de la insulina proporcional al porcentaje de reducción de la dosis del tratamiento. En pacientes no insulinodependientes la dosis estimada inicial es de 2/3 de la dosis previa al desayuno y el tercio restante previo a la cena. Con administración de corticosteroides de larga duración se recomienda insulina intermedia NPH divida en dos dosis; glargina o dos dosis de insulina Detemir, estos fármacos no tienen pico de acción y el riesgo de hipoglucemia es bajo (**Cuadro 2**).[20] En los pacientes que ya estén siendo tratados con insulina, puede realizarse un cambio en la dosis habitual, en un esquema de administración únicamente nocturna (insulina NPH, glargina, Detemir) puede agregarse una dosis matutina; en tanto los esquemas de dos dosis (matutina-nocturna), puede aumentarse la dosis matutina de 20-30% o según la dosis de corticoide. Por último, en los pacientes con bombas de infusión subcutáneas o múltiples dosis de insulina deberá aumentarse el 20% de la insulina previa al desayuno y el 30% en la comida y cena.[9]

La hiperglucemia grave (> 300 mg/dL) inducida por corticosteroides, generalmente ocurre en la fase aguda del proceso para el que fue indicado, debe tenerse en cuenta los siguientes efectos: diuresis osmótica, depleción de volumen y pérdidas electrolíticas. El tratamiento que se recomienda en estos casos es insulina regular intravenosa por su rápida acción y vida media corta (4-5 minutos); los esquemas de tratamiento con escalas dinámicas según las cifras de glucemia suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja incidencia de hipoglucemias. Las pautas basal-bolo o múltiples dosis de insulina en general son la forma más indicada en pacientes hospitalizados; para realizar la transferencia de vía intravenosa a subcutánea la dosis total diaria se calculará con base en el requerimiento de insulina intravenosa en las últimas 4-8 horas, con administración del 80% si se mantiene el mismo esquema de esteroide, o con reducción al 50% si la dosis de corticoides se disminuye en las siguientes 24 horas. Debe realizarse ajuste diario de la dosis de insulina con base en las cifras de glucemia, así como asociado con las modificaciones en las dosis de corticoides.[21,22] No se cuenta con suficiente evidencia científica ni guías de práctica clínica de la seguridad y eficacia de los diferentes fármacos hipoglucemiantes en el control de la hiperglucemia inducida por esteroides; otra limitante es la falta de información del efecto que tienen cuando se administran en forma endovenosa, preparados de depósito o intraarticulares. Para mejorar esta situación debe tenerse mayor conciencia del efecto hiperglucemiante de los corticoides y la necesidad de implementar medidas de tratamiento, así como la recomendación de realizar un cribado de cifras de glucosa a todos los pacientes que vayan a ser tratados con dosis medias o altas de corticosteroides. En todos los pacientes con diabetes previa o los que muestren cifras de glucosa mayores de 140 mg/dL deben realizarse ajustes o inicio de tratamiento hipoglucemiante. El monitoreo de la glucemia capilar debe indicarse como pilar para el ajuste del tratamiento, especialmente cuando se modifican las dosis de esteroides frecuentemente.

Cuadro 2. Dosis de inicio de insulina en hiperglucemia inducida por esteroides

Dosis de prednisona o metilprednisolona (mg/dL)	Dosis de NPH o mezclas de acción rápida/intermedia (UI/kg)	Dosis de dexametasona (mg/dL)	Dosis de glargina/detemir (UI/kg)
> 40	0.4	> 8	0.4
30	0.3	6	0.3
20	0.2	4	0.2
10	0.1	2	0.1

CONCLUSIÓN E IMPLICACIONES PARA EL CONTEXTO ACTUAL DE LA SALUD EN MÉXICO

En concreto, con base en las fuentes revisadas para la elaboración de esta revisión narrativa, se llegó a la conclusión de que la identificación de hiperglucemia inducida por corticoides, así como el manejo oportuno y adecuado de insulina, deben estar ajustados a las cifras de glucosa sérica y esto de acuerdo con la dosis y el esquema de esteroides administrados. Esta problemática es común en medios intrahospitalarios y de ello surge la importancia del manejo adecuado de estos fármacos. Valdría la pena que en el futuro se realizaran más estudios enfocados a este tema y aquéllos de naturaleza epidemiológica proporcionen más información respecto a las pérdidas económicas implicadas en la atención dirigida al tratamiento correctivo de los efectos adversos de estos medicamentos. Además, en México existe poca información al respecto. Estudios de esta índole serían de gran utilidad en términos epidemiológicos para mejorar el costo-beneficio al momento de contemplar la administración a gran escala de estos fármacos, tomando en cuenta que tenemos una población con alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos.

REFERENCIAS

1. Hoes JN, Jacobs JW, Buttgereit F, Bijlsma JW. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 693-702. doi: 10.1038/nrrheum.2010.179.
2. Tatsuno I, Sugiyama T. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus is a risk for vertebral fracture during glucocorticoid treatment. Diabetes Res Clin Pract 2011; 93: e18-20. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.005.
3. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid induced diabetes mellitus among the elderly. J Gen Intern Med 2002; 17: 717-20. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.10649.x.
4. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and risk for initiation of hypoglycaemic therapy. Arch Intern Med 1994; 154: 97-101.
5. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes 2009. Diabetes Care 2009; 32: S13-61. doi: 10.2337/dc09-S013.
6. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. Scott Med J 2004; 49: 139-41. doi: 10.1177/003693300404900407.
7. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med 1994; 236: 619-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x.
8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
9. Saigi I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. Rev Clin Esp 2010; 210(8): 397-403. doi: 10.1016/j.rce.2010.03.006.
10. Midvedt K, Hjelmesaeth J, Hartman A, Lund K, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid doce reduction and withdrawal. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3233-9. doi: 10.1097/01.ASN.0000145435.80005.1E.
11. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest 2009; 39: 81-93. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.
12. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, Sakamaki H, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucosa tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3474

beta-cells in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2621-6. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675587.

13. Bonaventura A, Montecuco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. Diabetes Res Clin Pract 2018; 139: 203-220. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.006.
14. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. J Clin Pharmacol 2001; 41: 1180-94. doi: 10.1177/00912700122012733.
15. Gustavson SM, Sandoval DA, Ertl AC, Bao S, et al. Stimulation of both type and typeII corticosteroid receptors blunts counter regulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthyman. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294: E506-12. 14. doi: 10.1152/ajpendo.00589.2007.
16. Pérez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-López MR, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. J Diabetes 2014; 6:9-20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
17. Pérez-Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, et al. Hospital management of hyperglycemia. Med Clin (Barc) 2009; 132: 465-75. doi: 10.1016/j.medcli.2009.02.001.
18. American Diabetes A. Erratum. Diabetes care in the hospital. Sec. 14. In standards of medical care in diabetes-2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S120-7 [Diabetes Care 2017; 40: 986]. doi: 10.2337/dc17-er07d.
19. Van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? Neth J Med 2014; 72: 62-72.
20. Clore JN, Thurby-Hay N. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2009; 15: 469-74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
21. Pérez-Pérez A, Conthe-Gutiérrez P, Aguilar-Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, et al. Hospital management of hyperglycemia. Med Clin (Barc) 2009; 132: 465-75. doi: 10.1016/j.medcli.2009.02.001.
22. Umpierrez CE, Smiley D, Zisman A, Prieto L, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT2 trial). Diabetes Care 2007; 30: 2181-6. doi: 10.2337/dc07-0295.

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.

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 766-780.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

Vías de señalización intracelular: Un enfoque hacia la fisiología y patología humana

Cell signaling pathways: An approach to human physiology and pathology.

Jared Becerril-Rico

Resumen

Desde hace años gran parte de los avances en medicina y farmacología se han enfocado en el estudio de las vías de señalización intracelular, dando pauta a una mejor comprensión de las enfermedades y a la formulación de nuevas opciones terapéuticas y diagnósticas. Este artículo busca proporcionar una explicación sintética y práctica del funcionamiento de las principales vías de señalización intracelular, ejemplificando la importancia de cada una de éstas mediante la explicación fisiopatológica de diversas enfermedades en las cuales se tiene un papel destacado. Entre las vías de señalización tratadas en este trabajo están las activadas por la proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa C (PKC), fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), cinasa dependiente de calcio/calmodulina (CaMK), la familia tirosina cinasa (TK), la superfamilia Ras, así como la vía MAPK. Además, se abordan otros componentes de importancia para las vías de señalización, como el sistema ubiquitina-proteosoma, las integrinas, así como ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y otros reguladores del ciclo celular. Algunas de las enfermedades tratadas dentro del texto están: diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, diversas arritmias cardiacas, cáncer, fibrosis pulmonar, síndrome nefrótico, etc., padecimientos de gran relevancia en la medicina actual.

PALABRAS CLAVE: Vías de señalización intracelulares; transducción de señales; MAPK; PI3K; proliferación celular.

Abstract

For years, much of the advances in medicine and pharmacology have focused on the study of intracellular signaling pathways, giving into a better understanding of the pathologies and formulation of new therapeutic and diagnostic options. This article seeks to provide a synthetic and practical explanation about the function of the main intracellular signaling pathways, exemplifying the importance of each of these through the pathophysiological explanation of various diseases in which there is a prominent role. Among the signaling pathways treated in this work are those activated by protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), phosphatodylinositol-3-kinase (PI3K), Ca^{2+}/ calmodulin-dependent protein kinase (CaMK), the tyrosine kinase (TK) family, the Ras superfamily, as well as the MAPK pathway. In addition, other components of importance for signaling pathways are addressed, such as the ubiquitin-proteosome system, integrins, as well as cyclins, cyclin-dependent kinases (CDK) and other cell cycle regulators. Some of the diseases treated within the text are diabetes mellitus, Alzheimer's and Parkinson's disease, various cardiac arrhythmias, cancer, pulmonary fibrosis, nephrotic syndrome, etc., which are diseases of great relevance in current medicine.

KEYWORDS: Cell signaling pathways; Signal transduction pathways; MAPK; PI3K; Cell proliferation.

Hospital Juárez de México. Universidad Autónoma Metropolitana. Universidad Abierta y a Distancia de México, Ciudad de México.

Recibido: 19 de septiembre 2019

Aceptado: 21 de octubre 2019

Correspondencia
Jared Becerril Rico
jared.becerril.rico@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Becerril-Rico J. Vías de señalización intracelular: Un enfoque hacia la fisiología y patología humana. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 766-780.

ANTECEDENTES

En todo momento existen señales internas y externas que interactúan con las células del cuerpo humano, las cuales son procesadas mediante vías de señalización intracelular para lograr que las células generen respuestas frente a estas señales, proceso que en conjunto se expresará como una respuesta tisular, orgánica, o incluso sistémica. De esta manera, ante distintos estímulos patológicos las células procesan las señales y ejercen respuestas que podrían ser entendidas por el personal médico como signos y síntomas de un cierto cuadro clínico.

Desde hace años la medicina y farmacología han comenzado a enfocar sus esfuerzos hacia la exploración de tratamientos basados en la intervención dentro de distintas vías de señalización intracelular. Debido a esto, el presente trabajo intenta proporcionar una explicación sintética del proceso de señalización intracelular y su relación con algunas enfermedades de importancia, buscando despertar en el clínico el interés por el estudio de la enfermedad y tratamiento a este nivel.

GENERALIDADES

Una vía de señalización intracelular se compone por un grupo de enzimas que se envían señales para activarse o desactivarse unas a otras con el objetivo de lograr una actividad final.[1] Viéndose de manera sencilla podría decirse que cierto estímulo activa a la enzima A, luego ésta activa a la enzima B, y esta última a C para realizar una actividad específica. Esta actividad final puede ser, por ejemplo, la síntesis de una proteína, apertura de canales iónicos, modificaciones citoesqueléticas, etc. Sin embargo, las vías de señalización celular funcionan de manera mucho más compleja que lo ejemplificado, porque existe gran interacción entre todas las vías de señalización, es decir, una misma proteína río abajo puede ser activada o inhibida por más de una vía.

Las vías de señalización, y con ello las actividades finales que realizan, se regulan mediante el control enzimático. Esto significa que el aumento o disminución en la actividad enzimática de las proteínas que componen la vía pueden ser decisivas ante la realización o no de la actividad que controla la vía de señalización. Debido a lo anterior, es necesario saber que el control enzimático puede generarse por dos métodos principales: *1)* el control de la concentración enzimática o *2)* la modificación de la actividad de enzimas preexistentes.[1] El primer método se genera mediante la regulación de la traducción, transcripción y procesamiento de información genética, así como mediante la proteólisis o translocación de la enzima. Por su parte, en el caso de la modificación de la actividad enzimática, este proceso se da mediante el uso de moléculas efectoras o modificaciones estructurales como fosforilación, metilación, acetilación, óxido-reducción, etc., que estimulan la activación o inhibición de tal actividad enzimática.[2,3]

CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN ENZIMÁTICA: SISTEMA UBIQUITINA-PROTEOSOMA

Como se dijo, el control enzimático puede realizarse mediante la degradación proteica para así atenuar señales específicas. Para esta tarea es de gran importancia el sistema ubiquitina-proteosoma, principal fuente de proteólisis en eucariontes, el cual funciona marcando a las proteínas con residuos de ubiquitina (Ub) para su reconocimiento y degradación controlada.[1] En este sistema un residuo de Ub se une a la enzima E1 mediante el uso de ATP, para que posteriormente este residuo pase de E1 a la enzima E2.[4] La enzima E3, específica para cierto grupo de proteínas, se une a su sustrato proteico a eliminar, transfiriendo la Ub desde E2 al sustrato.[5] Este proceso se repite en al

menos cuatro ocasiones, generando una cadena de poli-ubiquitina que será reconocida por el proteosoma 26S. Tal proteosoma se compone por una subunidad 19S que elimina los residuos Ub del sustrato y pasa este último hacia la subunidad 20S que se encarga de la proteólisis propiamente dicha (**Figura 1**).[6] Los problemas en este sistema ubiquitina-proteosoma se han visto en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, donde los problemas en la subunidad 19S que impiden a ésta pasar la proteína sustrato a la subunidad 20S generan que no se degraden proteínas neuronales como *tau* y *β-amilasa*, inhibiendo así el proteosoma y directamente induciendo la muerte neuronal.[7] **Figura 1**

CONTROL DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA: LAS PROTEÍNA CINASAS

Entre los mecanismos de regulación de proteínas, la fosforilación reversible es uno de los principales. Esta actividad es llevada a cabo por grupos de proteína cinasa (PK) que fosforilan a otras proteínas, activando o desactivando su actividad. Debido a la estabilidad de los ésteres de fosfato creados por las PK, es necesaria la acción de distintas fosfatasas para eliminar estas modificaciones postraduccionales en las proteínas sustrato de las PK. Según lo anterior, tales modificaciones funcionan como un *switch* de encendido/apagado para algunas vías de señalización.[8] La mayor clase de fosfatasas en eucariotes es la proteína fosfatasa I (PPI), encargada, entre otras cosas, del metabolismo del glucógeno.[9] Otra fosfatasa de importancia es la calcineurina, la cual tiene un papel importante en la activación de linfocitos, lo que explica la función inmunosupresora que genera, por ejemplo, la ciclosporina, medicamento que al formar un complejo con la proteína ciclofilina inhibe a la calcineurina.[1]

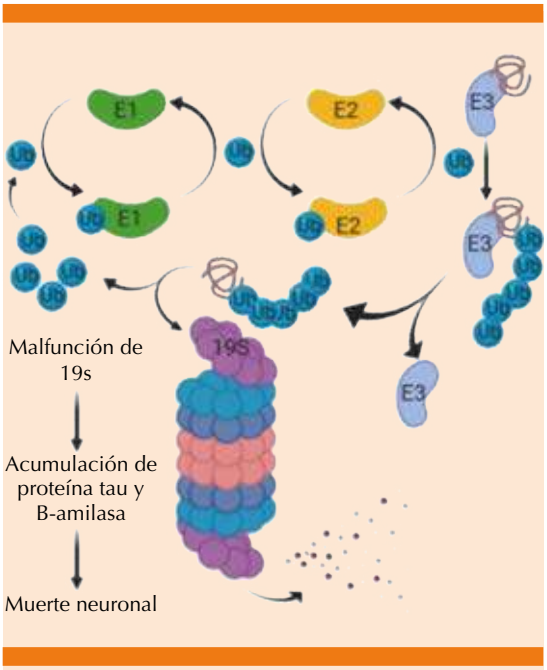


Figura 1. Sistema ubiquitina-proteosoma y su relación con la enfermedad de Alzheimer.

Estas PK están reguladas a su vez por diversos ligandos, como nucleótidos cíclicos (cAMP, cGMP), diacilglicerol, calcio/calmodulina, así como ligando extracelulares (en el caso de receptores transmembranales con actividad PK), e incluso otras proteína-cinasas.[2]

Las PK suelen ser familias con varios tipos de cinasas, por lo que las muchas funciones de una familia de cinasas (por ejemplo la familia de las CaMK) no siempre son realizadas por el mismo tipo o subtipo de cinasa.[10] Por ejemplo la CaMK tipo 1 tiene acciones en la progresión del ciclo celular, en cambio, la CaMK tipo 2 alfa está más relacionada con regulaciones sinápticas en neuronas.[11] Teniendo en cuenta lo anterior y con la intención de no saturar el texto con información poco relevante para el objetivo del mismo, se hablará de forma general sobre las familias de cinasa, sin adentrar tanto en los tipos específicos.

Proteína cinasa A

La proteína cinasa A (PKA) es una Ser/Thr PK cuya principal molécula reguladora es el cAMP,

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

por lo que la enzima adenilato ciclasa juega un papel esencial en su activación, gracias a su capacidad para sintetizar cAMP.[12] La PKA puede ser activada por la acción de receptores acoplados a proteína G, como los receptores de aminas, de prostaglandina E2, receptor de glucagón, así como los receptores de hormonas FSH y LH, por mencionar algunos ejemplos.[12-18] Esta cinasa tiene entre sus funciones la generación de glucosa a través de la activación de la glucógeno fosforilasa y la fructosa 2,6-bifosfatasa; estimula la lipólisis por activación de la lipasa y apoya en la vasodilatación por fosforilación de cabezas ligeras de miosina y estimulación de óxido nítrico sintetasa. Además, ayuda en procesos como la adhesión celular y regulación de sinapsis neuronal por modificación de proteínas citoesqueléticas como las de unión a actina.[12] Entre otras cosas se relaciona también con procesos como angiogénesis, hipertrofia de cardiomiocitos y diferenciación celular por regulación de proteínas como CREB.[19,20] **Figura 2**

La importancia de la PKA en modificaciones citoesqueléticas, regulación de moléculas bioenergéticas y desarrollo celular la han convertido en una molécula de gran interés para el entendimiento de enfermedades, como la ansiedad, cáncer e, incluso, afectaciones cardiacas derivadas de la diabetes.[21] En el caso de la ansiedad y trastornos relacionados, se ha visto que podrían existir alteraciones en vías PKA-CREB que regulan la generación de recuerdos asociados con el miedo, observándose hiperfuncionalidad de la vía en casos de ansiedad, depresión e, incluso, suicido.[22] Asimismo, se han encontrado evidencias de hipofunción de la PKA en cardiomiocitos de ratones con diabetes, lo que genera afectaciones en el ionotropismo y lusitropismo de estas células, presuntamente a causa de la lipotoxicidad que se da en la enfermedad.[23] Además, se ha visto aumento en la fosforilación de PKA en pacientes con insuficiencia cardiaca, la que persiste a pesar del β-bloqueo, hallazgo que destaca la regulación que genera PKA en cabezas ligeras de miosina y en la troponina I.[21] **Figura 2**

Proteína cinasa C

La proteína cinasa C es una Ser/Thr PK con regulación a cargo de Ca++/diacilglicerol/ésteres de forbol/unión a proteínas.[24] Regularmente la vía puede activarse por la acción de receptores como el α1-adrenérgico, M1 de acetilcolina, H1-histamínico, receptor de hormona paratiroidea, receptor de IL-1β e IL-8, EGFR y otros factores de crecimiento, además de ciertos receptores de leucocitos; muchas de estas activaciones son mediadas por fosfolipasa C, una enzima productora de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), este último se caracteriza por liberar calcio del retículo endoplásmico.[25-29] Entre sus funciones biológicas está la inducción de apoptosis ante rupturas de ADN o estrés oxidativo, por estimulación de proteínas tipo BAX, BCLA1, MAPK8/9/11/14, e inhibición de AKT1; además, puede estimular la senescencia y proliferación celular por interacción con NFkβ, AKT1, MAPK1/3.[30] Por otra parte, controla la estructura del citoesqueleto por fosforilación de proteínas como MARCKS y GAP43; regula canales iónicos, receptores de glutamato y GABA, así como transportadores como los de dopamina, a nivel neuronal.[31] Se sabe que controla positivamente a la enzima NADPH oxidasa y con ello la producción de especies reactivas de oxígeno. Tiene, además, importante actividad reguladora en el sistema inmunitario, controlando en células T señalizaciones asociadas con TCR y CD28, siendo clave en la activación de NFkβ, AP-1 y NFAT, así como genes de INF-γ y TNF-α, además de regular la proliferación de células T y B y activación de otros leucocitos;[32-35] finalmente, tiene un control negativo sobre la señalización del receptor de insulina.[36]

Una de las principales enfermedades en las que se ha visto envuelta la PKC es la diabetes,

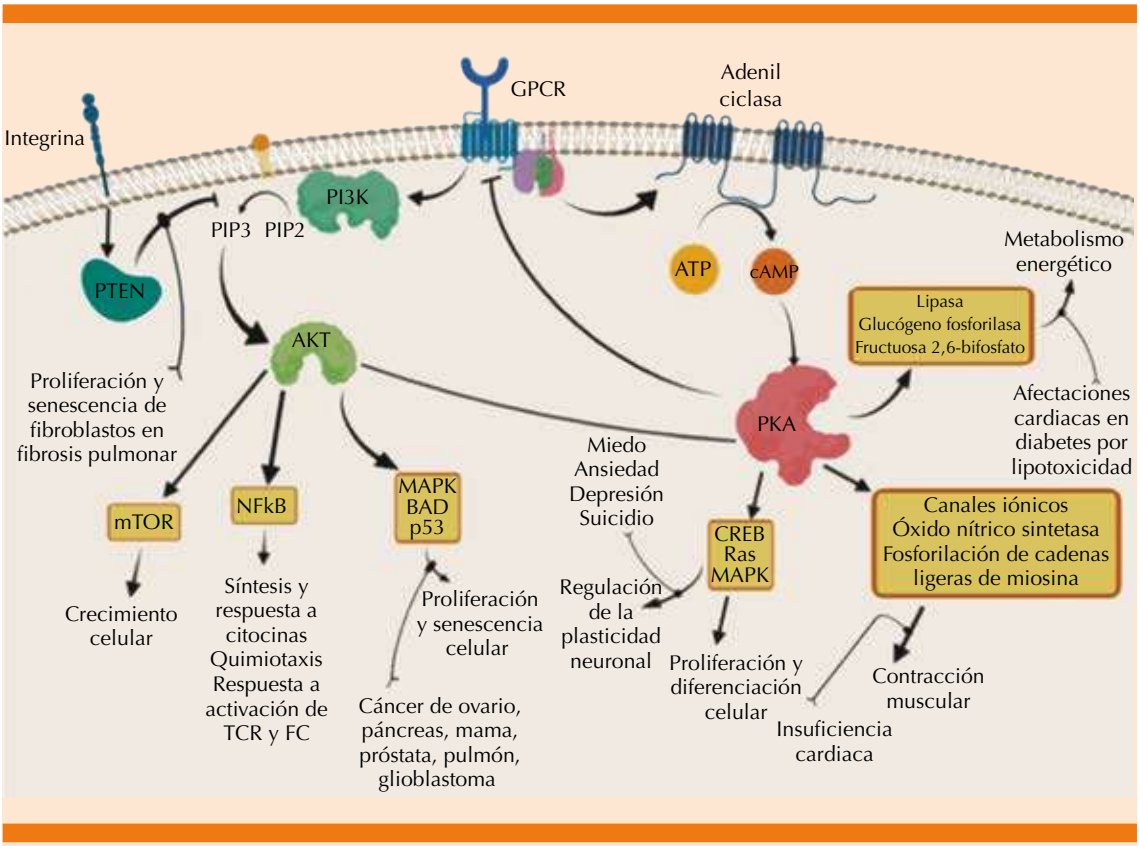


Figura 2. Vías de señalización PKA y PI3K.

siendo parte fundamental de una de las vías de glucotoxicidad, donde el exceso de glucosa genera elevada cantidad de fructosa1-6-bifosfato, que finalmente dará origen a DAG con hiperactivación de PKC. Lo anterior resulta en concentraciones elevadas de especies reactivas de oxígeno (ROS), NFkB, endotelina-1, factor de crecimiento endotelial, TGF-β y baja cantidad de óxido nítrico (NO). Esto conlleva al aumento en el tono vascular de pacientes diabéticos.[36,37,38] Además de lo anterior, la PKC se ha asociado con problemas neurológicos, como enfermedad de Alzheimer e incluso bipolaridad, debido a su capacidad de regular la estructura del citoesqueleto y receptores de neurotransmisores.[38,100] Debido a su capacidad de regulación del ciclo celular se relaciona ampliamente con distintos tipos de cáncer.[39]

CaMK

Otra PK regulada por calcio es la cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMK), en la que distintas señales que incrementan concentraciones citoplasmáticas de calcio permiten que éste forme un complejo con la calmodulina (CaM) y finalmente éste active a la CaMK.[40,41] Las señales que pueden activar CaMK son, por ejemplo, las estimuladas por receptores tipo Toll 4 en leucocitos, receptor CD3 de linfocitos, receptor de endotelina 1, receptor de angiotensina II, así como diversos impulsos eléctricos en neuronas

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

o cardiomiocitos.[11,42-46] Las funciones destacables de esta Ser/Thr cinasa son la modificación citoesquelética, la regulación de receptores neuronales de glutamato, por lo que se le asocia con la plasticidad neuronal;[47] regulación del transporte de calcio (a nivel sarcolema y canales iónicos), sodio y potasio, lo que le da un papel central en la actividad cardiaca;[41,43] producción de INF-γ, TNF-α, anticuerpos en linfocitos, así como la activación de los mismos;[44,48] además del control en la síntesis de ácidos grasos, colesterol, glucosa y glucógeno, por su actividad reguladora sobre enzimas como acetilCoA carboxilasa, HMG-CoA reductasa, glucógeno-6-fosfatasa y glucógeno sintetasa; control sobre la óxido nítrico sintetasa, por lo que se le relaciona con disminución de la presión arterial; además, regula distintas proteínas como CREB (estimulante de transcripción, importante en apoptosis y proliferación celular) y con algunos factores de transcripción, como Jun o c-Fos, además de MAPK, teniendo, por tanto, un papel interesante en el crecimiento, diferenciación, proliferación y apoptosis celular.[46,49,50,51]

Con base en lo anterior, varios trabajos han establecido que CaMK medía la producción de glucosa hepática en la obesidad, aunque de forma contrastante, también se ha visto que durante el ejercicio al activarse CaMK se promueve la activación de la carnitina palmitoiltransferasa e inhibición de la acetilCoA carboxilasa, con lo que se logra el aprovechamiento de ácidos grasos.[50,51] Como se mencionó, la CaMK tiene un papel importante en el corazón, por lo que se han observado desregulaciones de esta cinasa en arritmias, como fibrilación auricular y enfermedad del nodo, así como en insuficiencia cardiaca, relacionado con altas concentraciones citosólicas de calcio y sodio.[52,53] De manera similar, en el infarto de miocardio la falta de oxígeno da origen a glucólisis anaerobia, que baja el pH de los cardiomiocitos, generando que vía transportador H+/Na+ incremente el sodio celular que, a su vez, hará aumentar el calcio intracelular por el transportador Na+/Ca+, lo que finalmente activará CaMK, que desregulará canales iónicos y permitirá la aparición de arritmias letales, como taquicardia y fibrilación ventricular.[41]

PI3K

Una PK con un papel integrador entre muchas vías de señalización es la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Ésta es una PK anclada a membrana, activada principalmente por receptores asociados con proteínas G, como el receptor A3 de adenosina, de IL-8, trombina, prostaglandina E2, TSH, FSH, LH y receptores con actividad tyr cinasa, como los receptores de IGF-1, EGF, HGF, PDGF, NGF.[1,2,54,55,56] La gran diversidad de señales y funciones que realiza PI3K son posibles gracias a la activación corriente abajo de la cinasa Akt, una enzima con múltiples proteínas efectoras.[57] Esta activación la lleva a cabo PI3K a través de la producción de fosfatidilinositol trifosfato (PIP3) a partir de fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), que es un ligando de Akt. De esta manera la señal PI3K/Akt interviene en la respuesta inmunitaria dentro de la quimiotaxis, señalización mediada por citocinas (y síntesis de las mismas), señalizaciones por receptores Fc (fagocitosis) y TCR (activación, diferenciación y senescencia de células T), así como degranulación de mastocitos;[54,58,59,60] lo anterior por su interacción con proteínas del tipo NFkβ y MAPK.[61] Asimismo, interviene dentro de la señalización del receptor de insulina y regula negativamente la contractilidad de cardiomiocitos por interacción con PKA e internalización de receptores β-adrenérgicos.[62] Además, regula la proliferación, crecimiento y senescencia celular por interacciones con vías Ras/MAPK, mTOR, PKC, NFkβ y moléculas como Bcl-2.[55,61] La activación que se genera en mTOR, una cinasa que regula la síntesis proteica según la disponibilidad de nutrientes, se ha relacionado con procesos de fibrosis y angiogénesis.[57,63] **Figura 2**

Debido a este papel de la vía PI3K/Akt en el crecimiento, proliferación y senescencia celular, se le ha encontrado desregulada en distintos tipos de cáncer, como el de ovario, páncreas, mama, próstata, pulmón, así como en el carcinoma hepatocelular, melanoma y glioblastoma, entre otros, convirtiendo a esta vía en un gran objetivo de terapias antitumorales.[61,64] Además, en ciertas enfermedades fibroproliferativas se han observado alteraciones en la vía PI3K, por ejemplo, en la fibrosis pulmonar, en la que se observa baja actividad de PTEN, una molécula que desactiva PI3K por desfosforilación, alteración que genera hiperactividad de la vía PI3K/Akt/mTOR, resultando en proliferación y senescencia de fibroblastos.[63] Por otra parte, ante su decisiva regulación de la respuesta inflamatoria, se le ha visto a PI3K como clave en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, en la que los fibroblastos similares a sinoviocitos (FLS) dentro de la capa sinovial íntima se han observado con hiperactividad de la vía PI3K, que podría generar proliferación y migración de estas células y leucocitos, además de potencializar la respuesta a citocinas.[65,99,104] **Figura 2**

Tirosina cinasas

Si bien en la mayor parte de las cinasas se ha hablado de crecimiento y diferenciación celular, las cinasas que más se asocian con esta función son las tirosina cinasas (TK). Estas enzimas pueden ser componentes de los receptores transmembranales, estar asociados con éstos (sin ser parte de ellos) o, bien, ser proteínas citosólicas (como Abl o Src).[66] Entre los ligandos de receptores tirosina cinasa (RTK) tenemos múltiples factores de crecimiento, como EGF, PDGF, IGF-1, FGF; entre los ligandos para receptores asociados con tirosin cinasa (RATK) tenemos interleucinas 1, 2, 8, 9, 12, 15, la eritropoyetina, hormona de crecimiento, interferón-α/β/γ, TNF-α, etc.[1] Estas funciones resultan de la interacción con otras vías de las que ya hemos hablado, como PI3K/Akt/mTOR, fosfolipasa Cγ (y con ello PKC y CaMK), Ras/MAPK, STAT, JNK, principalmente.[67] Como es de esperarse, esta familia de cinasas está en estrecha relación con una muy larga lista de tipos de cáncer. Entre los mecanismos relacionados con el cáncer destacan la mutación de RTKs con ganancia de función, sobreproducción de TKs (a nivel traduccional y transcripcional), rearreglos cromosomales que derivan en nuevas oncoproteínas TK, como la proteína BCR-Abl, duplicación de dominios, etc.[68] Por otra parte, los RTK juegan un papel importante en vascularización de tumores, donde se ha visto que la falta de oxígeno por hipoperfusión desencadena la producción de lactato, con la posterior activación del factor hipoxia-inducible 1α (HIF-1α) en células endoteliales, que incrementará la transcripción de VEGFA y con ello la angiogénesis. Lo anterior es un factor de gran importancia en la oncología, debido a que el nivel de vasculatura proporciona marcadores pronósticos, especialmente del riesgo de metástasis.[69]

Superfamilia Ras

Una de las superfamilias con mayor importancia dentro de la señalización intracelular es Ras, un conjunto de GTPasas monométicas pequeñas, que a su vez se conforma por cinco subfamilias: Ras, Rho, Rab, Ran y Arf.[70] La subfamilia Ras es una de las más estudiadas debido a que es parte de las vías Ras/Raf/MAPK/ERK, Ras/MEKK/JNK y Ras/PI3K/Akt, que derivan en la proliferación, crecimiento y diferenciación celular, gracias a que responde a RTKs, señales que aumentan el Ca++ o DAG, así como señales provenientes de receptores acoplados a proteínas G.[71,72] Por su parte, a la subfamilia Rho se le relaciona con la regulación de la estructura citoesquelética, interviniendo en la movilidad celular, quimiotaxis, así como adhesión y morfología celular.[73] La subfamilia Rab tiene un papel de gran importancia en el proceso de movilización de vesículas dentro de la célula, así como endocitosis, exocitosis y

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

autofagia, un papel similar al que realiza Arf; sin embargo, esta última regulando el transporte de las vesículas que viajan entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.[74,75] Por último, Ran regula procesos de transporte proteico núcleo-citoplasma.[75]

Como es de esperarse, la subfamilia Ras está estrechamente relacionada con problemas oncológicos, se estima que cerca del 30% de todos los tumores sólidos tienen una mutación en Ras, incrementándose a más del 90% en enfermedades como el cáncer de páncreas.[1,76] Por otra parte, se sabe que en la neurofibromatosis tipo 1 el gen mutado (NF1) codifica para una proteína inhibidora de Ras, que ante su defectuosa actividad permite la hiperactivación de Ras, resultando en los conocidos neurofibromas de la enfermedad.[72]

En cuanto a la destacada función de Rho dentro de la organización del citoesqueleto, se le ha relacionado con el síndrome nefrótico, donde se ha observado que altas concentraciones de esta molécula en los podocitos generan mala conformación de los pedícelos en estas células, dañándose así la función de filtración del glomérulo.[77] También es de destacar la relación que se ha encontrado con disfunciones de Ran y algunas enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer y Parkinson, principalmente por malos procesos de autofagia.[78]

MAPK

A lo largo de este trabajo mucho se ha hablado sobre la vía MAPK, relacionándola siempre con el proceso de proliferación, migración y diferenciación celular, así como apoptosis; sin embargo, ahora se hablará de su funcionamiento, para poder así correlacionarlo con el resto de las vías. Esta vía se caracteriza por un funcionamiento modular, en el que, a partir de un grupo de elementos conformantes de la vía, se hacen combinaciones de éstos para formar módulos, que pueden mostrar ciertas similitudes entre sí; sin embargo, las diferencias en los elementos conformantes permiten que cada tipo de módulo active distintas señales río abajo.[79] Entre los módulos identificados en mamíferos ERK, JNK y p38 son los más destacados. El nombre de cada módulo se deriva de la molécula activada al final de la vía, siendo ésta precedida por alguna molécula del tipo MAPK, a su vez esta activada por una MAP2K, y esta última por una MAP3K, e incluso iniciándose la vía por una MAP4K (**Figura 3)**.[1] A continuación se describirán estos tres módulos, tomando en cuenta que algunos componentes de los mismos pueden variar.

El módulo ERK está principalmente estimulado por señales provenientes de RTKs y otras vías relacionadas con estimulantes del crecimiento y diferenciación que, en general, terminan en la activación de Ras o de su principal molécula efectora, Raf, que activará MKK1/2 y finalmente alguna de ésta a ERK1/2.[80] Además de estas moléculas, en cada módulo existen algunas proteínas que sirven como base para formar el módulo, como MP1, KSR, β-arrestina, etc.[79] **Figura 3**

Para el módulo JNK, regularmente es activado por diversas formas de estrés celular, que de forma clásica suelen activar a Rac/CDC42 (de la familia de Rho), luego éstas a PAK, enseguida MEKK1 y finalmente a JNK. Moléculas como JIP1/2,/3/4 y POSH sirven como base para la formación del módulo JNK.[2] De forma similar, el módulo p38 suele activarse por estrés celular mediante la cascada de señalización MEKK4 y MKK6/3, teniendo efectos muy similares a los de JNK.[2,81,82] Para formar el módulo p38 sirven de base moléculas como OSM, JIP2 y JLP.[2] **Figura 3**

Una vez activado ya sea ERK, JNK, o p38, éstos pueden inducir distintas señales río abajo que derivan en la activación y estabilidad de ciertos factores de transcripción, regulación del sistema

de ubiquitinación que a su vez permite controlar el proceso se degradación de algunos factores de transcripción u otras proteínas, estimula directa o indirectamente modificaciones epigenéticas, como la acetilación o fosforilación de histonas, entre otros. En el caso del módulo ERK su actividad se da gracias a la interacción con moléculas efectoras como Elk1, que a su vez puede interactuar con AP-1(c-fos, c-jun), ciclina-D, RNA polimerasa, fosfolipasa A, MAPKAP-K1 (que activará proteínas como CREB o NFkB), que generaría actividades de proliferación, diferenciación y crecimiento celular. Para el caso de módulos como JNK y p38, sus acciones se derivan de la interacción con moléculas implicadas en la apoptosis, como Bax, Bcl2, Bad; con inflamación, como STAT 1/3; además de otras reguladoras del ciclo celular, como c-jun y p53.[81,83,84,103] **Figura 3**

Parece obvio pensar que la vía MAPK está relacionada con distintos tipos de cáncer, debido a su capacidad de estimular la proliferación celular, viéndose afectaciones diversas principalmente a lo largo de la vía MAPK/ERK.[85] Sin embargo, la vía MAPK también se asocia con múltiples enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, asma y posiblemente diabetes y aterosclerosis, además de enfermedades degenerativas, como la distrofia muscular, Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).[79,83,86] En el caso de la esclerosis lateral amiotrófica, se ha visto que la neurodegeneración de las neuronas motoras, característica de la enfermedad, se relaciona con la activación de la vía MAPK/p38.[85] En esta enfermedad se han identificado ciertas proteínas alteradas que generan neurotoxicidad, como son SOD1 (superóxido dismutasa) y FUS *(fused in sarcoma),* ambas identificadas en casos de esclerosis lateral amiotrófica familiar.[87,88] Tales proteínas son capaces de activar a la vía MAPK/p38, que deriva en la inhibición del transporte axonal rápido anterógrado, retrógrado o ambos, así como en la expresión de óxido nítrico sintetasa, donde la producción de NO deriva en la transcripción del ligando Fas (FasL), componente vital de la vía extrínseca de la apoptosis.[89]

OTRAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

Reguladores del ciclo celular

El ciclo celular es un proceso cuidadosamente regulado por decenas de proteínas, de las que podemos destacar: *1)* ciclinas, *2)* cinasas dependientes de ciclinas (CDKs), *3)* inhibidores de CDK (CKI), *4)* sistema de ubiquitinación.[2]

Según diversos estímulos internos o externos (por ejemplo de vías MAPK) puede generarse un aumento o descenso de ciclinas, que regularán a su vez la actividad de las CDKs.[83] Por ejemplo, en la progresión de G1/S suele haber aumento de ciclina-D que activa CDK4/6, así como de ciclina-A/E que activa CDK2, que, al interactuar con proteínas arrestadoras del ciclo celular como pRb, E2F1, p27 (inhibiéndola), permiten la progresión del ciclo. En el caso de la progresión de G2/ M, son importantes, por ejemplo, ciclinas como la tipo B, cuya CDK (CDC2) permite detener el proceso de transcripción genética para dar paso a la migración cromosómica.[84] **Figura 3**

Una de las proteínas más estudiadas como parte de la restricción del ciclo celular es p53, que aumenta en concentración ante daños en el ADN, generando acciones como la activación de CKI del tipo de p27, que inhibirían a las CDKs, impidiendo la progresión del ciclo celular (**Figura 3**). Otras de sus acciones son la estimulación de la reparación del ADN, apoptosis, además del control de algunas vías relacionadas con la regulación del metabolismo energético y la respuesta celular a estrés oxidativo.[90]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

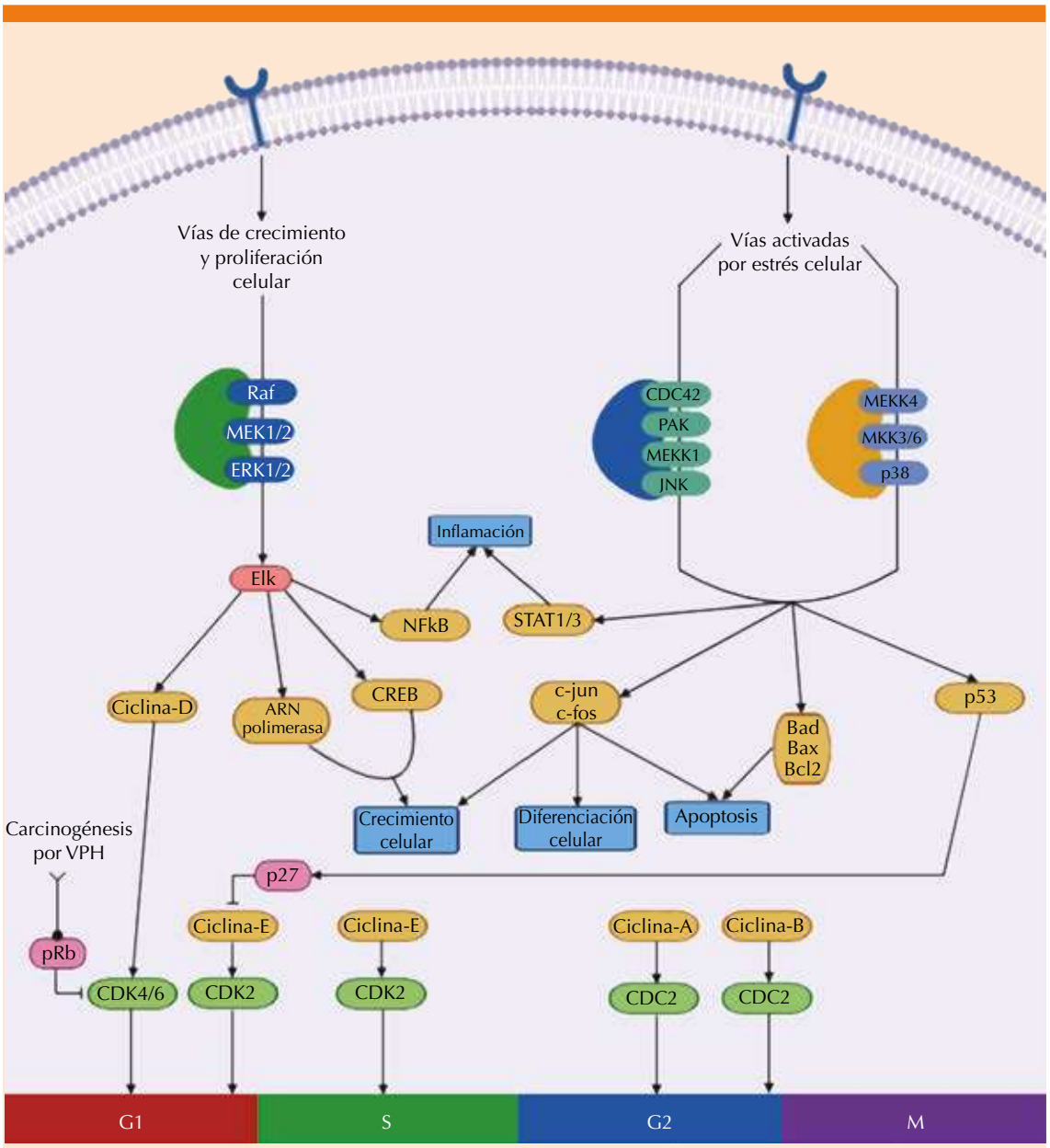


Figura 3. Vía MAPK y regulación del ciclo celular.

Un ejemplo que destaca la importancia de las proteínas reguladoras del ciclo celular como pRb y p53 es posible observarlo en el proceso fisiopatológico de infección por virus de VPH 16, comúnmente aislado en cáncer de células escamosas en cabeza y cuello, donde al unirse la proteína viral E6 a p53 sirve como señal para la ubiquitinación y consecuente degradación

del complejo E6-p53.[91,92] Además, la proteína viral E7 puede unirse a pRb, inactivando a esta última (**Figura 3**).[93] Estos procesos causados por proteínas virales derivan en la proliferación incrementada de células, dando paso a la carcinogénesis en el área. p53 no solo se ha visto relacionado con el cáncer de células escamosas, sino que se cree que su gen es el más frecuentemente mutado en el cáncer humano, llegando a cifras mayores del 50%.[90,94,95]

Integrinas y ciclo celular

Dentro de la medicina, las integrinas son conocidas por su relevante papel en la migración y adhesión de leucocitos; sin embargo, estas proteínas membranales tienen, además, un papel importante en la regulación del comportamiento, proliferación y apoptosis celular.[77] Esto es posible gracias a sus diversas interacciones con estructuras dentro y fuera de la célula y, sobre todo, a su actividad bidireccional, en la que ligandos extracelulares pueden activar vías de señalización celulares, pero también señales intracelulares pueden cambiar, por ejemplo, la afinidad de una integrina hacia ligandos extracelulares o, incluso, traccionar una proteína de la matriz extracelular.[96] Como ejemplo de las estructuras extracelulares encontramos componentes de la matriz extracelular, como colágeno, fibrinectina, proteínas solubles, además de proteínas de superficie de células vecinas.[2] En la parte citosólica, las integrinas interactúan con proteínas del citoesqueleto (actina, filamina, talina, tensina), así como diversas vías de señalización a través de FAK (cinasas de adhesión focal), como PI3K/Akt, tirosin cinasas como Src y Syk, Ras/MAPK, STAT, NFkβ e, incluso, Bcl-2; así como con otras vías dependientes de calcio.[77]

Unos párrafos arriba se mencionó que en la fibrosis pulmonar existe hiperactivación de la vía PI3K/Akt/mTOR que deriva en la proliferación y senescencia de fibroblastos, lo que se genera por una baja actividad de PTEN (fosfatasa de PIP3, ligando de Akt).[63] Se sabe que la baja actividad de PTEN se debe a una mala señalización proveniente de la integrina α4β1. Además, en esta misma enfermedad se ha visto sobreexpresión de integrina αvβ6 que parece poder activar al TGFβ latente en el medio extracelular, cuya forma madura puede activar a su receptor de membrana y realizar funciones relacionadas con la fibrosis.[96,97] **Figura 3**

Asimismo, debido a su interacción con diversos elementos externos e internos de la célula, las integrinas suelen regular el comportamiento o respuesta al microambiente de diversas células, entre ellas células troncales y cancerígenas.[101] Se ha visto, por ejemplo, que la integrina β1 controla el equilibrio entre la renovación y diferenciación de células troncales en diversos tejidos, como el intestinal o cutáneo. En el caso de las células cancerígenas, es bien conocido que ciertas integrinas juegan un papel muy importante en la progresión, invasión, metástasis, fenotipo celular y resistencia a fármacos.[98] Ejemplo de esto se observa en modelos de cáncer de mama y páncreas, donde la sobreexpresión de integrina β3 en células cancerígenas suele asociarse con metástasis, a través de la activación de TNF-β que induce transición epitelio-mesenquimal en estas células.[77] Es de recalcar que estos efectos mediados por integrinas suelen acompañarse de ciertas características específicas en el microambiente celular, como una matriz extracelular rica en ciertos ligandos proinvasivos, proproliferativos, etc.[102] En relación con esto último se ha visto que los exosomas (pequeñas vesículas extracelulares) de células cancerígenas con integrinas como α6β1 y α6β4, pueden dirigirse a un sitio específico de metástasis y crear microambientes propicios para que las células cancerígenas metastásicas puedan establecerse y proliferar en este nuevo sitio.[102]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

CONCLUSIONES

En este trabajo se intentó dar una visión general de algunas de las principales vías de señalización en el ser humano, según su relevancia dentro de la medicina.

Una de las principales limitantes de este trabajo fue el espacio disponible para hablar sobre cada una de las vías de señalización, ya que, aunque en cada apartado se intenta mencionar algunas de las proteínas conformantes de las vías, la realidad es que no fue posible describirlas explícitamente, limitándonos a mencionar solo algunas proteínas que podrían ser clave para la integración del conocimiento y, sobre todo, para despertar la curiosidad en el lector.

A pesar de lo anterior, este texto muestra la gran importancia de las vías de señalización intracelular dentro del entendimiento actual y futuro de numerosas enfermedades y sus tratamientos, lo que busca estimular al médico para adentrarse en este campo de conocimiento, con el fin de seguir el paso a los avances de la medicina y farmacología.

REFERENCIAS

1. Krauss G. Biochemistry of signal transduction and regulation. 3ª ed. Germany: Wiley-VCH Verlag, 2003.
2. Sitaramayya A. Signal transduction: Pathways, mechanisms and diseases. 1ª ed. Heidelberg: Springer, 2010. DOI. 10.1007/978-3-642-02112-1.
3. Moosavi A, Ardekani AM. Role of epigenetics in biology and human diseases. Iran Biomed J 2016; 20 (5): 246-258. doi: 10.22045/ibj.2016.01.
4. Johnson DE. The ubiquitin-proteasome system: opportunities for therapeutic intervention in solid tumors. Endocr Relat Cancer 2015; 22 (1): T1-T17. doi: 10.1530/ERC-14-0005.
5. Massaly N, Frances B, Mouledous L. Roles of the ubiquitin proteasome system in the effects of drugs of abuse. Front Mol Neurosci 2015; 7: DOI: 10.3389/fnmol.2014.00099.
6. Chowdhury M, Enenkel C. Intracellular dynamics of the ubiquitin-proteasome-system. F1000Res 2015; 4: 367. doi: 10.12688/f1000research.6835.2.
7. Gadhave K, Bolshette N, Ahire A, Pardeshi R, Thakur K, Trandafir C, et al. The ubiquitin proteasomal system: a potential target for the management of Alzheimer's disease. J Cell Mol Med 2016; 20 (7): 1392-1407. doi: 10.1111/jcmm.12817.
8. Martin J, Anamika K, Srinivasan N. Classification of protein kinases on the basis of both kinase and non-kinase regions. PLoS One (2010); 5 (9): e12460. doi: 10.1371/journal.pone.0012460.
9. Cheng HC, Qi RZ, Paudel H, Zhu HJ. Regulation and function of protein kinases and phosphatases. Enzyme Res 2011; 794089. doi: 10.4061/2011/794089.
10. Martin J, Anamika K, Srinivasan N. Classification of protein kinases on the basis of both kinase and non-kinase regions. PLoS One 2010; 5 (9): e12460. doi: 10.1371/journal.pone.0012460.
11. Yanauchi T. Neuronal Ca2+/calmodulin-dependent Protein Kinase II - Discovery, progress in a quarter of century, and perspective: Implication for learning and memory. Biol Pharm Bull 2005; 28 (8): 1342-1354. doi: 10.1248/bpb.28.1342.
12. Modi V, Dunbrack RL. Defining a new nomenclature for the structures of active and inactive kinases. PNAS 2019; 116 (14): 6818-6827. doi: 10.1073/pnas.1814279116.
13. Hunzicker M, Maizels ET. FSH signaling pathways in immature granulosa cells that regulate target gene expression: Branching out from protein kinase A. Cell Signal 2006; 18 (9): 1351-1359. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.011.
14. Costa R, Reis RI, Aguiar JF, Varanda WA. Luteinizing hormone (LH) acts through PKA and PKC to modulate t-type calcium currents and intracelular calcium transients in mice Leydig cell. Cell Calcium 2011; 49 (3): 191-199. doi: 10.1016/j.ceca.2011.02.003.
15. Kim TJ, Sun J, Lu S, Zhang J, Wang Y. The regulation of B-adrenergic receptor-mediated PKA activation by substrate stiffness via microtubule dynamics in human MSCs. Biomaterials 2014; 35 (29): 8348-8356. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.018.
16. Nomura S, Bouhadana M, Morel C, Faure P, Cauli B, Lambolez B, et al. Noradrenalin and dopamine receptors both control cAMP-PKA signaling throughout the cerebral cortex. Front Cell Neurosci 2014; 8. doi: 10.3389/fncel.2014.00247.
17. Sach D, Villarreal CF, Cunha FQ, Parada CA, Ferreira SH. The role of PKA and PKC pathways in prostaglandin E2-mediated hypernociception 2009; 156 (5): 826-834. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00093.x.
18. Cadagan D. Mechanisms of Luteinizing Hormone regulation in female steroidogenesis. Austin Gynecology Case Reports 2017; 2(1): 1008.
19. Yan K, Gao LN, Cui YL, Zhang Y, Zhou X. The cyclic AMP signaling pathway: Exploring targets for successful drug discovery (Review). Mol Med Rep 2016; 13 (5): 3715-3723. doi: 10.3892/mmr.2016.5005.
20. Leroy J, Vandecasteele G, Fishmeister R. Cyclic AMP signaling in cardiac myocytes. Curr Opin Physiol 2018; 1: 121-171. DOI: 10.1016/j.cophys.2017.11.004.

21. Han YS, Arroyo J, Ogut O. Human heart failure is accompanied by altered protein kinase A subunit expression and post-traslational state. Arch Biochem Biophys 2013; 538 (1): 25-33. doi: 10.1016/j.abb.2013.08.002.
22. Keil MF, Briassoulis G, Stratakis CA. The role of protein kinase A in anxiety behaviors. Neuroendocrinology 2016; 103: 625-639. doi: 10.1159/000444880.
23. Bockus LB, Humphries KM. cAMP-dependent Protein Kinase (PKA) signaling is impaired in the diabetic heart. J Biol Chem 2015; 290 (49): 29250-29258. doi: 10.1074/jbc.M115.681767.
24. Wu-Zhang AX, Newton AC. Protein kinase C pharmacology: redifining the toolbox. Biochem J 2013; 452: 195-209. doi: 10.1042/BJ20130220.
25. Yang D, Guo J, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone activates PKC-d and regulates osteoblastic differentiation via a PLC-independent pathway. Bone 2006; 38 (4): 485-496. doi: 10.1016/j.bone.2005.10.009.
26. Oliva JL, Griner EM, Kazanietz MG. PKC isozymes and diacylglycerol-regulated proteins as effectors of growth factor receptors. Growth Factors 2005; 23 (4): 245-252. doi: 10.1080/08977190500366043.
27. Monczor F, Fernandez N. Current knoledge and perspectives on histamine H1 and H2 receptor pharmacology: Functional selectivity, receptor crosstalk, and repositioning of classic histaminergic ligands. Mol Pharmacol 2016; 90: 640-648. doi: 10.1124/mol.116.105981.
28. Lei B, Schwinn DA, Morris DP. Stimulation od α1a adrenergic receptors induces celular proliferetion or antiproliferative hypertrophy dependent solely on agonist concentration. PLoS One 2013; 8 (8): e72430. doi: 10.1371/journal.pone.0072430.
29. Kim JY, Scaffen D. Activation of M1 muscarinic acetylcholine receptors stimulates the formation of a multiprotein complex centre don TRPC6 channels. J Biol Chem 2005; 280 (36): 32035-32047. doi: 10.1074/jbc.M500429200.
30. New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. J Mol Signal 2007; 2-2. doi: 10.1186/1750-2187-2-2.
31. Callender JA, Newton AC. Conventional protein kinase C in the brain: 40 years later. Neuronal Signaling 2017; 1: NS20160005. doi: 10.1042/NS20160005.
32. Nasser MW, Marjoram RJ, Brown SL, Richardson RM. Cross-desensitization among CXCR1, CXCR2, and CCR5: Role of Protein Kinase C-ε. J Immunol 2005; 174 (11): 6927-6933. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.6927.
33. Loegering DJ, Lennartz MR. Protein Kinase C and Toll-Like Receptor signaling. Enzyme Res 2011; 537821. doi: 10.4061/2011/537821.
34. Xu X, Jin T. The novel function of the PLC/PKC/PKD signaling axis in G protein-coupled receptor-mediated chemotaxis of neutrophils. J Immunol Res 2015: 817604.2015; 817604. doi: 10.1155/2015/817604.
35. Isakov N, Altman A. Regulation of Immune system cell function by Protein Kinase C. Front Immunol 2013; 4: 384. doi: 10.3389/fimmu.2013.00384.
36. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, Fetterman JL, Kiani S, Frame AA, et al. Protein Kinase C-β contributes to impaired endotelial insulin signaling in human with Diabetes Mellitus. Circulation 2012; 127 (1): 86-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.127514.
37. Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. Protein Kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. Int J Cardiol 2014; 174 (2): 230-242. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.117.
38. Liang Y. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress. J Diabetes Res 2014; 137919. doi: 10.1155/2014/137919.
39. Cooke M, Magimaidas A, Casado V, Kazanietz MG. Protein kinase C in cancer: the top five unanswered questions. Mol Carcinog 2017; 56 (6): 1531-1542. doi: 10.1002/mc.22617.
40. Gomperts BD, Kramer IM, Tatham PER. Signal Transduction. 2º ed. United Kingdom: Elsevier, 2009.
41. Mustroph J, Neef S, Maier LS. CaMKII as a target for arrhythmia suppresion. Pharmacol Ther 2016; 176: 22-31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.006.
42. Liu X, Yao M, Wang C, Zheng Y, Cao X. CaMKII promotes TLR-triggered proinflamatory cytokine and type I interferón producction by directly binding and activating TAK1 and IRF3 in macrophages. Blood 2008; 112 (13): 4961-4970. doi: 10.1182/blood-2008-03-144022.
43. Wei Z, Feng Q, Dong-Qin C, Wen-Yan X, Jing W, Wei-Zhong Z. Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase IIδ orchestates G-protein-coupled receptor and electric field stimulation-induced cerdiomyocyte hypertrophy. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010; 37: 795-802. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05382.x.
44. Park IK, Soderling TR. Activation of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase (CaM-kinase) IV by CaM-kinase kinase in Jurkat T lymphocytes. J Biol Chem 1995; 270: 30464-30469. doi: 10.1074/jbc.270.51.30464.
45. Steinkellner T, Yang JW, Montgomery TR, Chen WQ, Winkler MT, Sucic S, et al. Ca2+/calmodulin-dependent Protein Kinase IIα (αCaMKII) controls the activity of dopamine transporter. J Biol Chem 2012; 287 (35): 29627-2963. doi: 10.1074/jbc.M112.367219.
46. Naz H, Asimul I, Faizan A, Imtaiyaz H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV: A multifuntional enzyme and potential therapeutic target. Prog Biopgys Mol Biol 2016; 1-12. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.016.
47. Hell JW. CaMKII: Claming center stage in postsynaptic function and organization. Neuron 2014; 81 (2): 249-265. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.024.
48. Gu R, Ding M, Shi D, Huang T, Guo M, Yu L, et al. Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase IV mediates INF-ϒ-induced immune behaviors in skeletal muscle cells. Cell Physiol Biochem. (2018); 46: 315-364. doi: 10.1159/000488435.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

49. Racioppi L, Means AR. Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase Kinase 2: Roles in signaling and pathopgysiology. J Biol Chem 2012; 287 (38): 31658-31665. doi: 10.1074/jbc.R112.356485.

50. Ozcan L, Wong CCL, Li G, Xu T, Pajvani U, Park SKR, Wronska A, et al. Calcium signaling through CAMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity. Cell Metab 2012; 15 (5): 739-751. doi: 10.1016/j.cmet.2012.03.002.

51. Joseph JS, Ayeleso OA, Mukwevho E. Role of excercise-induced Calmodulin Protein Kinase (CaMK)II activation in the reglulation of omega-6 fatty acids and lipid metabolism genes in rat skeletal muscle. Physiol Res 2017; 66: 969-977. doi: 10.33549/physiolres.933509.

52. Song YH. A memory molecule, Ca2+/calmodulon-dependent Protein Kinase II and redox stress; key factors for arrhythmias in a diseased heart. Korean Circ J 2013; 43 (3): 145-151. doi: 10.4070/kcj.2013.43.3.145.

53. Hund TJ, Mohler PJ. Role of CaMKII in cardiac arrhythmias. Trends Cardiovasc Med 2015; 25 (5): 392-397. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.001.

54. Wang F. The signaling mechanisms underlying cell polarity and chemotaxis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009; 1 (4): a002980. doi: 10.1101/cshperspect.a002980.

55. New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. J Mol Signal 2007; 2-2. doi: 10.1186/1750-2187-2-2.

56. Nakano N, Matsuda S, Ichimura M, Minami A, Ogino M, Murai T. PI3K/AKT signaling mediated by G protein-coupled receptors is involved in neurodegenerative Parkinson´s disease (Review). Int J Mol Med 2017; 39 (2): 253-260. doi: 10.3892/ijmm.2016.2833.

57. Li HY, Zhang QG, Chen JW, Chen SQ, Chen SY. The fibrotic role of phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in injured skeletal muscle after acute contusion. Int J Spots Med 2013; 34(9): 789-794. doi: 10.1055/s-0032-1333284.

58. Liu Q, Li A, Tian Y, Wu JD, Liu Y, Li T, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2016; 31: 61-71. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.

59. Abraham RT. Chemokine to the rescue: Interleukin-8 mediates resistence to PI3K-pathway-targeted therapy in breast cancer. Cancer Cell 2012; 22 (11): 703-705. oi: 10.1016/j.ccr.2012.11.012.

60. Bognar E. The critical role of MAP-kinases and PI3K-Akt signaling pathways in inflammation and oxidative stress. PhD [dissertation]. Hungary: University of Pécs; 2013.

61. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol-3-kinase-Akt pathwat in human cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2 (7): 489-501. doi: 10.1038/nrc839.

62. Law NC, White MF, Hunzicker-Dunn ME. G protein-coupled receptors (GPCRs) that signal via protein kinase A (PKA) cross-talk at insulin receptor substrate 1 (IRS1) to activate the PI3K/AKT pathway. J Biol Chem 2016; 291 (53): 27160-27169. doi: 10.1074/jbc.M116.763235.

63. Lawrence J, Nho R. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in pulmonary fibrosis. Int J Mol Sci 2018; 19 (778). doi: 10.3390/ijms19030778.

64. Zhao W, Qiu Y, Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. Acta Pharm Sin B 2017; 7 (1): 27-37. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.006.

65. Bartok B, Hammaker D, Firestein GS. Phosphoinositide 3-Kinase δ regulates migration and invasion of synoviocytes in rheumatoid arthritis. J Immunol 2014; 192 (5): 2063-2070. doi: 10.4049/jimmunol.1300950.

66. Ségaliny AI, Tellez M, Heymann MF, Heymann D. Receptor tyrosine kinases: Characterisation, mechanism of action and therapeutic interests for bone cancer. J Bone Oncol 2015; 4 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2015.01.001.

67. Pathi N, Viswanath S, Pathak A, Rathore A, Prukayastha A. Receptor tyrosine kinase signaling pathways: a review. Int J Adv in Medicine 2016; 3 (4): 783-789. DOI:10.18203/2349-3933.ijam20163714.

68. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. Mol Cancer 2018; 17: 58. doi: 10.1186/s12943-018-0782-4.

69. Jeltsch M, Leppanen VM, Saharinen P, Alitalo K. Receptor tyrosine kinase-mediated angiogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; 5 (9): a009183. doi: 10.1101/cshperspect.a009183.

70. Rojas AM, Fuentes G, Rausell A, Valencia A. The ras protein superfamily: Evolutionary tree and role of conserved amino acids. J Cell Biol 2012; 196 (2): 189. doi: 10.1083/jcb.201103008.

71. Matsumoto S, Miyano N, Baba S, Liao J, Kawamura T, Tsuda C, et al. Molecular mechanism for conformational dynamics of Ras-GTP eludidated from *in-situ* structural transition in cristal. Sci Rep 2016; 6: 25931. doi: 10.1038/srep25931.

72. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and their regulators in human disease Cell 2017; 170 (1): 17-33. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009.

73. Robins R, Takano T. Rho-GTPase signalling in the pathogenesis of nephrotic syndome. Advances in Nephrology 2014; 1-11. doi.org/10.1155/2014/903158.

74. Zhen Y, Stenmark H. Cellular functions of Rab GTPases at a glance. J Cell Sci 2015; 128 (17): 3171-3176. doi: 10.1242/jcs.166074.

75. Seixas E, Barros M, Seabra MC, Barral DC. Rab and Arf in genetic diseases. Traffic 2013; 14 (8): 871-885. doi: 10.1111/tra.12072.

76. Lu S, Jang H, Nussinov R, Zhang J. The estructural basis of oncogenic mutation G12, G13, and Q61 in small GTPase K-Ras4B. Sci Rep 2016; 6: 21949. doi: 10.1038/srep21949.

77. Danen EHJ. Integrin signaling as a cancer drug target. ISRN Cell Biol 2013; 1-14. http://dx.doi.org/10.1155/2013/135164.

78. Kiral FR, Kohrs FE, Jin EJ, Hiesinger PR. Rab GTPases and membrane trafficking in neurodegeneration. Cu-

rrent Biology 2018; 28 (8): R471-R486. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.010.

79. Kim EK, Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. Arch Toxicol 2015; 89 (6): 867-882. doi: 10.1007/s00204-015-1472-2.
80. Whitmarsh AJ. Regulation of gene transcription by mitogen-activated protein kinase signaling pathways. Biochim Biophys Acta 2007; 1773 (8): 1285-1298. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.11.011.
81. Yang Y, Kim SC, Yu T, Yi YS, Rhee MH, Sung GH, et al. Functional roles of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in macrophage-mediated inflamatory responses. Mediators Inflamm 2014: 352371. doi: 10.1155/2014/352371.
82. Darling NJ, Cook SJ. The role of MAPK signallin pathways in the response to endoplasmic reticulim stress. Biochim Biophys Acta 2014; 1843 (10): 2150-2163. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.01.009.
83. Moens U, Kostenko S, Sveinbjornsson B. The role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases (MAPKAPKs) in inflammation. Genes (Basel). 2013; 4 (2): 101-133. doi: 10.3390/genes4020101.
84. Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. Development 2013; 140 (15): 3079-3093. doi: 10.1242/dev.091744.
85. Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. Lancet Oncol 2005; 6 (5): P322-327. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70168-6.
86. Geisler HWS, Shi H, Gerrard DE. MAPK pathway in skeletal muscle diseases. J Vet Sci Anim Husb 2013; 1 (1): e104.
87. Bhinge A, Namboori SC, Zhang X, VanDongen AMJ, Stanton LW. Genetic correction of SOD1 mutant iPSCs reveals ERK and JNK activated AP1 as a driver of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. Stem Cell Rep 2017; 8 (4): 856-869. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.02.019.
88. Nakaya T, Maragkakis M. Amyotrophic lateral sclerosis associated FUS mutation shortens mitocondria and induces neurotoxicity. Sci Rep 2018; 8: 15575. doi: 10.1038/s41598-018-33964-0.
89. Sama RRK, Fallini C, Gatto R, McKeon JE, Song Y, Rotunno MS, et al. ALS.linked FUS exerts a gain of toxic function involving aberrant p38 MAPK activation. Sci Rep 2017;7 (1): 115. doi: 10.1038/s41598-017-00091-1.
90. Perri F, Pisconti S, Scarpati GDV. P53 mutations and cancer: a tight linkage. Ann Transl Med 2016; 4 (24): 522. doi: 10.21037/atm.2016.12.40.
91. Maruyama H, Yasui T, Ishikawa T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, et al. Human papillomavirus and p53 mutation in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. Cancer Sci 2014; 105 (4): 409-417. doi: 10.1111/cas.12369.
92. Hong A, Zhang X, Jones D, Veilard AS, Zhang M, Martin A, et al. Relationship between p53 mutation, HPV status and outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Radiother Oncol 2016; 118 (2): 342-349. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.009.
93. Ruttkay-Nedecky B, Jimenez AM, Nejd L, Chudobova D, Gumulec J, Masarik M, et al. Relevance of infection with human papillomavirus: The role of the p53 tumor suppressor protein and E6/E7 zinc finger proteins (Review). Int J Oncol 2013; 43 (6): 1754-1762. doi: 10.3892/ijo.2013.2105.
94. Mueller PAJ, Vousden KH. p53 mutation in cancer. Nat Cell Biol 2013; 15 (1): 2-8. doi: 10.1038/ncb2641.
95. Yue X, Zhao Y, Xu Y, Zheng M, Feng Z, Hu W. Mutant p53 in cancer: accumulation, gain-of-function and therapy. J Mol Biol 2017; 429 (11): 1595-1606. doi: 10.1016/j.jmb.2017.03.030.
96. Teoh CM, Tan SSL, Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. Curr Mol Med 2015; 15 (8): 714-734. doi: 10.2174/1566524015666150921105339.
97. Katsumoto TR, Violette SM, Sheppard D. Blocking TGFβ via inhibition of the αvβ6 integrin: A posible therapy for systemic sclerosis intertitial lung disease. 2011; 208219. doi: 10.1155/2011/208219.
98. Seguin L, Desgrosellier JS, Weis SM, Cheresh DA. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. Trends Cell Biol 2015; 25 (4): 234-240. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.006.
99. Stark AK, Sriskantharajah S, Hessel EM, Okkenhaug K. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. Curr Opin Pharmacol 2015; 23: 83-91. doi: 10.1016/j.coph.2015.05.017.
100. Saxena A, Scaini G, Bavaresco DV, Leite C, Valvassoria SS, Carvalho AF, Quevedo J. Role of Protein Kinase C in bipolar disorder: A review of the current literature. Mol Neuropsychiatry 2017; 3: 108-124.
101. Hamidi H, Pietila M, Ivaska J. The complexity of integrins in cancer and scopes for therapeutic targeting. Br J Cancer 2016; 115 (9): 1017-1023.
102. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. Nat Rev Cancer 2018; 18: 533-548. doi: 10.1038/s41568-018-0038-z.
103. Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-Terminal Kinases. Microbiol Mol Biol Rev 2006; 70 (4): 1061-1095. doi: 10.1128/MMBR.00025-06.
104. Ball J, Archer S, Ward S. PI3K inhibitors as potential therapeutics for autoimmune disease. Drug Discov Today 2014; 19 (8): 1195-1199. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.002.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3528

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 781-799.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

Azilsartán, el inhibidor más afín y fiel al receptor AT1 de angiotensina II. Revisión de la bibliografía y reporte de la experiencia con azilsartán y azilsartán-clortalidona en un centro de cardiología preventiva

Azilsartan, the most closely related and faithful inhibitor of the angiotensin II AT1 receptor. Review of the bibliography and report of the experience with azilsartan and azilsartan-chlorthalidone in a preventive cardiology center.

Enrique C Morales-Villegas,[1] Luis A Alcocer-Díaz-Barreiro,[2] Gualberto Moreno-Virgen[1]

Resumen

Este artículo tiene como propósito resumir la evidencia de una excelente opción terapéutica para el control de la hipertensión arterial, se hace una revisión de la estructura, los efectos *in vitro* y los efectos experimentales de azilsartán (AZL). Esta información proporciona el soporte básico para explicar los excelentes resultados clínicos de azilsartán y azilsartán más clortalidona (AZL-CLD) tanto en la fase III experimental aquí revisada, como en la vida real en nuestro Centro, del que se reporta en forma descriptiva la experiencia con azilsartán y AZL-CLD.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial; azilsartán; clortalidona.

Abstract

The aim of this article is to summarize the evidence of an excellent therapeutic option for the control of arterial hypertension, a review of the structure, *in vitro* effects and experimental effects of azilsartan (AZL) is made. This information provides the basic support to explain the excellent clinical results of azilsartan and azilsartan plus chlorthalidone (AZL-CLD) both in the experimental phase III reviewed here, and in real life in our Center, the experience of which will be reported in a descriptive way with azilsartan and AZL-CLD.

KEYWORDS: Arterial hypertension; Azilsartan; Chlorthalidone.

[1] Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes, México.
[2] Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular.

Recibido: 8 de junio 2020

Aceptado: 17 de julio 2020

Correspondencia
Enrique C Morales Villegas
drmorvi@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Morales-Villegas EC, Alcocer-Díaz-Barreiro LA, Moreno-Virgen G. Azilsartán, el inhibidor más afín y fiel al receptor AT1 de angiotensina II. Revisión de la bibliografía y reporte de la experiencia con azilsartán y azilsartán-clortalidona en un centro de cardiología preventiva. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 781-799.

ANTECEDENTES

En cardiología preventiva existen dos principios incontrovertibles, el primero en establecerse reza "en individuos con hipertensión arterial (HTA), la magnitud de la reducción del riesgo cardiovascular es directamente proporcional a la magnitud de la reducción de la presión arterial sostenida en el tiempo.[1,2] Sin embargo, en la clínica, la reducción de la presión arterial muy frecuentemente no es de la magnitud suficiente ni es sostenida en el tiempo para lograr la reducción óptima del riesgo cardiovascular; en otras palabras, en la vida real, el logro y el sostenimiento de las metas terapéuticas óptimas recomendadas no es la regla, más bien es la excepción.[1,2]

Las razones para explicar dicha situación cotidiana de fracaso terapéutico son múltiples. Desde la perspectiva de los autores, existen razones de orden médico, individual y social. Entre las más importantes están las siguientes. Médicas: desconocimiento inconsciente por parte de los médicos de las metas terapéuticas, de las opciones farmacológicas para su logro, de la interacción entre el perfil clínico del individuo con hipertensión arterial con el perfil farmacológico de las diversas opciones terapéuticas y la más frecuente y grave, la denominada inercia terapéutica que implica el desconocimiento consciente y, por tanto, la falta de observancia a los conceptos señalados. Individuales: falta de un proceso de empoderamiento en el que el individuo con hipertensión arterial reciba de su médico las armas que lo hagan consciente de la necesidad de adoptar por tiempo indefinido un estilo de vida sano que incluye el apego al tratamiento farmacológico. Para ello, el médico debe brindar al individuo con hipertensión arterial información de sus metas terapéuticas, sus opciones farmacológicas óptimas y el beneficio neto de las mismas de acuerdo con su perfil clínico. Sociales: la disponibilidad y accesibilidad de y a las diferentes opciones farmacológicas está multideterminada y es innegable que el precio de los fármacos eficientes puede constituirse como una limitante. Sin embargo, esta limitante es significativamente atenuada cuando el médico conoce y pone en práctica las metas terapéuticas, las opciones farmacológicas eficientes y empata dicho conocimiento con el perfil clínico del individuo con hipertensión arterial y, especialmente, cuando le transfiere en un ejercicio de empoderamiento basado en el concepto de valor o de beneficio neto más que de precio, la decisión de aceptar o rechazar de manera informada el plan de tratamiento recomendado.

En este artículo que tiene como propósito resumir la evidencia de una excelente opción terapéutica para el control de la hipertensión arterial, se hará una revisión de la estructura, los efectos *in vitro* y los efectos experimentales de azilsartán (AZL). Esta información proporciona el soporte básico para explicar los excelentes resultados clínicos de azilsartán y azilsartán más clortalidona (AZL-CLD) tanto en la fase III experimental aquí revisada, como en la vida real en nuestro Centro, del que se reportará en forma descriptiva la experiencia con azilsartán y AZL-CLD.

AZILSARTÁN

Estructura única

Azilsartán –AZL– o TAK-536 de estructura [2-etoxi-1-{[2´-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-yl]metil}-1H-benzimidazol-7-ácido carboxílico] es un bloqueador selectivo del receptor AT1 de angiotensina II -BRAT1-AII-. A diferencia de otros BRAT1-AII es el único diseñado con una molécula de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2-4-oxadiazol en lugar de un anillo tetrazol. Comparte con candesartán un grupo 7-ácido carboxílico en el anillo 1H-benzaimidazol.[3] En estudios *in vitro* se ha atribuido a la molécula de 7-ácido carboxílico la unión de alta

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

afinidad al residuo Lys199 del receptor AT1 y a la molécula de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2-4-oxidiazol la unión, también de alta afinidad –mayor que la del anillo tetrazol– a los residuos Gln257, Lys199 o Asn295 del receptor AT1.[3] De esta forma, ambas características distintivas de la molécula de AZL se relacionan con el comportamiento infranqueable –superior al de los otros BRAT1-AII– en la inhibición del receptor AT1 y explican la mayor parte de los efectos experimentales y clínicos que se revisan adelante.[3] **Figura 1**

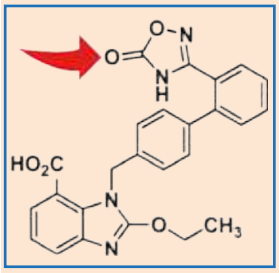
EFECTOS EXPERIMENTALES DE AZL EN AFINIDAD, DISOCIACIÓN AL R-AT1 Y HEMODINÁMICA

Estudios de unión de radioligandos al receptor AT1 humano

En preparaciones *in vitro* de membranas con receptores AT1 humanos, el tratamiento durante 90 minutos con AZL inhibe la unión específica de angiotensina II –AII– al receptor AT1 en una forma directamente proporcional con la concentración, siendo la concentración de AZL que inhibe 50% la unión de AII al receptor AT1 o IC50 de 2.6 nm. En experimentos paralelos, las IC50 de olmesartán –OLM–, telmisartán –TEL–, valsartán –VAL– e irbesartán –IRB– fueron de 6.7, 5.1, 44.9 y 15.8 nm, respectivamente. Estos resultados son concordantes con los reportados por otros investigadores en modelos similares.[4] Cinco horas después del lavado de las preparaciones referidas, la IC50 de AZL fue de 7.4 nm, en tanto que las IC50 de OLM, TEL, VAL e IRB fueron de 242.5, 191.6, > 10,000 y > 10,000 nm, respectivamente. Asimismo, el porcentaje de pérdida de la inhibición de la unión de AII al receptor AT1 a los 240 minutos fue menor con AZL seguida por OLM, TEL y VAL-IRB no se estudió por su baja persistencia poslavado con valores de 25, 44, 70 y 99%, respectivamente; el mismo comportamiento sucedió después del lavado de las preparaciones.[3,4]

Estudios en células que expresan al receptor AT1 humano

En preparaciones de células intactas de ovario de hámster que expresan al receptor AT1, la producción de fospho-inositol 1 –IP1, subrogado de la activación del receptor AT1– fue inhibida



Anillo 5-oxo 1,2,4-oxidiazol

Compuesto	IC50 basal nM	IC50 post-lavado nM	Radio
Azilsartán	**2.6 (01.7-04.1)**	**7.4 (03.9-0014.2)**	**3**
Olmesartán	6.7 (0.3.8-10.8)	242.5 (91.0-1056.8)	36
Telmisartán	**5.1 (03.0-08.1)**	**191.6 (124.1-303.2)**	**37**
Valsartán	44.9 (30.5-64.7)	>10,000	>223
Irbesartán	15.8 (08.5-29.7)	>10,000	>635
	Afinidad al R-AT1	**Disociación del R-AT1**	**A/P**

Figura 1. Se observa la estructura molecular de AZL, se señala con la flecha roja el anillo 5-oxo 1,2,4 oxodiazol responsable de la alta afinidad y baja disociación a/del receptor AT1. En la tabla se señalan las IC50 de la unión de angiotensina II al receptor AT1 basales y poslavado para azilsartán, olmesartán, telmisartán, valsartán e irbesartán. Los resultados referidos en la tabla son concluyentes de que azilsartán es entre los BRAT1-AII el que tiene la mayor afinidad y la menor disociación al/del receptor AT1.
Tomada de la referencia 3.

por AZL con IC50 de 9.2 nm, en tanto que las IC50 de OLM y VAL fueron de 12.2 y 59.8 nm, respectivamente; en los experimentos poslavado las IC50 fueron de 81.3, 908.5 y 22,664 nm, respectivamente para AZL, OLM y VAL.[3]

Estudios de contractilidad en aorta

En preparaciones con tiras de aortas de conejo, la inhibición de la contractilidad inducida por AII fue reportada para AZL y OLM en la misma magnitud con dosis equivalentes de ambos BRAT1-AII (0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 nm durante 90 minutos). Sin embargo, después del lavado de las preparaciones, el efecto inhibitorio de la contractilidad aórtica persistió significativamente por mayor tiempo en las tiras pretratadas con AZL. Este hallazgo es concordante con la ya comentada mayor persistencia *in vitro* de unión de AZL al receptor AT1.[3]

Estudios de respuesta presora en animales

En experimentos con ratas no hipertensas la dosis de AZL para inhibir 50% la respuesta presora inducida por AII o ID50 fue de 0.12 mg/kg, en tanto que la ID50 de OLM fue de 0.55 mg/kg –cuatro veces superior–; en experimentos con dosis iguales de ambos BRAT1-AII –1 mg/kg– el área bajo la curva de la reducción de la presión arterial en mmHg en un lapso de 24 horas fue significativamente superior para AZL *vs* OLM –2276 *vs* 1411 mmHg con $p \leq 0.05$–.[4] En experimentos con ratas hipertensas hipersensibles a sal –SHR–, la dosis de AZL para reducir 25 mmHg la presión arterial o ID25 fue de 0.41 mg/kg en comparación con 1.3 mg/kg con OLM –tres veces superior–; en experimentos con dosis fija de ambos BRAT1-AII –1 mg/kg–, el área debajo de la curva de reducción de la presión arterial en mmHg en un lapso de 24 horas fue significativamente superior para AZL *vs* OLM –828 *vs* 570 mmHg con $p \leq 0.05$–; en este mismo modelo experimental, en estudios de dos semanas de tratamiento, el efecto antihipertensivo de AZL *vs* OLM confirmó la superioridad de AZL en magnitud y duración.[4] En experimentos con perros con hipertensión renovascular inducida, AZL 1 mg/kg redujo la presión arterial 15 mmHg a las 24 horas de la dosis, en comparación, OLM 3 mg/kg redujo la presión arterial 4.1 mmHg en el mismo lapso; el área debajo de la curva de la reducción de la presión arterial expresada en mmHg durante 24 horas fue de 542 mmHg con AZL *vs* 350 mmHg con OLM con $p \leq 0.05$.[4]

Efecto en proteinuria

En experimentos con ratas Winstar obesas con hiperglucemia, hipertensión arterial y proteinuria, AZL 1 mg/kg tuvo un efecto estabilizador de la proteinuria similar a OLM 10 mg/kg; la asociación de este efecto con la acción antihipertensiva no se excluyó en esos experimentos.[4]

Selectividad del efecto inhibitorio de la contractilidad de la aorta

AZL a dosis de 10 uM no inhibió la contractilidad aórtica inducida por KCl, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina o prostaglandina F2α.[3]

Agonismo inverso

AZL tiene la capacidad de inhibir la activación del receptor AT1, aunque ésta sea realizada por mecanismos distintos a la estimulación por su agonista fisiológico, la angiotensina II; esta capacidad es denominada agonismo inverso. En preparaciones de receptores AT1 mutantes -I245T- capaces de inducir la producción de IP1 independientemente del estímulo por AII, AZL inhibe la producción de IP1, lo que refleja su capacidad de agonismo inverso potencialmente importante, por ejemplo, en la hipertrofia miocárdica por sobrecarga de presión, en la que la elongación del receptor AT1, no así la estimula-

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

ción por AII, es el estímulo desencadenante de la hipertrofia del cardiomiocito.[3]

En su conjunto estos datos experimentales significan que entre los BRAT1-AII estudiados, AZL comparado frente a frente con OLM, TEL, VAL e IRB tiene cocientes superiores de afinidad al receptor AT1 de 2.57, 1.96, 17.26 y 6.07 y cocientes superiores de persistencia de la afinidad al receptor AT1 poslavado de 32.77, 25.89, > 1351 y > 1351, respectivamente. Estas propiedades farmacodinámicas se explican por las características únicas de la estructura de la molécula de AZL que le otorgan, a diferencia de otros BRAT1-AII, dos sitios de alta y persistente afinidad al receptor AT1. Lo anterior se traduce en cinco modelos experimentales en superioridad en la inhibición de la generación en cascada de IP1, de contractilidad muscular en tiras aisladas de aorta, de respuesta hipertensiva arterial inducida por AII en ratas normotensas, de hipertensión arterial en ratas hipertensas (SHR) y en perros con hipertensión renovascular inducida. Por último, AZL estabiliza la progresión de la proteinuria en ratas hipertensas-diabéticas, ha demostrado selectividad muy alta al receptor AT1 y capacidad de agonismo inverso al mismo.

EFECTOS EXPERIMENTALES EN METABOLISMO Y PROLIFERACIÓN CELULAR

Efecto en sensibilidad a la insulina

En experimentos con ratones diabéticos KK-A durante una curva de tolerancia a la glucosa (CTG), AZL *vs* candesartán (CAN) disminuyó significativamente el incremento de la concentración de glucosa plasmática sin cambio significativo en la de insulina plasmática; asimismo AZL fue superior a CAN en los siguientes parámetros: incremento de la captación tisular de glucosa en músculo, tejido adiposo y otros órganos, inhibición de la expresión de TNF alfa en músculo y tejido adiposo e incremento de la expresión de los genes codificadores de adiponectina, PPAR gamma, C/EBP alfa y aP2 en tejido adiposo, modificaciones asociadas con reducción en el tamaño y número de adipocitos.[5] En experimentos con ratas hipertensas AZL a dosis más bajas que OLM incrementó en forma superior la sensibilidad a la insulina medida en el modelo de clamp euglucémico-hiperinsulinémico.[4] Otros investigadores en experimentos con ratas hipertensas[6] han reportado resultados similares.

Efecto en la diferenciación de adipocitos

En estudios con preadipocitos murinos 3T3-L1, AZL mostró un efecto estimulador de la adipogénesis superior a VAL;[7] en experimentos paralelos, AZL mas no VAL se asoció con la expresión de los genes que codifican para PPAR alfa y delta, así como para adipsina, adiponectina y leptina.

Efecto en receptores nucleares PPAR

En experimentos de transactivación en células CV-1, AZL no mostró efecto en la actividad transcripcional de los receptores nucleares PPAR alfa, gamma o delta.[7]

Efecto en la proliferación de células endoteliales

En preparaciones de células endoteliales aórticas en medios libres de AII, AZL comparado con VAL disminuyó significativamente la proliferación celular; en experimentos similares, este mismo efecto, aunque de menor magnitud, también se observó en células musculares lisas de la pared vascular aórtica. De forma interesante, el efecto de inhibición de la proliferación celular se documentó de similar magnitud en células ováricas que no expresan el receptor AT1 y en aquellas que sí lo hacen.[7]

Efecto en la activación de MAPK

La activación de la MAPK por AII es un subrogado de la proliferación celular. En estudios con células musculares lisas de la pared vascular aórtica, AZL poslavado inhibió entre 30 y 80% la actividad de la MAPK inducida por AII; esta inhibición no se observó con VAL.[7]

Así, más allá de los efectos hemodinámicos asociados con el agonismo de alta afinidad y persistencia de AZL al receptor AT1, en modelos celulares carentes de AII o de receptores AT1 y diversos modelos animales, AZL ha demostrado los siguientes efectos pleiotrópicos: incremento de la sensibilidad a la insulina, estimulación de la adipogénesis y expresión de los genes que codifican para diferentes adipocinas, especialmente adiponectina. Asimismo, se ha reportado un efecto antiproliferativo de células endoteliales y musculares lisas, este último independiente y dependiente de AII vía MAPK. Hasta hoy, reproducir estos hallazgos pleiotrópicos experimentales en modelos clínicos en humanos ha sido un reto difícil de superar.[8]

Estudios clínicos con azilsartán en monoterapia

Considerando que en HTA y otras áreas terapéuticas, la comparación entre dos o más fármacos debe ser en forma doble ciega, frente a frente, con el fármaco más eficaz en su dosis terapéutica máxima como comparador y en el caso de la HTA con la medición de la presión arterial incluyendo la utilización de MAPA de 24 horas, el programa de investigación de fase III de AZL adoptó por primera vez en esta arena de la investigación clínica dicha exigencia y utilizando el MAPA de 24 horas seleccionaron para su comparación dos BRAT1-AII, el entonces más prescrito, valsartán (VAL) y el hasta entonces más eficaz o "potente", olmesartán (OLM), ambos en sus dosis terapéuticas máximas. A continuación se presentan los estudios doble ciego prototipos de AZL monoterapia.

Azilsartán vs olmesartán y valsartán

White y su grupo[9] publicaron en 2011 los resultados de la comparación doble ciega y controlada con placebo y activo de AZL 40 y 80 mg *vs* OLM 40 mg y VAL 320 mg –dosis diarias– en la presión arterial medida en monitoreo ambulatorio de 24 horas y en consultorio en individuos con HTA. El estudio incluyó individuos que no habían recibido tratamiento farmacológico –*naive* en inglés– o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 150 y ≤ 180 mmHg en consultorio y PAS media ≥ 130 y ≤ 170 mmHg en monitoreo ambulatorio de 24 horas. El objetivo primario fue el cambio en la PAS media en 24 horas y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio, en ambos casos entre la basal y la semana 6 de tratamiento. Se incluyeron 1285 individuos con presión arterial media de 24 horas basal de 144-146/88-90 mmHg y en consultorio de 156-158/92-93 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas fue la siguiente: -0.3, -13.4, -14.5, -10.2 y -12.0 mmHg para PBO, AZL 40, AZL 80, VAL 320 y OLM 40 mg, respectivamente con valor p de 0.136 y 0.001 para la comparación AZL 40 *vs* OLM 40 y VAL 320 mg y 0.009 y < 0.001 para la comparación de AZL 80 *vs* OLM 40 y VAL 320 mg, respectivamente. La reducción de la presión arterial sistólica en consultorio fue la siguiente: -1.8, -16.4, -16.7, -11.3 y -13.2 mmHg para PBO, AZL 40, AZL 80, VAL 320 y OLM 40 mg, respectivamente con valor p de 0.018 y < 0.001 para la comparación de AZL 40 *vs* OLM 40 y VAL 320 mg y 0.008 y < 0.001 para la comparación de AZL 80 *vs* OLM 40 y VAL 320 mg, respectivamente. El porcenaje de individuos que alcanzaron una presión arterial sistólica menor de 140 mmHg o una reducción igual o mayor de 20 mmHg en consultorio fue

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

de 49, 58, 22 y 49% para AZL 40, AZL 80, VAL 320 y OLM 40 mg, respectivamente. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo placebo y los grupos de tratamiento activo.

En este primer ensayo clínico con AZL utilizando la medición de la presión arterial en 24 horas, AZL 80 mg fue significativamente superior a VAL 320 mg y OLM 40 mg, asimismo, AZL 40 mg fue superior a VAL 320 mg y no inferior a OLM 40 mg; con la medición de la presión arterial en consultorio, AZL 40 y 80 mg fue superior a VAL 320 mg y OLM 40 mg. La superioridad referida de AZL no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con PBO, VAL 320 mg y OLM 40 mg. **Figura 2**

Azilsartán vs valsartán

Sica y su grupo[10] publicaron en 2011 los resultados de la comparación doble ciega y controlada con activo de AZL 40 y 80 mg *vs* VAL 320 mg en la presión arterial medida en monitoreo ambulatorio de 24 horas y en consultorio en individuos con HTA. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 150 y ≤ 180 mmHg en consultorio y PAS media ≥ 130 y ≤ 170 mmHg en monitoreo ambulatorio de 24 horas. El objetivo primario fue el cambio en la PAS media en 24 horas y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio, en ambos casos entre la basal y la semana 24 de tratamiento. Se incluyeron 984 individuos con presión arterial media de 24 horas basal de 145.6/87.9 mmHg y en consultorio de 157.2/91.2 mmHg. La reducción de la

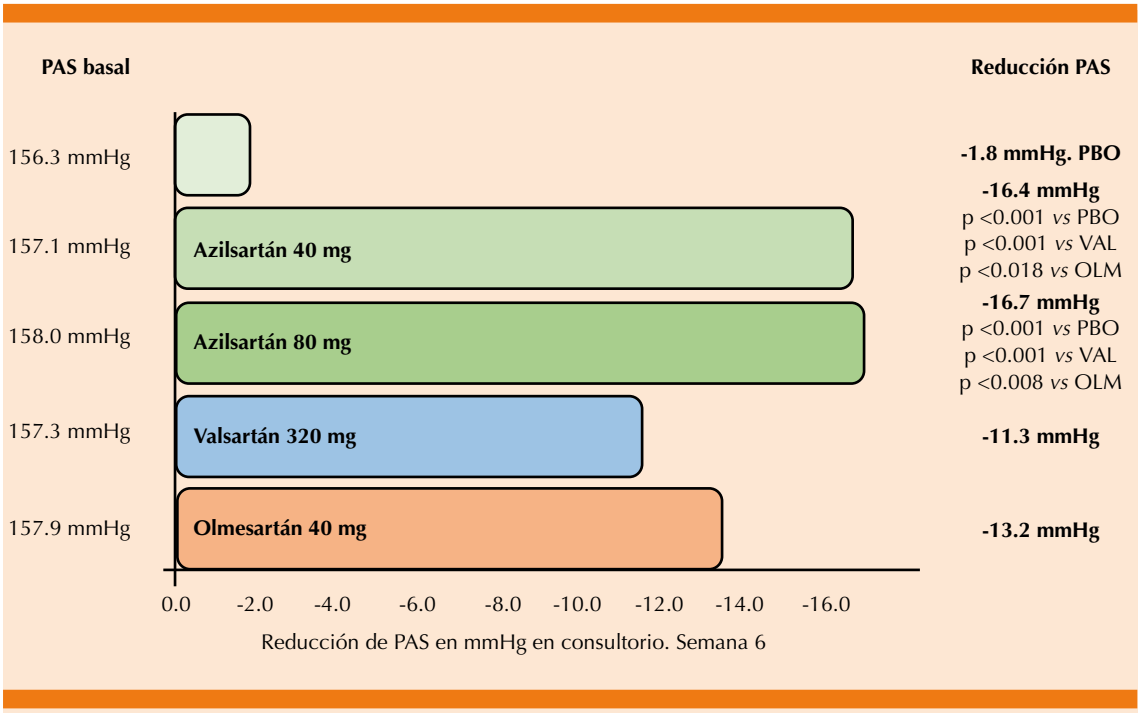


Figura 2. Azilsartán *vs* valsartán y olmesartán en presión arterial sistólica en consultorio. Se observa la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) en consultorio en la semana 6 de tratamiento con azilsartán 40 y 80 mg comparado con valsartán 320 mg y olmesartán 40 mg. Ambas dosis de azilsartán fueron estadísticamente superiores a las dosis máximas terapéuticas de valsartán y olmesartán.[9]

PAS media de 24 horas fue la siguiente: -11.3, -14.9 y -15.3 mmHg con VAL 320, AZL 40 y AZL 80 mg, respectivamente con valor $p < 0.001$ para la comparación AZL 40 y 80 mg vs VAL 320 mg. La reducción de la PAS en consultorio fue la siguiente: -11.6, -14.9 y -16.9 mmHg con VAL 320, AZL 40 y AZL 80 mg, respectivamente con valor p de 0.015 y < 0.001 para la comparación de AZL 40 y 80 mg *vs* VAL 320 mg, respectivamente. El porcentaje de individuos que alcanzaron una PAS < 140 mmHg o una reducción ≥ 20 mmHg en consultorio fue de 47, 56 y 59% con VAL 320, AZL 40 y AZL 80 mg, respectivamente. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo VAL y AZL.

En este segundo ensayo clínico de mayor duración con AZL, utilizando la medición de la presión arterial en 24 horas se confirmó que AZL 40 y 80 mg fue significativamente superior a VAL 320 mg; asimismo, con la medición de la presión arterial en consultorio, AZL 40 y 80 mg también fue superior a VAL 320 mg. La superioridad referida de AZL no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con VAL 320 mg.

Azilsartán vs olmesartán

Bakris y colaboradores[11] publicaron en 2011 los resultados de la comparación doble ciega y controlada con placebo y activo de AZL 20, 40 y 80 mg *vs* OLM 40 mg en la presión arterial medida en monitoreo ambulatorio de 24 horas y en consultorio en individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 150 y ≤ 180 mmHg en consultorio y PAS media ≥ 130 y ≤ 170 mmHg en monitoreo ambulatorio de 24 horas. El objetivo primario fue el cambio en la PAS media en 24 horas y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio, en ambos casos entre la basal y la semana 6 de tratamiento. Se incluyeron 1275 individuos con PAS media de 24 horas basal de 146.5-145.4 mmHg y en consultorio de 159.4-158.5 mmHg. La reducción de la PAS media de 24 horas fue la siguiente: -1.4, -12.2, -13.5, -14.4 y -12.6 mmHg con PBO, AZL 20, 40, 80 y OLM 40 mg, respectivamente con valor p de 0.038 para la comparación AZL 80 *vs* OLM 40 mg y 0.352 para la comparación AZL 40 *vs* OLM 40 mg. La reducción de la PAS en consultorio fue la siguiente: -2.1, -14.3, -14.5, -17.8 -14.9 mmHg para PBO, AZL 20, 40, 80 y OLM 40 mg, respectivamente con valor p de 0.043 para la comparación de AZL 80 *vs* OLM 40 mg. El porcentaje de individuos que alcanzaron una PAS < 140 mmHg o una reducción ≥ 20 mmHg en consultorio fue de 48, 50 y 57 y 53% para AZL 20, 40, 80 y OLM 40 mg, respectivamente. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo AZL y OLM.

En este tercer ensayo clínico con AZL utilizando la medición de la presión arterial en 24 horas, se confirmó que AZL 80 mg fue significativamente superior a OLM 40 mg; asimismo, con la medición de la presión arterial en consultorio, AZL 80 mg también fue superior a OLM 40 mg. Al igual que en el estudio de White,[6] la superioridad de AZL no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con OLM 40 mg.

Azilsartán *vs* candesartán

Rakugi y su grupo[12] publicaron en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, de titulación forzada a la dosis y controlada con activo de AZL 20→40 mg y candesartán (CAN) 8→12 mg en la presión arterial medida en consultorio y en monitoreo ambulatorio de 24

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

horas en individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 150 y ≤ 180 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) ≥ 95 y < 110 mmHg en consultorio. El objetivo primario fue el cambio en la PAD en consultorio y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio y el cambio en la PAD/S en monitoreo de 24 horas, en todos los casos entre la basal y la semana 16 de tratamiento. Se incluyeron 636 individuos (622 analizados) con PAD en consultorio de 100.3 y 100.4 mmHg y PAS en consultorio de 160.0 y 159.6 mmHg para AZL 40 mg y CAN 12 mg, respectivamente, y PAD media de 24 horas de 94.6 y 94.6 mmHg y PAS media de 24 horas de 160.7 y 159.9 mmHg para AZL 40 mg y CAN 12 mg, respectivamente. La reducción de la PAD en consultorio fue la siguiente: -12.4 y -9.8 mmHg con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente con valor p = 0.0003. La reducción de la PAS en consultorio fue la siguiente: -21.8 y -17.5 mmHg con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente con valor p < 0.0001. La reducción de la PAS media de 24 horas fue -12.1 y -7.6 mmHg con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente y la reducción de la PAD media de 24 horas fue -7.6 y -5.5 mmHg, respectivamente, la primera con valor p de 0.0001 y la segunda 0.0007. El porcentaje de individuos que alcanzaron una PAS/D < 130/85 mmHg o una reducción de la PAS/D ≥ 20/≥ 10 mmHg en consultorio fue de 51.8 y 34.3% con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente. No hubo diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo AZL y CAN.

En este cuarto ensayo clínico con AZL utilizando la medición de la PAS/D en consultorio, se confirmó que AZL 40 mg –dosis máxima aprobada en Japón– fue significativamente superior a su antecesor CAN 12 mg –dosis máxima aprobada en Japón–; asimismo, con la medición de la PAS/D de 24 horas, AZL 40 mg también fue superior a CAN 12 mg. Al igual que en otros estudios la superioridad de AZL 40 mg no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con CAN 12 mg.

Los cuatro estudios analizados confirman que: *a)* en población japonesa AZL 40 mg es significativamente superior a CAN 12 mg, y *b)* en población americana e hispana AZL 80 mg es significativamente superior a VAL 320 mg y OLM 40 mg –dosis terapéuticas máximas aprobadas fuera de Japón–, tanto en la reducción de la PAS media de 24 horas como en la PAS en consultorio con reducciones proporcionales y significativas de la PAD. Vinculado con lo anterior, el logro de la meta terapéutica –PAS < 140 mmHg o reducción ≥ 20 mmHg– se reportó superior con AZL 80 mg *vs* VAL 320 mg y OLM 40 mg. La eficacia superior de AZL 80 mg no se asoció con incremento de eventos adversos o abandono del tratamiento comparado con VAL 320 mg y OLM 40 mg. La magnitud de la superioridad de AZL *vs* VAL y OLM es concordante entre los diferentes estudios analizados, siendo *vs* VAL 320 mg de -2.0 a -4.3 mmHg la diferencia en PAS media de 24 horas y de -5.3 a -5.4 mmHg la diferencia en PAS de consultorio y *vs* OLM 40 mg -2.0 a -2.5 y -2.9 a -3.5 mmHg, respectivamente. Si bien la magnitud de tales diferencias podría lucir pequeña, ya desde principios de siglo diferencias en la PAS ≥ 2 mmHg se han asociado con grandes diferencias en desenlaces cardiovasculares.[1,2,13]

ESTUDIOS CLÍNICOS CON AZILSARTÁN EN COMBINACIÓN CON CLORTALIDONA

Tomando en cuenta la vasta –si bien ignorada por muchos médicos– bibliografía que sustenta que clortalidona (CLD) es un antihipertensivo tiazídico *like* que mg a mg es más eficaz que la tiazida hidroclorotiazida (HCT) en la reducción de la presión arterial en consultorio y ambulatoria de 24 horas,[14-21] y que tal eficacia se ha asociado con diferencia de HCT, con un efecto favorable en subrogados de hiperten-

sión arterial, como la hipertrofia ventricular izquierda[22] y con reducción significativa de eventos cardiovasculares,[23-27] la segunda fase de investigación de AZL se enfocó a demostrar el efecto aditivo de AZL/CLD y la superioridad de la combinación AZL/CLD sobre AZL/HCT y sobre OLM/HCT, esta última previamente catalogada como la combinación fija más eficaz o potente. A continuación se revisan los estudios doble ciego prototipos de esta fase de investigación clínica de AZL/CLD.

Azilsartán más clortalidona. Prueba de concepto

Sica y su grupo[28] publicaron por vez primera en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, factorial de dosis fijas, de AZL y CLD como monoterapias en diferentes dosis *vs* la combinación fija de AZL/CLD en diferentes dosis en la presión arterial medida en consultorio y con monitoreo ambulatorio de 24 horas en individuos con hipertensión arterial. Específicamente se compararon: AZL 20, 40 y 80 mg y CLD 12.5 y 25 mg *vs* AZL 20/12.5, AZL 20/25, AZL 40/12.5, AZL 40/25, AZL 80/12.5 y AZL 80/25 mg. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 160 y ≤ 190 mmHg en consultorio. El objetivo primario se consideró el cambio de la PAS media de 24 horas entre la basal y la semana 8; el objetivo secundario fue el cambio de la PAS en consultorio en el mismo lapso. Se incluyeron 1714 individuos con presión arterial media de 24 horas de 149-154/89-92 mmHg y en consultorio de 163-166/94-96 mmHg. La reducción de la PAS media de 24 horas en la semana 8 fue -12.1, -12.8 y -15.1 mmHg con AZL 20, 40 y 80 mg; -12.7 y -15.9 con CLD 12.5 y 25 mg; -22.9 y -26.3 mmHg con AZL 20/CLD 12.5 y AZL 20/CLD 25 mg; -24.4 y -29.8 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 40/CLD 25 mg y -26.3 y –28.0 mmHg con AZL 80/CLD 12.5 y AZL 80/25 mg, respectivamente, con valor p < 0.05 para la comparación de todas las combinaciones *vs* sus componentes individuales. La reducción de la PAS en consultorio en la semana 8 fue -19.8, -23.3 y -24.2 mmHg con AZL 20, 40 y 80 mg; -21.1 y -27.1 con CLD 12.5 y 25 mg; -33.8 y -37.0 mmHg con AZL 20/CLD 12.5 mg y AZL 20/CLD 25 mg; -36.8 y -39.5 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 40/CLD 25 mg y -36.9 y -40.1 mmHg con AZL 80/CLD 12.5 y AZL 80/25 mg, respectivamente, con valor p < 0.05 para la comparación de todas las combinaciones *vs* sus componentes individuales. El porcentaje de individuos que alcanzaron la meta < 140/< 90 mmHg en la semana 8 fue de 29.7, 36.2 y 51.9% con AZL 20, 40 y 80 mg; 34.2 y 51.3% con CLD 12.5 y 25 mg; 69.5 y 73.2% con AZL 20/CLD 12.5 mg y AZL 20/CLD 25 mg; 73.3 y 81.3% con AZL 40/CLD 12.5 mg y AZL 40/CLD 25 mg y 76.2 y 85.4% con AZL 80/CLD 12.5 mg y AZL 80/25 mg, respectivamente, con valor p < 0.05 para la comparación de todas las combinaciones *vs* sus componentes individuales. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados, hubo mayor incidencia numérica, no clínicamente significativa y favorecida por el diseño de dosis fijas de eventos adversos, especialmente mareo, hipotensión e incremento de creatinina en los grupos AZL 40 y 80 mg con la dosis máxima de CLD (25 mg); la hipocalemia ocurrió en un bajo porcentaje y fue más frecuente en el grupo CLD que en los grupos de AZL/CLD.

En este excelente estudio de diseño factorial se confirmó la superioridad de la combinación fija de AZL/CLD sobre ambos de sus componentes en la reducción de la presión arterial sistólica en consultorio y media de 24 horas. En individuos con hipertensión arterial estadio II (PAS ≥ 160 mmHg) el 75% alcanzó la meta terapéutica con las dosis comercializadas de AZL 40-80/CLD 12.5 mg, en tanto que alrededor del 50% lo logró con AZL o CLD como monoterapias. Estos resultados orientan claramente sobre el tipo de terapia (monoterapia o terapia combinada)

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

en función de la brecha terapéutica de presión arterial (regla 20/10).[1,2] **Figura 3**

Azilsartán/clortalidona vs azilsartán más hidroclorotiazida

Bakris y su grupo[29] publicaron en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, doble simulación, controlada con activo y titulada hacia la meta tensional de AZL 40/CLD 12.5→25.0 mg *vs* AZL 40/HCT 12.5→25.0 mg en la presión arterial medida en consultorio y con monitoreo ambulatorio de 24 horas en

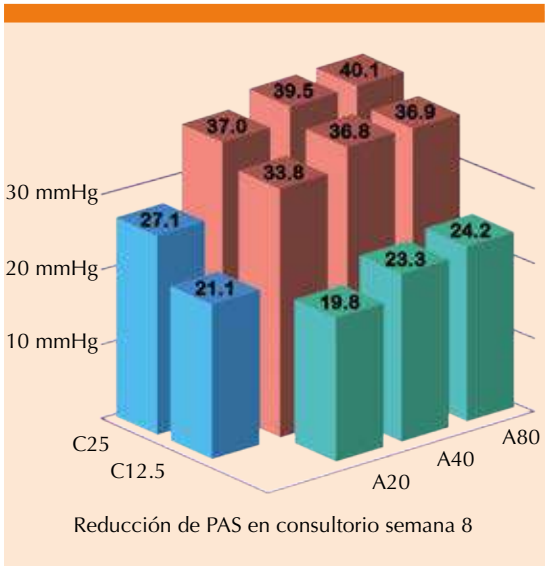


Figura 3. Estudio factorial de azilsartán y clortalidona. Se observa claramente el efecto en la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) en consultorio en la semana 8 de tratamiento con las monoterapias de azilsartán (barras verdes) y clortalidona (barras azules); asimismo, se observa el efecto sinérgico de la combinación de azilsartán 20, 40 y 80 mg con clortalidona 12.5 y 25 mg. Las combinaciones de azilsartán/clortalidona 40/12.5 y 80/12.5 mg reducen la PAS entre 35 y 40 mmHg, en tanto la monoterapia con azilsartán 40 y 80 mg lo hace entre 20 y 25 mmHg.[28] Esta gama de eficacia terapéutica con la monoterapia o la combinación de dosis fija tiene gran relevancia clínica y, como se corrobora en otros estudios, es constante.[29,30]

individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 160 y ≤ 190 mmHg en consultorio. El objetivo primario fue el logro de la meta de presión arterial en las semanas 6 y 10 de tratamiento: < 140/< 90 y < 130/< 80 mmHg, la primera para individuos sin diabetes mellitus o enfermedad renal crónica y la segunda para individuos con estas enfermedades; como objetivo secundario principal se consideró el cambio de la PAS media de 24 horas en los mismos lapsos. Se incluyeron 609 individuos con presión arterial promedio en consultorio de 164.6/95.4 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica en consultorio en la semana 6 fue -35.1 y -29.5 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 mg y AZL 40+HCT 12.5 mg con valor p ≤ 0.001; los pacientes que en la semana 6 no alcanzaron la meta fueron escalados y en la semana 10 la reducción de la PAS fue -37.8 y -32.8 con AZL 40/CLD 25 y AZL 40+HCT 25 mg con valor p ≤ 0.001. La reducción de la PAS media de 24 horas en la semana 6 fue -25.7 y -19.9 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 40+HCT 12.5 mg, y en la semana 10 fue -26.6 y -22.4 mmHg, respectivamente, ambas con valor p ≤ 0.001. El porcentaje de individuos que alcanzaron la meta en la semana 6 fue de 64.1 *vs* 45.9% con AZL 40/CLDL 12.5 y AZL 40+HCT 12.5 mg con valor p < 0.001, y en la semana 10 fue de 71.5 *vs* 63.2% con p 0.013 con AZL 40/CLD 25 y AZL 40+HCT 25 mg. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados, incluyendo hipocalemia entre el grupo CLD e HCT.

En este interesante y muy bien diseñado ensayo clínico con AZL 40 mg combinado con dosis iguales de CLD e HCT, se confirma en un ensayo doble ciego/doble simulación la superioridad mg a mg de CLD sobre HCT en la reducción de la PAS en consultorio y media de 24 horas. Asi-

mismo, en individuos con hipertensión arterial estadio II (PAS ≥ 160 mmHg) dos terceras partes alcanzaron la meta terapéutica con la dosis comercializada de AZL 40/CLD 12.5 mg, en tanto que menos del 50% lo logró con AZL 40+HCT 12.5 mg, diferencia clínica y estadísticamente muy significativa.

Azilsartán/clortalidona vs olmesartán/ hidroclorotiazida

Cushman y colaboradores[30] publicaron en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, controlada con activo y con titulación forzada hacia la dosis máxima de AZL 20/CLD 12.5→40/12.5→40/25 mg; AZL 40/CLD 12.5→80/12.5→80/25.0 mg *vs* OLM 20/HCT 12.5→40/12.5→40/25 mg en la presión arterial medida en consultorio y con monitoreo ambulatorio de 24 horas en individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 160 y ≤ 190 mmHg en consultorio. El objetivo primario fue el cambio de la presión arterial sistólica en consultorio en la semana 12 de tratamiento; como objetivo secundario principal se consideró el cambio de la presión arterial sistólica media de 24 horas en la semana 12 de tratamiento. Se incluyeron 1071 individuos con presión arterial promedio en consultorio de 165/96 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica en consultorio en la semana 12 fue -42.5, -44.0 y -31.1 mmHg con AZL 40/CLD 25, AZL 80/CLD 25 y OLM 40/HCT 25 mg con p ≤ 0.001 con ambas dosis de ALZ *vs* OLM. La reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas en la semana 12 fue -33.9, -36.3 y -27.5 mmHg con AZL 40/CLD 25, AZL 80/CLD 25 y OLM 40/HCT 25 mg también con p ≤ 0.001 con ambas dosis de AZL *vs* OLM. Si bien no fue el objetivo primario, en la semana 8 equivalente a las dosis de AZL 40/CLD 12.5, AZL 80/CLD 12.5 y OLM 40/HCT 12.5 mg, las reducciones de la presión arterial sistólica en consultorio fueron -39.1, -39.4 y -33.5 mmHg, respectivamente con p ≤ 0.001; por diseño la reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas en la semana 8 no se evaluó. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y existió mayor incidencia de eventos adversos en forma dosis dependiente en los grupos de AZL, especialmente mareo, hipotensión e incremento de creatinina en el grupo de AZL 80/CLD 25 mg. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos mayores y eventos adversos con descontinuación del tratamiento fue similar entre los grupos de tratamiento.

En este atrevido y también muy bien diseñado ensayo clínico con AZL 40 y 80 mg titulados a 25 mg de CLD y comparado con la dosis máxima de OLM –40 mg– también titulado a 25 mg de HCT se confirma en un ensayo doble ciego la superioridad mg a mg de CLD sobre HCT en la reducción de la presión arterial sistólica en consultorio y media de 24 horas, y de manera inferida –puesto que es imposible disecar los efectos de ambos componentes– también se confirma la superioridad de AZL sobre OLM con deltas en la presión arterial sistólica en consultorio en las semana 8 de -5.6 y -5.9 mmHg y en la semana 12 de -5.4 y -6.9 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 80/CLD 12.5 mg *vs* OLM 40/HCT 12.5 y OLM 40/HCT 25 mg, respectivamente. En este ensayo de titulación forzada hacia la dosis máxima se observó mayor incidencia (directamente proporcional a las dosis) de mareo, hipotensión y elevación "funcional" de creatinina, especialmente en el grupo con titulación forzada por diseño (independientemente de la presión arterial) a AZL 80/CLD 25 mg, sin que ello determinara un incremento significativo de eventos adversos serios, descontinuación del tratamiento o ambos.

Los siete estudios previos, caracterizados por una alta calidad en el diseño y en la conducción, confirman los siguientes conceptos clínicos vinculados con las características farmacológicas de

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

azilsartán y clortalidona. AZL es un BRAT1-AII más eficaz que VAL, CAN y OLM con lo que puede inferirse que dentro de su clase es muy probablemente el más eficaz.[31,32] La asociación de AZL con clortalidona tiene un efecto aditivo muy importante, siendo igualmente la combinación de dosis fija de un BRAT1-AII con un diurético más eficaz, con reducción de la presión arterial sistólica en consultorio cercana a 40 mmHg (AZL/CLD 80/12.5 mg) y logro de la meta < 140/< 90 mmHg cercana a 80% (AZL 80/CLD 12.5% mg) en individuos con presión arterial mayor de 160/90 mmHg y con logros superiores con la dosis de AZL/CLD 80/25 mg (no comercializada en México). Lo anterior sin incremento de eventos adversos significativos, especialmente cuando se prescribe un esquema terapéutico apropiado para la brecha tensional de cada individuo con hipertensión arterial en función de las presentaciones aprobadas en cada región.

EXPERIENCIA EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN CARDIOMETABÓLICA DE AGUASCALIENTES

En conocimiento de la evidencia ya revisada y con la aprobación en México de azilsartán (AZL) y azilsartán-clortalidona (AZL-CLD) en 2015, a partir de ese año nuestra experiencia clínica con su administración se ha incrementado. En este apartado presentamos el análisis retrospectivo y descriptivo de los resultados clínicos de eficacia con la administración de AZL y AZL-CLD en nuestro centro.

Método

Entre marzo y mayo de 2020 realizamos una revisión retrospectiva de nuestra base de datos enfocada a seleccionar los expedientes de todos los individuos con hipertensión arterial tratados *de novo/switch* con/a AZL o AZL-CLD a partir de 2015. En este análisis se incluyen todos los individuos con hipertensión arterial tratados con AZL o AZL-CLD que tuvieron una medición basal de la presión arterial y al menos una medición de la presión arterial de control en tratamiento estable al menos durante cuatro semanas.

Análisis y resultados

Realizamos un análisis descriptivo enfocado especialmente a evaluar la eficacia anti-HTA de AZL y AZL-CLD. Se detectaron 297 individuos con hipertensión arterial tratados *de novo/switch* con AZL o AZL-CLD. Entre ellos 86, 84, 7 y 120 individuos fueron tratados con AZL 40, AZL/CLD 40/12.5, AZL 80 y AZL/CLD 80/12.5 mg al día, respectivamente. Todos tuvieron una medición basal y una medición control en tratamiento (la considerada para el análisis) de la presión arterial en consultorio con un baumanómetro de mercurio (Tycos CE 0050) realizada por un médico cardiólogo (ECMV) de acuerdo con los lineamientos de la AHA.[1] El lapso entre la medición de la presión arterial basal y la medición control en tratamiento reportadas en este análisis es variable puesto que la práctica clínica en nuestro centro se basa en la Guía AHA/ACC 2017, considerando meta general deseada < 130/80 mmHg. En forma general, la prescripción de AZL en monoterapia o AZL/CLD se basa fundamentalmente en el perfil clínico del individuo con hipertensión arterial (riesgo absoluto), en la brecha terapéutica de presión arterial (presión real – presión meta), en su condición de tratamiento anti-HTA (*naive* o con tratamiento previo insuficiente) y en la evolución de la respuesta tensional con el tratamiento inicial. En otras palabras, estos resultados reflejan nuestra práctica de escalar hacia la meta, lo que en la mayoría de los casos requiere solo un paso, si bien con menos frecuencia puede ameritar dos o tres pasos.

Grupo AZL 40 mg

Incluyó 86 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 50/36; edad prome-

dio mujeres/hombres 63.0/57.4 años; presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 146.8/84.0 y hombres 144.5/88.8 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento, mujeres 116.5/70.3 y hombres 116.6/73.4 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD, mujeres -30.2/-13.7 y hombres -27.8/-15.3 mmHg. Eficacia en mujeres: 50/50 (100%) mujeres lograron una meta < 140/90 mmHg con AZL 40 mg y 49/50 (98%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL 40 mg; en 1/50 (2%) se agregó amlodipino 2.5 mg con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg. Eficacia en hombres: 36/36 hombres (100%) lograron una meta < 140/90 y < 130/80 mmHg con AZL 40 mg. **Figura 4**

Grupo AZL/CLD 40/12.5 mg

Incluyó 84 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 57/27; edad promedio mujeres/hombres 60.5/60.1 años; presión arterial sistólica (PAS)/ presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 144.4/86.1 y hombres 144.2/86.5 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento, mujeres 116.5/71.2 y hombres 117.4/73.2 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD, mujeres -28.9/-14.8 y hombres -26.8/-13.3 mmHg. Eficacia en mujeres: 57/57 (100%) mujeres lograron una meta < 140/90 mmHg con AZL/CLD 40/12.5 mg y 50/57 (89%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 40/12.5 mg; en las 7 que no lograron esta meta no se con-

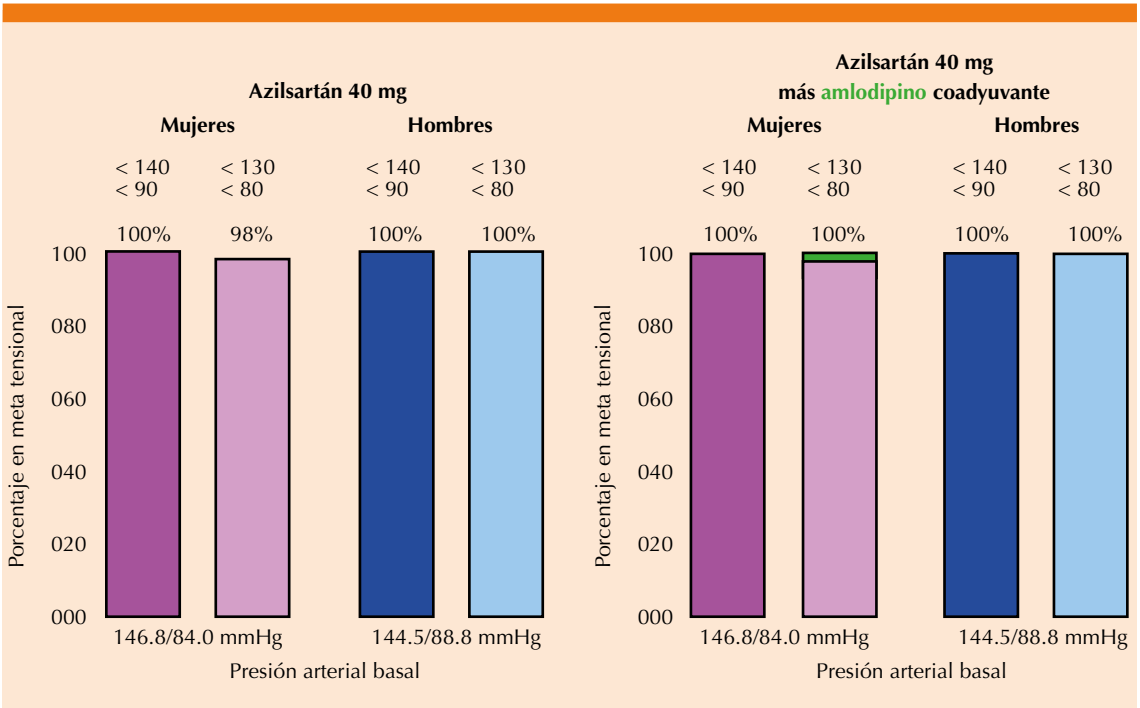


Figura 4. Reducción de la presión arterial con azilsartán 40 mg.
Se observa que en individuos con presión arterial < 150/90 mmHg, AZL 40 mg en monoterapia fue muy eficaz para lograr la meta < 140/90 y < 130/80 mmHg. Este grupo de individuos hiperrespondedores refleja un respuesta terapéutica medida en reducción de mmHg de presión arterial sistólica superior a la reportada en población blanca y similar a la reportada en población japonesa con reducción de la presión arterial sistólica > 20 mmHg con reducción proporcional de la presión arterial diastólica.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

sideró el escalamiento terapéutico. Eficacia en hombres: 26/27 hombres (96.2%) lograron una meta < 140/90 y 24/27 (88.8%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 40/12.5 mg; en 1/27 (3.7%) se agregó amlodipino 2.5 mg con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg, en los 2 que no lograron esta meta no se consideró el escalamiento terapéutico. **Figura 5**

Grupo AZL 80 mg

Incluyó solo 7 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 3/4; edad promedio mujeres/hombres 77.0/54.7 años; presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 172.6/88.3 y hombres 139.0/84.5 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento, mujeres 116.6/64.6 y hombres 118.7/73.0 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD, mujeres -56.0/-23.6 y hombres -20.2/-11.5 mmHg. Eficacia en mujeres: 1/3 (33.3%) mujeres logró una meta < 140/90 mmHg con AZL 80 mg, 1/3 y 1/3 requirieron amlodipino 5 y 10 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 140/90 mmHg y con dichos esquemas las 3/3 lograron una meta < 130/80 mmHg. Eficacia en hombres: 3/4 hombres (75%) lograron una meta < 140/90 y en 1/4 (25%) se agregó amlodipino 5 mg con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg; 3/4 hombres (75%) lograron una

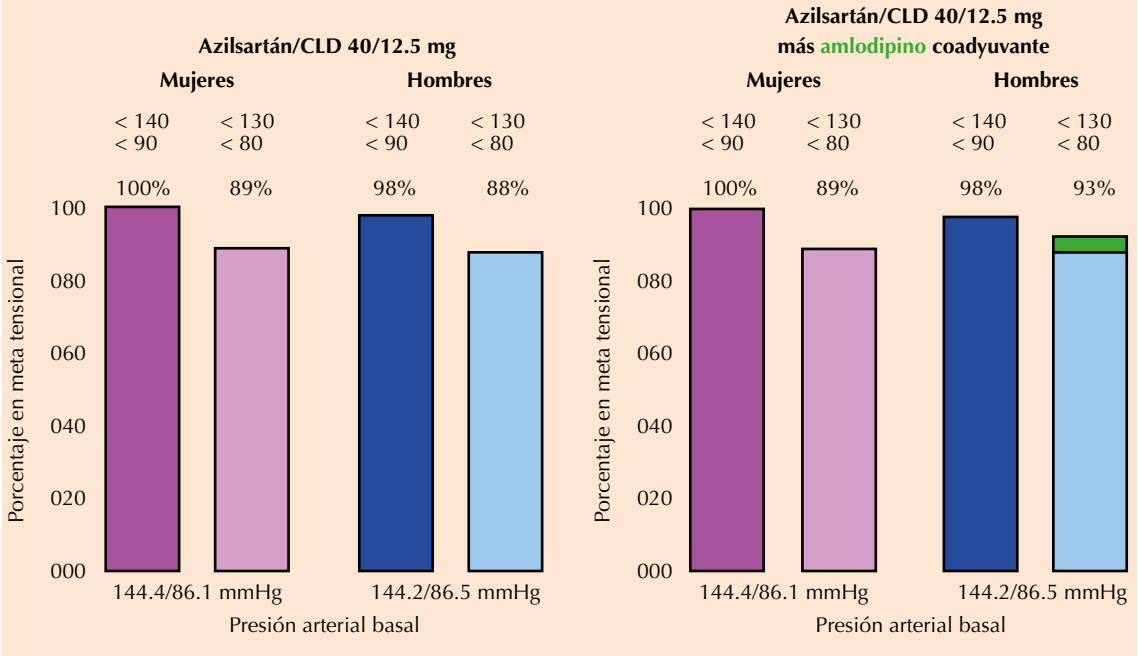


Figura 5. Reducción de la presión arterial con AZL/CLD 40/12.5 mg.
Se observa que en individuos con presión arterial < 150/90 mmHg, AZL/CLD 40/12.5 mg fue igualmente muy eficaz para lograr la meta < 140/90 y < 130/80 mmHg. Este grupo de individuos normorrespondedores refleja la respuesta terapéutica esperada medida en reducción de mmHg de presión arterial sistólica reportada en población blanca con reducción de la presión arterial sistólica entre 30 y 35 mmHg con reducción proporcional de la presión arterial diastólica. Lo anterior explica el alto porcentaje de éxito terapéutico en individuos cuya brecha terapéutica basal es < 20/10 mmHg.

meta < 130/80 mg con AZL 80 mg y como ya se comentó en 1/4 (25%) se agregó amlodipino 5 mg con lo que se logró la meta < 130/80 mmHg (no graficado por el bajo número de casos).

Grupo AZL/CLD 80/12.5 mg

Incluyó 120 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 83/37; edad promedio mujeres/hombres 65.3/60.4 años; presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 161.4/88.9 y hombres 157.5/92.2 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento (incluye tratamiento coadyuvante con amlodipino), mujeres 122.9/73.5 y hombres 121.5/74.2 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD (incluye tratamiento coadyuvante con amlodipino), mujeres -38.4/-15.6 y hombres -36.0/-18.0 mmHg. Eficacia en mujeres: 53/83 (63.8) mujeres lograron una meta < 140/90 mmHg con AZL/CLD 80/12.5 mg y en 3/83 (3.6%), 23/83 (27.7%) y 4 casos/83 (4.8%) se agregó amlodipino 2.5, 5 y 10 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 140/90 mmHg y 44/83 (53%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 80/12.5 mg y en 3/83 (3.6%), 17/83 (20.4%) y 2 casos/83 (2.4%) se agregó amlodipino 2.5, 5 y 10 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 130/80 mmHg. Eficacia en hombres: 29/37 hombres (78.3%) lograron una meta < 140/90 y en 2/37 (5.4%), 6/37 (16.2%) se agregó amlodipino 2.5 y 5 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 140/90 mmHg; 23/37 (62.1%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 80/12.5 mg; en 1/37 (2.7%) y 5 casos/37 (13.5%) se agregó 2.5 y 5 mg, respectivamente, con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg. **Figura 6**

Análisis y recomendaciones derivadas

Nuestra experiencia con prácticamente 300 individuos con hipertensión arterial tratados *de novo* o con *switch* con/a AZL o AZL/CLD son congruentes con la eficacia reportada en los estudios de fase III. Con la aceptación *a priori* de que nuestro análisis tiene las limitaciones implícitas de una revisión retrospectiva de la base de datos de un médico especialista con un análisis solamente descriptivo enfocado a la eficacia, por otra parte, sus resultados nos proporcionan la oportunidad de hacer observaciones de vida real no factibles en los estudios clínicos. Las conclusiones prácticas de nuestra revisión son las siguientes:

a) En individuos con hipertensión arterial con cifras < 150/90 mmHg (especialmente *naive* a tratamiento farmacológico), la administración de AZL en monoterapia 40 mg proporciona en una subpoblación que hemos denominado hiperrespondedores un porcentaje de éxito terapéutico prácticamente del 100% para lograr las metas < 140/90 y < 130/80 mmHg.

b) En individuos con hipertensión arterial con cifras < 150/90 mmHg (*naives* o con falla a otros tratamientos), la administración de AZL/CLD 40/12.5 mg proporciona un porcentaje de éxito prácticamente del 100% para lograr la meta < 140/90 mmHg y del 90% para lograr la meta < 130/80 mmHg, la cual, en caso indicado, puede optimizarse con la administración coadyuvante de amlodipino.

c) La administración de AZL en monoterapia 80 mg tiene poco uso y no podemos extraer conclusiones clínicamente importantes con él.

d) En individuos con hipertensión arterial con cifras > 150/90 mmHg (generalmente con falla a otros tratamientos), la administración de AZL/CLD 80/12.5 mg proporciona en mujeres un porcentaje de éxito superior al 60% para lograr la

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

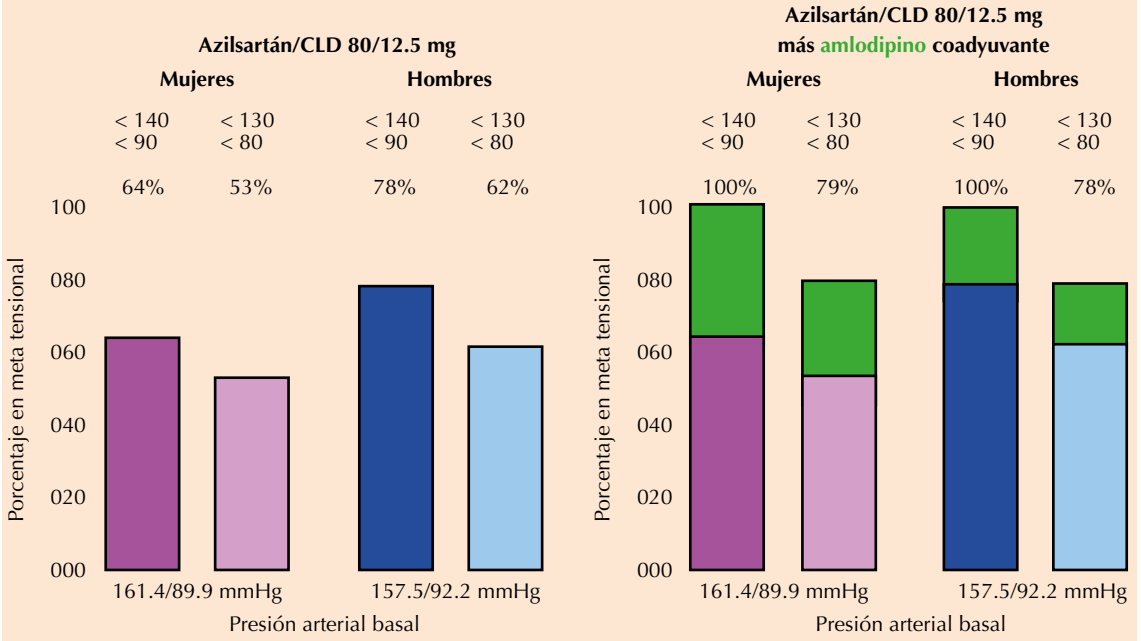


Figura 6. Grupo AZL/CLD 80/12.5 mg.
Se observa que en individuos con presión arterial > 160/90 mmHg, AZL/CLD 80/12.5 mg fue eficaz para lograr la meta < 140/90 y < 130/80 mmHg. Este grupo de individuos normorrespondedores igualmente refleja la respuesta terapéutica esperada medida en reducción de mmHg de presión arterial sistólica reportada en población blanca con reducción de la presión arterial sistólica entre 35 y 39 mmHg con reducción proporcional de la presión arterial diastólica. A diferencia del grupo AZL/CLD 40/12.5 mg, en este grupo con mayor elevación de la presión arterial y, por ende, mayor brecha terapéutica (> 30/10 mmHg) el éxito terapéutico es concordante con lo reportado en población blanca (60-75%), lo que hace necesario complementar el tratamiento con amlodipino entre un 25 y 40% de los casos, alcanzando así la meta < 140/90 mmHg en prácticamente el 100% y < 130/80 mmHg en el 80% de los casos.

meta < 140/90 mmHg y superior al 50% para lograr la meta < 130/80 mmHg; en hombres los porcentajes de éxito son mayores, superior al 75% para lograr la meta < 140/90 mmHg y superior al 60% para lograr la meta < 130/80 mmHg. En ambos casos la administración coadyuvante de amlodipino (2.5, 5 o 10 mg) permite lograr las metas < 140/90 mmHg en el 100% y < 130/80 mmHg en prácticamente el 80% de los casos.

Con fundamento en estos resultados nuestra recomendación clínica es la siguiente:

1. En individuos con presión arterial < 150/90 mmHg *naives* a tratamiento, especialmente con riesgo cardiovascular bajo o intermedio que incluye la ausencia de daño a órganos blanco, se sugiere como una variante parcial a las Guías vigentes, iniciar AZL en monoterapia 40 u 80 mg y evaluar la respuesta terapéutica en 4 a 8 semanas.

2. En individuos con presión arterial < 150/90 mmHg con falla a otros tratamientos cambiar a AZL/CLD 40/12.5 mg y, en caso necesario, escalar a 80/12.5 mg en 4 a 8 semanas y revalorar la respuesta terapéutica en un lapso similar.

3. En individuos con presión arterial > 150/90 mmHg *naives* o con falla a tratamiento iniciar AZL/CLD 80/12.5 mg y, en caso necesario, agregar amlodipino en 4 a 8 semanas como coadyuvante en dosis ajustada de acuerdo con la meta deseada y la brecha de presión arterial (2.5, 5 o 10 mg).

Con este esquema se asegura en un porcentaje superior al 90% y en un tiempo entre 4 y 12 semanas la meta < 140/90 mmHg y en un porcentaje superior al 75% la meta < 130/80 mmHg.

En nuestra revisión no se realizó un análisis de incidencia de eventos adversos. Sin embargo, durante la revisión de los expedientes se hizo evidente que debido a nuestra práctica de seleccionar la dosis inicial de acuerdo con las características clínicas comentadas y escalar el tratamiento de acuerdo con la respuesta terapéutica se logra un balance clínico satisfactorio entre eficacia y seguridad con incidencia muy baja de eventos adversos. **Figura 7**

REFERENCIAS

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. J Am Coll Cardiol 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
2. Guía ESC-ESH 2018. DOI: 10.1016/j.recesp.2018.12.005.
3. Ojima M, Igata H, Tanaka M, Sakamoto H, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, Azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther 2011; 336: 801-808. doi: 10.1124/jpet.110.176636.
4. Kusumoto K, Igata H, Ojima M, et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. Eur J Pharmacol 2011; 669: 84-93. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.014.
5. Iwai M, Imura Y, Chen R, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. Am J Hypertens 2007; 20: 579-586. doi: 10.1016 / j.amjhyper.2006.12.010.
6. Zhao M, Li Y, Wang J, Ebihara K, et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletzky rats. Diabetes Obes Metab 2011; 13: published online 12 July 2011. Doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01471.x
7. Kajiya T, Ho C, Wang J, Vilardi R, Kurtz TW. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. J Hypertens 2011; 29: 2476-2483. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834c46fd.
8. Naruse M, Koike Y, Kamei N, Sakamoto R, Yambe Y, Arimitsu M. Effects of azilsartan compared with telmisartan on insulin resistance in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized clinical trial. PLoS One 2019; 14 (4): e0214727. doi: 10.1371/journal.pone.0214727.

Figura 7. Control de la hipertensión arterial en tres pasos.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4381

9. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker Azilsartan medoxomil *versus* olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011; 57: 413-420. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
10. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, et al. Comparison of a novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil *vs* valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 467-472. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
11. Bakris GL, Sica D, Weber M, White W, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 81-88. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
12. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. Hypertens Res 2012; 35: 552-558. doi: 10.1038/hr.2012.8.
13. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. J Hypertens 2003; 21: 1055-1076. doi: 10.1097/00004872-200306000-00002.
14. Carter BL, Ernst M, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlortalidone: Evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E.
15. Khosla N, Chua DY, Elliot WJ, Bakris GL. Are chlortalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? J Clin Hypertens 2005; 7: 354-356. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.04451.x.
16. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 46: 352-358. doi: 10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
17. Sica DA. Chlortalidone: Has it always been the best thiazide-type diuretic? Hypertension 2006; 47: 321-322. doi: 10.1161/01.HYP.0000203147.75714.ba.
18. Flack JM, Sica DA, Nesbitt S. Chlortalidone versus hydrochlorothiazide as the preferred diuretic: Is there a verdict yet? Hypertension 2011; 57: 665-666. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164566.
19. Kaplan N. Chlortalidone *versus* hydrochlorothiazide: A tale of tortoises and a hare. Hypertension 2011; 58: 994-995. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183525.
20. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes A. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlortalidone, and Bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium and urate. Hypertension 2012; 59: 1104-1109. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
21. Weir MR, Agarwal R. Thiazide and thiazide-like diuretics: Perspectives on individualization of drug and dose based on therapeutic index. Hypertension 2012; 59: 1089-1090. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.192153.
22. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, Collins G, et al. Long-term effects of chlortalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Hypertension 2011; 58: 1001-1007. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
23. MRFIT Research Group. Mortality after 10 ½ years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 1990; 82: 1616-1628. doi: 10.1161/01.cir.82.5.1616.
24. Dorsh MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57: 689-694. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505.
25. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analysis. Hypertension 2012; 59: 1110-1117. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106.
26. Jennings GLR. Recent clinical trials of hypertension management. Hypertension 2013; 62: 3-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00863.
27. Engberick RHGO, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. Hypertension 2015; 65: 1033-1040. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
28. Sica D, Bakris GL, White WB, Weber M, et al. Blood pressure lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlortalidone: A factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284-292. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00616.x.
29. Bakris GL, Sica D, White WB, Cushman WC, et al. Antihypertensive efficacy with hydrochlorothiazide vs chlortalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1129.e1-1229.e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
30. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, et al. Azilsartan medoxomil plus chlortalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension 2012; 60: 310-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
31. Takagi H, Misuno Y, Niwa M, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. Hypertens Res 2014; 37: 432-437. doi: 10.1038/hr.2013.142.
32. Bakris GL, Zhao L, Kupfer S, Hisada M, et al. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorotiazide in chronic kidney disease. J Clin Hypertens 2018: 1-9. doi: 10.1111/jch.13230.

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 800-812.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

Pioglitazona, una alternativa efectiva aún vigente para el control de la diabetes tipo 2

Pioglitazone, an effective alternative still valid for the control of type 2 diabetes.

Manuel González-Ortiz,[1] María Guadalupe Castro-Martínez,[2] Carolina Solís-Herrera,[3] Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,[4] Eduardo Márquez-Rodríguez,[5] Ángel Alfonso Garduño-Pérez,[6] Alfredo Israel Servin-Caamaño,[4] Manuel Duarte-Vega,[7] Esperanza Martínez-Abundis,[1] Enrique Cuitláhuac Morales-Villegas,[8] Rafael Margarito Violante-Ortiz[9]

[1] Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
[2] Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle, Ciudad de México, México.
[3] División de Diabetes, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA.
[4] Departamento de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México,
[5] Dirección Médica, Instituto Jaliscience de Metabolismo, Guadalajara, Jalisco, México.
[6] Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.
[7] División de Medicina Interna, Hospital Civil Juan I Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
[8] Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes, Aguascalientes, México.
[9] Dirección Médica, Centro de Estudios de Investigación Metabólicos y Cardiovasculares, Tampico, Tamaulipas, México.

Resumen

El presente documento consiste en una revisión compactada de la pioglitazona, una tiazolidinediona que a lo largo de los años ha mostrado múltiples efectos benéficos en el tratamiento de la diabetes tipo 2 que van más allá del control glucémico y cuya descripción pretende otorgarle a esta glitazona el justo valor que tiene en el momento actual dentro del arsenal terapéutico y de las recomendaciones internacionales para el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Pioglitazona; tiazolidinediona; glitazona; diabetes tipo 2.

Abstract

This manuscript consists of a compacted review of pioglitazone, a thiazolidinedione which over the years has showed multiple beneficial effects in the treatment of type 2 diabetes that go beyond glycemic control and whose description intends to give to this glitazone the fair value that it has at the present time within the therapeutic arsenal and international recommendations for the management of patients with this disease.

KEYWORDS: Pioglitazone; Thiazolidinedione; Glitazone; Type 2 diabetes.

Recibido: 30 de julio 2020
Aceptado: 8 de septiembre 2020

Correspondencia
Manuel González Ortiz
uiec@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: González-Ortiz M, Castro-Martínez MG, Solís-Herrera C, Alexanderson-Rosas EG, Márquez-Rodríguez E, Garduño-Pérez AA, Servin-Caamaño AI, Duarte-Vega M, Martínez-Abundis E, Morales-Villegas EC, Violante-Ortiz RM. Pioglitazona, una alternativa efectiva aún vigente para el control de la diabetes tipo 2. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 800-812.

ANTECEDENTES

La resistencia a la insulina precede y predice la aparición de diabetes mellitus tipo 2, por lo que medicamentos antidiabéticos que permitan sensibilizar a la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo, el hígado y el tejido adiposo, con el propósito de controlar no solo la hiperglucemia, sino también la dislipidemia, las anormalidades de la coagulación, la fibrinólisis y la hipertensión arterial, reunirían las características idóneas para llegar a ser el fundamento del tratamiento integral de esta enfermedad, tal es el caso de las tiazolidinedionas o glitazonas.[1] En este artículo nos enfocaremos principalmente a una de ellas, la pioglitazona.

GENERALIDADES

Las tiazolidinedionas se reconocen por ser el primer grupo farmacológico en demostrar su efecto sensibilizador a la insulina en diversos tejidos, que actúan como ligando selectivo para los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ. La primera tiazolidinediona que se describió fue la ciglitazona en 1982, que no llegó a comercializarse por su eficacia insuficiente y su bajo perfil de seguridad. Posteriormente, en 1996, la troglitazona fue aprobada por la FDA y apareció en el mercado como agente terapéutico sensibilizador a la insulina indicado para el tratamiento de diabetes mellitus 2; sin embargo, tuvo que retirarse en marzo de 2000 por producir hepatotoxicidad en los pacientes. En 1999 se aprobaron para su administración la rosiglitazona y la pioglitazona.[1] En 2007 se publicó un metanálisis en el que se observó que los pacientes tratados con rosiglitazona tenían un aumento significativo del riesgo de infarto agudo de miocardio,[2] por lo que la FDA restringió su administración en Estados Unidos y se retiró de Europa y otros países en 2011. Una rectificación posterior de las agencias regulatorias levantó la restricción para la administración de rosiglitazona al concluir que no determinaba mayor riesgo cardiovascular. La pioglitazona no recibió tal sanción debido a sus características farmacológicas y beneficio clínico comprobado, que abarca no solo el control glucémico, sino incremento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la adiponectina, con disminución de triglicéridos, de grasa visceral, de marcadores de inflamación y de la presión arterial, además de su comprobada seguridad cardiovascular. La pioglitazona es, generalmente, bien tolerada y segura, sus eventos adversos más frecuentes son el incremento del peso corporal debido a retención hídrica y redistribución de la grasa corporal; su administración se contraindica en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional III y IV, además, el incremento en el riesgo de fracturas en las mujeres posmenopáusicas debe tomarse en cuenta, al igual que su limitante en los sujetos con elevación de transaminasas por arriba de tres veces el valor normal, así como en los que tengan factores de riesgo de cáncer vesical. La hipoglucemia no está presente en el tratamiento con pioglitazona como monoterapia; sin embargo, cuando se combina con un secretagogo o con insulina se recomienda ajustar la dosis de estos últimos.[3]

MECANISMO DE ACCIÓN

La pioglitazona es un ligando sintético para los PPAR que promueve la transcripción de genes que influyen en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La pioglitazona mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2 gracias a su efecto sensibilizador a la insulina, mediado por su acción en PPAR γ 1 y 2, además de que influye en el metabolismo de los lípidos a través de la acción en los PPAR α. Estas interacciones promueven aumento en los transportadores de glucosa 1 y 4, disminución de los ácidos grasos libres, mejoría en la señalización de insulina, reducción en las concentraciones

del factor de necrosis tumoral α y remodelación del tejido adiposo. Estos cambios mencionados afectan positivamente la absorción y la utilización de la glucosa en los órganos periféricos y disminuyen la gluconeogénesis en el hígado. La pioglitazona ha demostrado reducir la resistencia hepática a la insulina, al mejorar la capacidad de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa.[4]

Miyazaki y su grupo[4] demostraron mejoría en la función de las células β con aumento significativo del índice insulinogénico (Δ área bajo la curva [ABC] insulina/Δ ABC, glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa) después de 26 semanas de tratamiento con pioglitazona a dosis de 30 o 45 mg al día (0.13 ± 0.03 a 0.27 ± 0.05; $p < 0.05$). La función de las células β podría estar directamente relacionada con la activación de PPAR γ en las células pancreáticas o indirectamente influenciada por la disminución de la lipotoxicidad y reducción del estrés de las células β al reducir la resistencia a la insulina.[5] Lo anterior podría sustentarse, al menos en parte, con los resultados observados en pacientes con prediabetes en los que la administración de 30 mg al día de pioglitazona durante 4 semanas disminuyó la secreción de insulina basal, tardía y total con mejoría en la sensibilidad a la insulina; evaluaciones medidas por medio de la pinza hiperglucémica-hiperinsulinémica.[6]

La pioglitazona también ha demostrado consistentemente reducir las concentraciones de triglicéridos en un 12-30% y elevar el colesterol HDL en un 15-20%.[7] Esta propiedad en el impacto del metabolismo de los lípidos es única de la pioglitazona y es mediada por su acción en los PPAR α.

De forma paradójica, a medida que las evaluaciones metabólicas mejoran, los pacientes pudieran observar aumento de peso y de la masa del tejido adiposo subcutáneo. Esto se debe, en parte, al efecto de las tiazolidinedionas en la redistribución de la grasa del compartimento visceral al subcutáneo. La pioglitazona también ha demostrado mejorar la diferenciación de los adipocitos y regular la expresión de más de 100 genes diana en el tejido adiposo, lo que influye en la producción de múltiples adipocinas que incluyen adiponectina, que es, entre otros efectos, antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina.[8]

La pioglitazona, por ejercer sus beneficios en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos a través de la reducción de la resistencia a la insulina, mejoría de la función de la célula β y aclaramiento de los triglicéridos con disminución de la producción hepática de glucosa, continúa como excelente herramienta terapéutica para los pacientes con diabetes mellitus 2.

MONOTERAPIA

Debido a que la resistencia a la insulina favorece la aparición de diabetes mellitus 2 a medida que la secreción de insulina se vuelve inadecuada, se ha recomendado que desde las etapas de prediabetes los pacientes sean tratados con monoterapias farmacológicas, en las que se incluyen las tiazolidinedionas, en especial la pioglitazona como alternativa que ha logrado impedir la aparición de la enfermedad hasta en el 75% de los pacientes. Por tanto, la pioglitazona, gracias a su capacidad de mejorar la sensibilidad a la insulina, el control glucémico, reducir la hipertensión arterial, la dislipidemia y la microalbuminuria debería considerarse en el tratamiento de sujetos con prediabetes y diabetes mellitus 2.[9,10]

En pacientes con diabetes mellitus 2 establecida, la pioglitazona como monoterapia a dosis de 15, 30 o 45 mg al día, de acuerdo con la evaluación de cada caso en particular, puede mejorar el control glucémico a largo plazo, con bajo riesgo de hipoglucemia, además de disminuir los factores

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

de riesgo cardiovascular y reducir el hígado graso no alcohólico.[11]

La pioglitazona se ha evaluado para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en múltiples ensayos multicéntricos, con distribución al azar, doble ciego, controlados con placebo en los que se administró el medicamento por vía oral una vez al día como monoterapia.

Se han documentado en los estudios, importantes reducciones de hemoglobina glucosilada A1c (A1C), como el llevado a cabo por Aronoff y su grupo,[12] que se trató de un ensayo controlado con placebo en 408 pacientes con diabetes mellitus 2 a dosis variables de pioglitazona de 15, 30 y 45 mg al día por un periodo de 26 semanas en el que se logró reducción de A1C de entre 1.0 y 1.6% y disminución de la glucemia de ayuno de entre 39 y 65 mg/dL.

En otro estudio 399 pacientes con diabetes mellitus 2, de los que 274 ya habían recibido medicamentos antidiabéticos, pero que les fueron suspendidos 8 semanas previas al inicio de la investigación, se distribuyeron al azar para recibir pioglitazona 7.5, 15, 30 o 45 mg al día o placebo durante 26 semanas. Las concentraciones promedio de A1C disminuyeron significativamente en el 1.5% en los pacientes que habían sido tratados previamente con antidiabéticos y recibieron 45 mg al día de pioglitazona y en hasta el 2.5% en los que no habían recibido tratamiento.[13]

La pioglitazona se ha comparado en monoterapia con medicamentos antidiabéticos orales de administración común en el tratamiento de la diabetes mellitus 2; se han encontrado efectos similares en la reducción de la A1C (1.3-1.6%) en comparación con metformina o con sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida y glimepirida).[3]

Los efectos adversos descritos en los apartados anteriores pueden mitigarse mediante la administración de una dosis moderada (30 mg) de pioglitazona o, en el caso específico de la retención de líquidos, con la administración de diurético en un periodo corto.[9,10]

Por lo anterior, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomienda a la pioglitazona en monoterapia como opción terapéutica en pacientes con A1C < 7.5% con la única sugerencia de hacerlo con precaución y lo único que tendría que evitarse es su prescripción en el caso de las contraindicaciones formales.[9]

COMBINACIÓN DUAL CON METFORMINA

El abordaje terapéutico de la diabetes mellitus 2 ha evolucionado por múltiples paradigmas; desde el modelo que apostaba a la capacidad hipoglucemiante hasta el que establece una intervención basada en la categorización de riesgos según desenlaces de complicación. En todo ese espectro hay un común denominador, la necesidad de combinar intervenciones ante la contundencia de la ineficacia de la monoterapia en la gran mayoría de los casos. El beneficio de la sinergia farmacológica se ha expuesto ampliamente en la bibliografía y forma parte de todo protocolo de intervención, independientemente de su línea argumental (escalonada, basada en reducción de A1C o mitigación de complicaciones).[14]

Una de las premisas básicas de la sinergia terapéutica es que las combinaciones deben ser complementarias al incidir en dianas fisiopatológicas distintas. En esta línea de pensamiento, en primera instancia la suma de pioglitazona más metformina, dos sensibilizadores a la insulina, no sería una alternativa plausible; sin embargo, a la luz de los años y la evidencia, lo anterior, lejos de ser una limitación, resulta ser una fortaleza.

La metformina actúa como antidiabético principalmente al disminuir la glucosa hepática,

con la consiguiente mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina, sin incrementar la secreción de la misma y, por otra parte, hoy se sabe que también disminuye la absorción de glucosa intestinal, lo que provoca mejoría en la absorción y disposición de la misma en músculos y tejidos periféricos;[15] asimismo, se postulan efectos en la homeostasia de la glucosa generados por su intervención en el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y su acción inhibitoria en el glucagón. De igual forma, la metformina se vincula con el metabolismo de lípidos hepáticos, a través de la inhibición de la fosforilación de la acetil coenzima A carboxilasa por la proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK). Aún con los múltiples elementos recién citados dentro del mecanismo de acción de la metformina, la explicación más sólida se encuentra en la activación de la AMPK que inhibe la producción de glucosa en los hepatocitos.[16]

Con los efectos farmacológicos y clínicos derivados del mecanismo de acción de la pioglitazona, descritos anteriormente, queda claro que la combinación de pioglitazona y metformina incide para establecer un beneficio complementario y no competitivo en el control del paciente con diabetes mellitus 2.

Desde la publicación de Einhorn y su grupo,[17] se evidencia la capacidad potenciada de reducción de A1C y de glucosa de ayuno (-0.83% y -37.3 mg/dL, respectivamente) al comparar la monoterapia de metformina con la combinación con pioglitazona, en un periodo de 16 semanas de tratamiento. Más aún, en el periodo de extensión abierto a las 72 semanas, el cambio de la A1C fue de -1.36% y de -63.0 mg/dL para la glucosa de ayuno a favor de la combinación de pioglitazona con metformina.

Una pregunta de interés típico es si existe diferencia entre las dosis fijas combinadas y la toma de sus componentes de forma separada, para lo cual Pérez y colaboradores,[18] en un ensayo doble ciego, con distribución al azar, controlado en grupos paralelos con el propósito de evaluar la eficacia glucémica, la sensibilidad a la insulina y la seguridad en un periodo de 24 semanas de la combinación fija de pioglitazona con meformina, mostró que ésta lograba una reducción de la A1C de -1.83 en comparación con -0.96% para la monoterapia con pioglitazona y de 0.99% para la de metformina ($p < 0.0001$). En glucosa de ayuno la reducción lograda con la combinación fija de pioglitazona con metformina fue de 39.9 mg/dL, que resultó en diferencia estadísticamente significativa en comparación con las monoterapias ($p < 0.001$), lo mismo ocurrió con la sensibilidad a la insulina medida por HOMA, sin mostrar aparentemente un incremento en los eventos adversos de hipoglucemia, fracturas, edema o insuficiencia cardiaca con la combinación.

Es de señalar que la combinación de pioglitazona con metformina logra efectos benéficos en la medición de biomarcadores inflamatorios, plaquetas y andrógenos.[19]

La eficacia de la combinación de pioglitazona con metformina en la reducción de la A1C, sin inducir hipoglucemia y con mejoría en el perfil lipídico, la posiciona como uno de los perfiles más atractivos en la dinámica terapéutica de la diabetes mellitus 2, independientemente del modelo, ya sea para disminuir únicamente la A1C o para controlar también el perfil de riesgo cardiovascular del paciente en terapia inicial o escalonada y con una visión fisiopatológica, por lo que la sinergia que muestra esta combinación permite seguir recomendándola en la prescripción habitual.

COMBINACIÓN DUAL CON UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (IDPP-4)

La terapia dual es una estrategia ampliamente recomendada y conveniente para alcanzar un

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

objetivo glucémico mayor, permite, además, incidir en un mayor número de mecanismos fisiopatológicos implicados en la diabetes mellitus 2. La pioglitazona, al estimular el receptor PPAR γ aumenta la respuesta metabólica de la insulina en el hígado, músculo y tejido adiposo, con un efecto en el control glucémico, por lo que la adición de un iDDP-4, cuya acción principal es mejorar la respuesta posprandial a la insulina e inhibir la producción de glucagón, resulta en disminución de las concentraciones de glucosa en ayuno y posprandial; por lo que la combinación de pioglitazona con un iDPP-4 plantea una sinergia que repercute por diferentes vías para lograr el control de la diabetes mellitus 2.[20]

La combinación de pioglitazona con un iDDP-4 se ha evaluado en múltiples estudios. Rosenstock y su grupo[21] llevaron a cabo un ensayo clínico con distribución al azar, doble-ciego, paralelo, comparado con placebo a 26 semanas en pacientes que no habían recibido tratamiento, en el que se evaluaron 655 pacientes que recibieron: alogliptina 25 mg al día (n = 164), pioglitazona 30 mg al día (n = 163), alogliptina 12.5 mg más pioglitazona 30 mg al día (n = 163) y alogliptina 25 mg al día más pioglitazona 30 mg al día (n = 164); se reportaron reducciones de A1C de -0.96, -1.15, -1.56 y -1.71%, respectivamente, con mayor porcentaje de pacientes con A1C < 7%; 53.4 y 62.8% en los grupos que recibieron la terapia combinada cuando se compararon con la monoterapia (24.4% alogliptina y 33.7% pioglitazona 30 mg).

Un estudio realizado en Japón por Kaku y colaboradores,[22] en el que a pacientes con terapia de base con pioglitazona se les adicionaron 12.5 o 25 mg de alogliptina o placebo, con un intervalo de A1C promedio de 7.8 a 7.9%, reportaron un cambio en la A1C del 0.91, 0.97 y 0.19%, respectivamente ($p < 0.0001$ *vs* placebo); el porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C < 7% fue del 49.5, 49.6 y 20.0%, respectivamente ($p < 0.05$ *vs* placebo).

El estudio efectuado por Alba y su grupo,[23] en el que se evaluó la combinación de pioglitazona con sitagliptina, los resultados fueron consistentes con los previamente mencionados en relación con la disminución de la A1C, además de modificar positivamente otras mediciones, como la sensibilidad a la glucosa de la célula β pancreática y el índice de sensibilidad a la insulina.

En relación con los eventos adversos de la combinación de pioglitazona con un i-DPP-4, solo es de hacer mención que el edema, habitualmente asociado con la administración de pioglitazona, no se exacerba con la adición de los iDPP-4, por lo que esta combinación no aumenta la frecuencia de insuficiencia cardiaca asociada con las monoterapias.[20]

La adición de un iDPP-4 en pacientes que reciben pioglitazona o el inicio de una terapia dual combinada de pioglitazona con un iDPP-4 mejoran el control glucémico y pueden administrarse de manera segura con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, además de tener un efecto múltiple en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

COMBINACIÓN DUAL CON SULFONILUREAS

En la actualidad la amplia disponibilidad de familias terapéuticas que ofrecen diversos mecanismos de acción otorgan la posibilidad real de terapias duales. Éste es el caso de la combinación de pioglitazona que, por su mecanismo de acción, mejora la sensibilidad a la insulina con las sulfonilureas, un grupo terapéutico que tiene muchos años de experiencia terapéutica, que ofrecen el aumento en la secreción de insulina a nivel pancreático al estimular su primera y segunda fase. Es decir, la combinación de pioglitazona con sulfonilureas tiene efecto terapéutico en dos de los aspectos fisiopatológicos fundamentales de la diabetes mellitus 2, la resistencia

a la insulina y la disfunción en la secreción de insulina. Por lo anterior, esta combinación ha mostrado efectos sinérgicos benéficos para el tratamiento de la enfermedad.[24]

Entre los estudios clínicos de los que se dispone está el de Derosa y su grupo,[25] que demostró que con la combinación de pioglitazona con sulfonilureas se obtenía mejoría significativa en la A1C a 12 meses de tratamiento ($p \leq 0.01$). Esta combinación ha demostrado favorecer el control de la glucosa a lo largo del tiempo; sin embargo, también se ha obtenido información adicional, como los múltiples beneficios en el perfil de lípidos, entre los que destaca el aumento en el colesterol HDL, disminución del colesterol total, disminución de triglicéridos y de los ácidos grasos libres, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína a. Estos beneficios con la administración temprana de la combinación se han visto reflejados en efectos protectores antiinflamatorios que podrían ser los responsables de la mejoría en la función endotelial y en los efectos antiaterogénicos. En la práctica clínica la combinación de metformina con sulfonilureas es más prescrita que la de pioglitazona con sulfonilureas; sin embargo, se ha demostrado que la combinación de pioglitazona con glimepirida después de 12 meses logra reducir la A1C en el 1.3% y en el 19.3% la glucosa de ayuno.[25]

El estudio denominado TOSCA-IT realizó el seguimiento de pacientes que habían fallado a monoterapia con metformina y se distribuyeron al azar a alguno de dos grupos, pioglitazona o sulfonilureas. Tuvieron seguimiento durante 57 meses y sus resultados mostraron que la A1C disminuyó significativamente en el grupo de pioglitazona, en comparación con el de las sulfonilureas (7.24 *vs*. 7.30%, respectivamente; $p = 0.01$); el 39% de los pacientes en ambos grupos tuvieron buen control ($A1C \leq 7\%$), pero con menor cantidad de episodios de hipoglucemia en el grupo de pioglitazona[3] y similar cantidad de eventos cardiovasculares en ambos, que ocurrieron en el 7%.[26]

Por lo anterior, la combinación de pioglitazona con sulfonilurea puede prescribirse como alternativa en el control de la diabetes mellitus 2, ya sea en falla a monoterapia como en adición a otras familias terapéuticas; es una combinación segura y eficaz.

COMBINACIÓN DUAL CON OTROS AGENTES ANTIDIABÉTICOS

Combinación con insulina

La pioglitazona, por sus atractivos para el control metabólico, así como por otros beneficios, se ha evaluado en conjunto con insulina, uno de los estudios clínicos representativos en este aspecto fue el realizado en 566 pacientes con diabetes mellitus 2, que recibieron una dosis estable de insulina basal 30 días previos y habían mantenido la $A1C > 8\%$ o peptido $C > 30$ µg/L; se distribuyeron al azar a recibir pioglitazona a dosis de 15 o 30 mg o placebo en un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico, en el que la dosis de insulina se mantuvo sin cambio durante el estudio, con la posibilidad de reducir la dosis en caso de hipoglucemia. Al final de la investigación se demostró una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) de A1C del 1% y de la glucosa plásmatica de ayuno de 34.5 mg/dL con dosis de 15 mg; en cuanto a la dosis de 30 mg, la A1C se redujo en el 1.3% y la glucosa plásmatica de ayuno 48 mg/dL. Además, se encontró después de la intervención una elevación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en el colesterol HDL de 7.1 y 9.3 mg/dL con las dosis de 15 y 30 mg de pioglitazona, respectivamente. En cuanto a los triglicéridos con la dosis de 30 mg de pioglitazona, se alcanzó una reducción estadísticamente significativa ($p = 0.0218$) del 23.7% cuando se le comparó

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

con el placebo. No se encontraron cambios en colesterol total o de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Debido a las características de ambos medicamentos, el incremento de peso, edema e hipoglucemia fueron más frecuentes en los que recibieron la combinación de pioglitazona más insulina.[27]

Combinación con inhibidor de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

La combinación de pioglitazona con un inhibidor de los transportadores sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) parece llamar la atención porque, además de mejorar el control glucémico, repercute favorablemente en los eventos cardiovasculares que forman parte de las complicaciones de la diabetes mellitus 2. Lo anterior se debe a que el mecanismo de acción de ambos es totalmente independiente y su administración combinada fortalece las áreas de oportunidad donde el efecto de los iSGLT2 no ha sido tan contundente y permite balancear el aspecto de la retención de líquidos y riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca atribuidos a la pioglitazona. Rosenstock y su grupo[28] publicaron un ensayo clínico en pacientes que recibían pioglitazona como monoterapia a los que se les agregó dapagliflozina 5 y 10 mg (n = 281) o placebo (n = 139), que tuvieron seguimiento a lo largo de 48 semanas. Se encontró que el grupo con dapagliflozina redujo la A1C en 0.82 y 0.97% con la dosis de 5 y 10 mg, respectivamente; con respecto al peso, hubo una ganancia de 0.7 y 1.4 kg en comparación con el placebo que mostró un incremento de 3 kg. El edema se observó en el 2.1 y 4.3% en comparación con 6.5% en el grupo placebo. Los grupos con dapagliflozina disminuyeron la presión arterial diastólica y sistólica en alrededor de 2 a 3 mmHg, con incremento leve en infecciones micóticas genitales. Resultados muy similares se han publicado con la administración conjunta de pioglitazona con empagliflozina o canagliflozina.

Combinación con un agonista del receptor GLP1 (arGLP1)

Con el mismo sustento que en el grupo anterior, en este caso el efecto benéfico en el sistema incretina y el control del peso, la combinación con pioglitazona podría otorgar efectos más allá del control de la glucosa, tal caso sería el beneficio cardiovascular, la modulación en la ganancia de peso, un mínimo riesgo de hipoglucemia y la probabilidad de efectos protectores en la células β.[29]

COMBINACIÓN TRIPLE

La pioglitazona puede formar parte de todos los esquemas de combinación triple prescritos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, ya sea que se incorpore como el tercer fármaco o que forme parte de una terapia dual que se convierta en triple.

DeFronzo y colaboradores,[30] en un estudio de 1554 pacientes con diabetes mellitus 2 con inadecuado control glucémico con monoterapia de metformina (≥ 1500 mg/día), encontraron que agregar pioglitazona (15, 30 o 45 mg una vez al día) durante 26 semanas produjo un cambio medio de los mínimos cuadrados de la A1C desde la basal de -0.9 ± 0.05% y el cambio fue de -1.4 ± 0.05% cuando se administró la combinación pioglitazona más alogliptina (esta última a dosis de 12.5 y 25 mg una vez al día), con significación estadística para ambas comparaciones ($p < 0.001$). La pioglitazona más alogliptina redujo significativamente la glucosa de ayuno y mejoró la función de la célula β, estimada por la relación proinsulina:insulina y el modelo homeostático estimado de función de la célula β, sin cambios en la resistencia a la insulina, al compararse con pioglitazona sola.

El efecto benéfico a largo plazo de esta terapia de combinación triple se corroboró al observar

en un estudio de 52 semanas, con 803 pacientes con diabetes mellitus 2 y A1C del 7 al 10%, que adicionar 25 mg de alogliptina a la combinación de metformina (≥ 1500 mg al día) más 30 mg de pioglitazona al día fue significativamente mejor que incrementar la pioglitazona a 45 mg al día, al reducir la A1C (cambio medio de mínimos cuadrados desde la basal -0.70 *vs* -0.29%, respectivamente; $p < 0.001$), la glucosa de ayuno y mejorar la función de célula β. La proporción de pacientes que alcanzaron la meta fue significativamente más alta con la combinación triple ($p < 0.001$), tanto para lograr una A1C ≤ 7.0% (33.2 *vs* 21.3%), como ≤ 6.5% (8.7 *vs* 4.3%).[31]

Otros estudios han mostrado que la terapia triple constituida por pioglitazona, un iDPP4 con o sin metformina, sulfonilureas o glinidas logra significativamente un mejor control glucémico que las terapias duales y con buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Vale la pena destacar la existencia de mayor porcentaje de eventos de hipoglucemia cuando la combinación incluye una sulfonilurea, por el efecto adverso ya conocido de esa clase terapéutica.[32]

Por último, la terapia triple siempre deberá contemplar cubrir de manera complementaria las diferentes alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la diabetes mellitus 2, evitar sumar sus potenciales efectos adversos y los costos del tratamiento.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Dentro del marco de seguridad cardiovascular, la pioglitazona se ha evaluado antes y después de la publicación de la Guía de la FDA.[33]

Estudio PROactive

El objetivo de este estudio fue evaluar si la pioglitazona reducía la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus 2. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento antidiabético con A1C ≥ 6.5% y enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica. Recibieron placebo o pioglitazona de 15 a 45 mg al día con seguimiento de 36 meses. El desenlace primario fue la incidencia del compuesto por alguno de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto miocárdico sintomático o asintomático, evento vascular cerebral, síndrome coronario agudo, revascularización arterial mecánica o quirúrgica coronaria o periférica o amputación supramaleolar. El desenlace secundario fue la incidencia del compuesto por alguno de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto miocárdico sintomático o evento vascular cerebral. El desenlace primario tuvo un cociente de riesgo (*hazard ratio*; HR) de 0.90; IC95% 0.80-1.02 ($p = 0.095$) y el secundario un *hazard ratio* de 0.84; IC95% 0.72-0.98 ($p = 0.027$).[2] Por lo que bajo la perspectiva de la Guía FDA 2008, el estudio PROactive demostró que la pioglitazona *vs* placebo es un fármaco no inferior o seguro en pacientes con diabetes mellitus 2 de riesgo cardiovascular muy alto. La incidencia de hipoglucemia, edema e insuficiencia cardiaca fue numéricamente mayor con pioglitazona, sin incremento en la mortalidad asociada con insuficiencia cardiaca.[34]

Metanálisis cardiovascular de pioglitazona

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la pioglitazona en los ensayos clínicos en diabetes mellitus 2 sobre la incidencia individual de eventos cardiovasculares isquémicos. El metanálisis incluyó 19 estudios. El desenlace primario fue la incidencia del compuesto por alguno de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto miocárdico y evento vascular cerebral. Los desenlaces secundarios fueron la incidencia de insuficiencia cardiaca y el compuesto por muerte e insuficiencia cardiaca. El desenlace primario tuvo un HR de 0.82;

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

IC95% 0.72-0.94 (p = 0.005), el secundario de insuficiencia cardiaca un HR de 1.41; IC95% 1.14-1.76 (p = 0.002) y el secundario alterno de muerte e insuficiencia cardiaca un HR de 1.11; IC95% 0.96-1.29 (p = 0.17).[35] Los resultados de este metanálisis concuerdan con los del estudio PROactive, al mostrar una reducción significativa del desenlace compuesto de muerte, infarto de miocardio y evento vascular cerebral, con incremento significativo de insuficiencia cardiaca y sin aumento de la mortalidad asociada con ella.

Estudio TOSCA-IT

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus 2 tratados con metformina al comparar la adición de pioglitazona o sulfonilureas de acuerdo con los estándares de tratamiento de los investigadores. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus 2 y A1C entre 7 y 9% en tratamiento estable con metformina 2-3 g al día. El desenlace primario fue la primera incidencia del compuesto por muerte de cualquier causa, infarto de miocardio sintomático o asintomático, evento vascular cerebral o revascularización coronaria urgente. El desenlace secundario principal fue la primera incidencia del compuesto por muerte súbita, infarto de miocardio sintomático o asintomático, evento vascular cerebral, amputación supramaleolar o revascularización carotídea, coronaria o periférica. A los 57.3 meses de seguimiento el estudio se interrumpió por futilidad. El desenlace primario mostró un HR de 0.96; IC95% 0.74-1.26 (p = 0.79) y el secundario un HR de 0.88; IC95% 0.65-1.21 (p = 0.44). No se reportó diferencia en la incidencia de insuficiencia cardiaca (HR 1.57; IC95% 0.76-3.24; p = 0.22). Por lo que el estudio TOSCA-IT mostró un resultado neutro para el efecto de pioglitazona en comparación con las sulfonilureas en la reducción de muerte, infarto o evento vascular cerebral en pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con metformina y con riesgo cardiovascular bajo sin enfermedad cardiovascular de base.[26]

PERFIL DEL PACIENTE

Los datos señalados en los apartados anteriores confirman claramente que la pioglitazona permanece como un tratamiento eficaz y útil para los pacientes con diabetes mellitus 2 por su acción sensibilizadora a la insulina a través de la modulación de los PPAR γ, particularmente en los que tienen mayor participación de resistencia a la insulina o muestran un riesgo cardiovascular elevado, caracterizado principalmente por una concentración alta de triglicéridos, valores bajos del colesterol HDL o ambos. El hígado graso en este tipo de pacientes sería un factor que inclinaría aún más la decisión de ser pioglitazona el medicamento de elección en estas circunstancias.[36]

Puede prescribirse como buena alternativa como monoterapia en pacientes que no toleren metformina o en quienes está contraindicada y en combinación con metformina en diabetes mellitus 2 de inicio reciente o en quienes tienen alto riesgo de hipoglucemia. Puede ser útil también como parte de una terapia triple particularmente en un esquema que puede etiquetarse como de bajo costo junto con alguna sulfonilurea. Su administración combinada con los nuevos grupos de fármacos se ha probado con éxito en cuanto a seguridad y eficacia, particularmente con los arGLP-1 y con los iSGLT2, ya que, además de una potenciación de su efecto en la reducción individual de la A1C, se ha logrado atenuar algunos de los efectos adversos de la pioglitazona, como la retención de líquidos y la ganancia de peso.[37]

Existe la ventaja de poder utilizar pioglitazona en combinación con dosis fija en una sola forma farmacéutica con alogliptina 25 mg, lo que aumenta claramente el apego terapéutico y logra mayor reducción de A1C, además de otros efectos benéficos comentados.[21]

Independientemente de los marcados beneficios que se han demostrado en este escrito, debe tenerse especial cuidado en pacientes en riesgo o con antecedente de insuficiencia cardiaca, osteopenia severa u osteoporosis, antecedente de cáncer vesical y en pacientes muy ancianos en los que la experiencia clínica es muy limitada. No es una opción recomendada, aunque no está contraindicada, la combinación de PIO con insulina basal por el alto riesgo de la ganancia de peso.[38]

Si bien la administración de pioglitazona no se limita a estos pacientes, el paciente apto ideal podría ser un masculino de mediana edad, con relativo poco tiempo de evolución de diabetes mellitus 2, hígado graso, factores de riesgo cardiovascular y buena fracción de eyección del ventrículo izquierdo o cualquier otro paciente en que la combinación doble o triple con pioglitazona pudiera ser de utilidad.

CONCLUSIONES

La pioglitazona está en un periodo de revaloración por su eficacia, durabilidad, capacidad de combinación, costo, bajo riesgo de hipoglucemia y seguridad cardiovascular, hallazgos demostrados a lo largo de mucho tiempo, lo que lleva a la pioglitazona a ser reposicionada por la mayor parte de las guías actuales de tratamiento contra la diabetes mellitus 2 del mundo entero.

REFERENCIAS

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351: 1106-1118. doi: 10.1056/NEJMra041001.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471. doi: 10.1056/NEJMoa072761.
3. Sourij H, Waschers TC. Pioglitazone in the management of type 2 diabetes and beyond. Therapy 2007; 4: 517-533. Doi. 10.2217/14750708.4.5.517.
4. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 517-523. doi: 10.2337/diacare.25.3.517.
5. Walter H, Lübben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving β-cell function in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2005; 65: 1-13. doi: 10.2165/00003495-200565010-00001.
6. González-Ortiz M, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Martínez-Abundis E. Effect of pioglitazone on insulin secretion in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2007; 75: 115-118. doi: 10.1016/j.diabres.2006.05.003.
7. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005; 28: 1547-1554. doi: 10.2337/diacare.28.7.1547.
8. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 463-478. doi: 10.1210/jc.2003-030723.
9. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary diabetes management algorithm. Endocr Pract 2020; 26: 107-139. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
10. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
11. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. Curr Diab Rep 2019; 19: 151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y.
12. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The pioglitazone 001 study group. Diabetes Care 2000; 23: 1605-1611. doi: 10.2337/diacare.23.11.1605.
13. Schneider R, Lessem J, Lekich R. Pioglitazone is effective in the treatment of patients with type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48 (Suppl 1): A109.
14. Blanco AJ, Domingo MP. Agentes orales en la diabetes mellitus tipo 2: terapia combinada precoz frente a tratamiento clásico escalonado. Av Diabetol 2009; 25: 219-221.
15. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetologia 2006; 49: 434-441. doi: 10.1007/s00125-006-0141-7.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

16. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia 2017; 60: 1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
17. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The pioglitazone 027 study group. Clin Ther 2000; 22: 1395-1409. doi: 10.1016/s0149-2918(00)83039-8.
18. Pérez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2915-2923. doi: 10.1185/03007990903350011.
19. Schöndorf T, Musholt PB, Hohberg C, Forst T, Lehmann U, Fuchs W, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the PIOfix study. J Diabetes Sci Technol 2011; 5: 426-432. doi: 10.1177/193229681100500233.
20. Wang B, Sun Y, Sang Y, Liu X, Liang J. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: a system review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e12633. doi: 10.1097/MD.0000000000012633.
21. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 2406-2408. doi: 10.2337/dc10-0159.
22. Kaku K, Itayasu T, Hirosi S, Hirayama M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 1028-1035. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x.
23. Alba M, Ahrén B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 1101-1110. doi: 10.1111/dom.12145.
24. Dorkhan M, Frid A. Review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 721-731.
25. Derosa G, Cicero AFG, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. Clin Ther 2004; 26: 744-754. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90074-4.
26. Vaccaro O, Masuli M, Nicolluci A, Bonara E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone *versus* sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 887-897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
27. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S, Pioglitazone 014 study group. Efficacy and safety of pioglitazone in Type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. Int J Clin Pract 2002; 56: 251-257.
28. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care 2012; 35: 1473-1478. doi: 10.2337/dc11-1693.
29. Ryder REJ. DeFronzo RA. Diabetes medications with cardiovascular protection-what now after LEADER? Could metformin, pioglitazone, empagliflozin and liraglutide complement each other to save lives? Br J Diabetes 2016; 16: 103-106.
30. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1615-1622. doi: 10.1210/jc.2011-2243.
31. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 1088-1096. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x.
32. Pratley RE, Reusch JEB, Fleck PR, Wilson CA, Mekkic Q, Alogliptin study 009 group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2361-2371. doi: 10.1185/03007990903156111.
33. US Department of health and human services food and drug administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.
34. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
35. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007; 298: 1180-1188. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
36. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. Trends Endocrinol Metabol 2012; 23: 206-212. doi: 10.1016/j.tem.2012.03.001.

37. Derosa G. Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents. Drugs 2010;70: 1945-1961. doi: 10.2165/11538100-000000000-00000.

38. Schernthaner G, Currie CJ, Schernthaner G-H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl. 2): S155-S161. doi: 10.2337/dcS13-2031.

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.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4597

Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 813-826.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

Implicaciones cardiovasculares, hematológicas y renales del COVID-19

Cardiovascular, hematological and renal implications of COVID-19.

Aldo Cabello-Ganem,[1] María Fernanda Espino-Rojas,[1] Fernanda Ramírez-Perea,[1] Alberto López-Ávila[2†]

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Aunque la mayor parte de las investigaciones y el manejo de los pacientes se ha enfocado en el aspecto respiratorio, es sumamente importante tomar en cuenta las manifestaciones extrapulmonares del COVID-19, que pueden llegar a ser letales. Por ello, esta revisión se enfoca en tres sistemas estrechamente relacionados y afectados por SARS-CoV-2: cardiovascular, renal y hematológico. SARS-CoV-2 entra a las células mediante la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un regulador esencial del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que se ha caracterizado en múltiples enfermedades cardiovasculares y renales. La hiperinflamación en COVID-19 afecta la función de estos sistemas mediante disfunción microvascular, hipercoagulabilidad, arritmias y lesión renal. Cabe resaltar la importancia de los diferentes marcadores multisistémicos, ya que se ha demostrado que éstos son predictores de gravedad y de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con COVID-19 para evitar futuras complicaciones relacionadas con la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; enzima convertidora de angiotensina 2; sistema renina-angiotensina-aldosterona; lesión renal aguda.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Even though currently the cornerstone of research and treatment of COVID-19 patients has been the respiratory system, it is essential to consider that COVID-19 has multiple extrapulmonary manifestations, some severe enough to be fatal. For this reason this review focuses on three intimately related systems: cadiovascular, renal and hematological systems. SARS-CoV-2 enters cells through angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), a key regulator of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which has been characterized in multiple cardiovascular and renal diseases. The hyperinflammatory state in COVID-19 leads to microvascular dysfunction, hypercoagulability, arrhythmias, and acute kidney injury. The importance of diverse multisystemic markers should be highlighted, they have been shown to be predictors of severity and highly useful in the management of patients with COVID-19 to avoid future complications related to the disease.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Angiotensin converting enzyme 2; Renin-angiotensin-aldosterone system; Acute kidney injury.

[1] Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.
[2] Jefatura de Neurofisiología de la Percepción, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Ciudad de México.

Recibido: 26 de agosto 2020

Aceptado: 4 de mayo 2021

Correspondencia
Alberto López Ávila
neuropercepcion@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Cabello-Ganem A, Espino-Rojas MF, Ramírez-Perea F, López-Ávila A. Implicaciones cardiovasculares, hematológicas y renales del COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 813-826.

ANTECEDENTES

Origen y estructura de SARS-CoV-2

En diciembre de 2019 se reportó un brote de casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, China; al aislar células epiteliales de estos pacientes se identificó lo que ahora se denomina coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).[1] SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, similar al coronavirus tipo 1 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) y coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) y el séptimo miembro de la familia de coronavirus que causa enfermedad en humanos.[2] SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 usan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para entrar a las células, usando su proteína *Spike* (S) para unirse a ACE2 (**Figura 1**).[3,4] La entrada de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 depende de la activación de la proteína S por la proteasa-transmembranal-serina-2 (TMPRSS2).[5,6] Adicionalmente, su acción sobre ACE2 se ha determinado como un factor de la transmisibilidad de SARS-CoV-1, tomando en cuenta la similitud de la proteína S de SARS-CoV-2, por lo que es probable que sea un factor de COVID-19.[7] Estas proteínas representan blancos moleculares para posibles terapias contra SARS-CoV-2.

Implicaciones extrapulmonares de otros virus respiratorios

Las manifestaciones extrapulmonares por otros betacoronavirus y por virus de la influenza sirven como punto de partida para lo que debe esperarse de esta pandemia. El estudio de Kwong y colaboradores encontró una estrecha asociación entre infecciones respiratorias virales y el infarto agudo de miocardio. La incidencia fue más alta con el virus de la influenza B, con riesgo relativo (RR) de 10.11; es importante notar que el riesgo de infarto agudo de miocardio fue más alto una semana después de que se confirmara la infección viral.[8] Múltiples artículos se han publicado acerca de cómo el pico en mortalidad por infarto agudo de miocardio y enfermedad coronaria

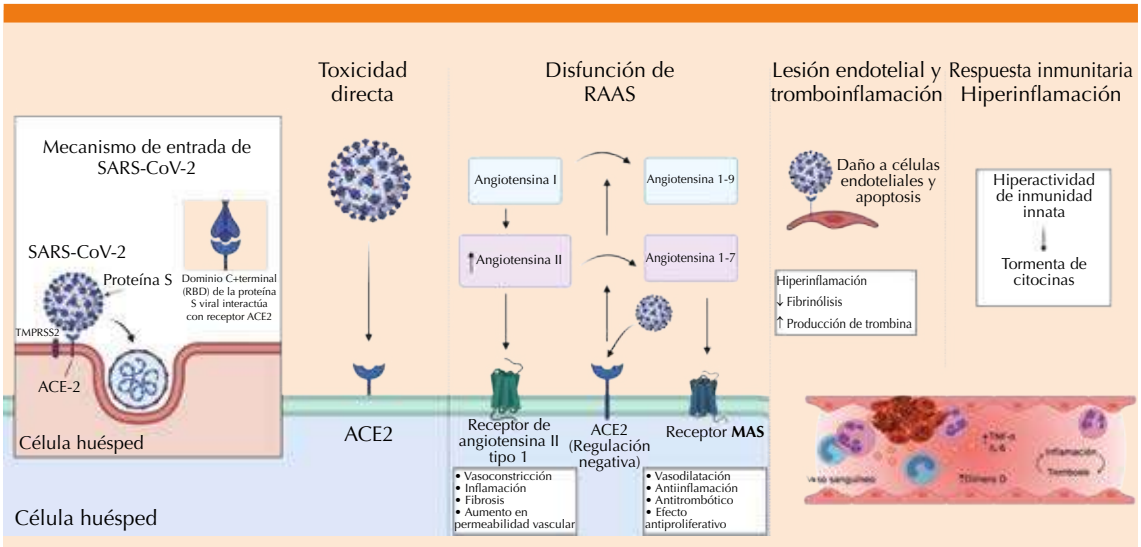


Figura 1. Fisiopatología de SARS-CoV-2.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

isquémica crónica coincide con la temporada de influenza y el pico de síndrome respiratorio agudo.[9] El estudio de Nguyen y colaboradores encontró una mortalidad cardiovascular excesiva durante la temporada de influenza. Adicionalmente, los modelos para influenza que utilizaron sirvieron para predecir la mortalidad cardiovascular durante la temporada de influenza de 2009-2010.[10] Estos resultados son reforzados por el estudio de Smeeth y su grupo, en el que se encontró aumento significativo de infarto agudo de miocardio, con RR de 4.95, y aumento significativo de ictus, RR 3.19, después del diagnóstico de infección respiratoria. El riesgo de estos eventos es más alto los primeros tres días después del diagnóstico y disminuye gradualmente a la semana después de la infección y, de manera importante, la vacunación (influenza, neumococo y tétanos) no aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio ni de ictus.[11] Asimismo, la miocarditis ocurre en 0.4-13% de los pacientes hospitalizados por influenza (diagnosticada mediante ecocardiograma) y en 30-50% de los pacientes de autopsia (diagnosticada mediante estudios histopatológicos).[12,13,14] Por otro lado, la incidencia de lesión renal aguda varía del 33.6 al 51% en pacientes hospitalizados por influenza A H1N1 en cuidados intensivos.[15,16] El mecanismo fisiopatológico de la lesión renal aguda en pacientes con influenza es multifactorial. Uno de los mecanismos propuestos es la disminución de perfusión renal secundaria a la hipovolemia inducida que se observa en pacientes con infecciones graves de influenza, que puede culminar con necrosis tubular aguda.[17] Finalmente, la infección por influenza también tiene manifestaciones hematológicas: tromboembolia pulmonar, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y linfohistiocitosis hemofagocítica. Algo notable es que a pesar de recibir tromboprofilaxis, el 5.9% de los pacientes infectados por H1N1 padecieron eventos trombóticos, que variaron desde trombosis venosa profunda hasta complicaciones más severas, como tromboembolia pulmonar e infarto agudo de miocardio con elevación de ST.[18]

En cuanto a las manifestaciones extrapulmonares de otros betacoronavirus, el metanálisis de Badawi y Ryoo sobre comorbilidades en pacientes con MERS-CoV encontró diabetes e hipertensión en el 50% de los pacientes, enfermedad cardiovascular en el 30% y obesidad en el 16%.[19] Varias de estas comorbilidades representan estados proinflamatorios, que se agregan al estado de hiperinflamación inducido por la infección de betacoronavirus.[20,21,22] Es posible que estas comorbilidades tengan una correlación con la severidad del cuadro, algo importante en países donde estas comorbilidades son altamente prevalentes. Asimismo, se han reportado casos de miocarditis viral por MERS-CoV, mientras que en series de casos de pacientes infectados por SARS-CoV-1, no se encontró el virus en el corazón ni la aorta al realizar estudios con anticuerpos monoclonales y sondas de ARN, probando que no podría causar miocarditis como MERS-CoV.[23,24] Las alteraciones cardiovasculares más frecuentes de la infección por SARS-CoV-1 encontradas en el estudio de Yu y su grupo fueron hipotensión (50.4%), taquicardia (71.9%), bradicardia (14.9%) y cardiomegalia (10.7%); algunas de estas alteraciones persistieron semanas después de la infección.[25] En un estudio de química sanguínea 12 años después de la infección por SARS-CoV, el grupo de casos tuvo mayor prevalencia de dislipidemia (68%), hiperglucemia (60%), hipertrigliceridemia (44%) en comparación con el grupo control. A pesar de la diferencia significativa entre los grupos, los autores remarcan que es probable que estas alteraciones se deban a la metilprednisolona prescrita como parte del tratamiento de la infección. No obstante, esto sigue siendo relevante tomando en cuenta la administración de dexametasona en pacientes graves con COVID-19.[26] En cuanto a las manifestaciones hematológicas

de SARS-CoV-1, una gran proporción de pacientes han manifestado linfopenia y neutrofilia.[27] Múltiples teorías se han propuesto para explicar esta fisiopatología, incluyendo la infección directa de linfocitos, neutrófilos y macrófagos, pero no hay suficiente evidencia que respalde esta teoría. De manera importante, los glucocorticoides pueden inducir linfocitopenia y neutrofilia y se ha notado que en pacientes infectados por SARS-CoV-1 con linfopenia la concentración de cortisol se encontraba elevada antes de iniciar tratamiento con glucocorticoides. Además, en un análisis retrospectivo de 536 pacientes en Hong Kong, 36 (6.7%) padecieron lesión renal aguda, que ocurrió con una duración media de 20 días (con intervalo de 5-48 días) después de la infección viral a pesar de tener creatinina sérica normal. A la larga, 33 de estos pacientes murieron (91.7%), mortalidad mucho más alta de la de los pacientes sin afectación renal (91.7 contra 8.8%).[28] Por último, se han reportado manifestaciones renales y hematológicas en pacientes infectados con MERS-CoV, como proteinuria, neutrofilia, linfocitosis y trombocitosis. Es importante destacar que todos los pacientes que murieron en el estudio de Min y colaboradores tuvieron neutrofilia.[29]

IMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DEL COVID-19

Sistema renina-angiotensina-aldosterona y SARS-CoV-2

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es una cascada de péptidos vasoactivos responsable de distintos procesos de homeostasia. La enzima convertidora de angiotensina (ACE) convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II). Los lugares con mayor expresión de ACE son el endotelio pulmonar y los neumocitos tipo II.[30] La unión de Ang II con su receptor AT-1 causa vasoconstricción, liberación de citocinas proinflamatorias, fibrosis y aumento de la permeabilidad vascular.[31,32] Estas funciones son fundamentales en condiciones fisiológicas para el mantenimiento del gasto cardiaco; sin embargo, cuando se genera una sobreexpresión de ACE sus acciones tienen efectos patológicos bien caracterizados en enfermedades graves y prevalentes, como la hipertensión arterial.[33] ACE2 funciona como regulador del RAAS al ser un péptido con acción vasodilatadora y diurética. Su función es generar Ang (1-9) y Ang (1-7) a partir de Ang I y Ang II, respectivamente.[34] La Ang (1-7) actúa sobre el receptor MAS y tiene acciones contrarreguladoras a las de AT-1, causando vasodilatación y efectos antiinflamatorios y antifibróticos.[35,36]

La proteína S de los coronavirus puede dividirse en dos unidades funcionales: S1 y S2. S1 facilita la infección viral al unirse a los receptores del huésped y consta de dos dominios, el dominio N-terminal y el dominio C-terminal RBD (*Rab-Binding Domain*), mismo que interactúa directamente con los receptores del huésped.[37,38] Xintian Xu y su grupo demostraron las semejanzas en el genoma de los betacoronavirus, así como la secuencia de aminoácidos de la proteína S, de la que SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten el 76.5%.[39] La inhibición de TMPRSS2 representa un blanco terapéutico posible; en modelos murinos se observó que esta inhibición bloqueó la entrada viral y mejoró la supervivencia.[6] Algunos ensayos clínicos están probando esta inhibición con mesilato de camostato para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2.[40]

Inhibidores de RAAS

La expresión de ACE2 incrementa significativamente en pacientes hipertensos en tratamiento con inhibidores de la ACE (ACEIs) y bloqueadores del receptor de angiotensina (ARBs).[41] En principio se planteó que la entrada del virus a la célula provoca aumento de la internalización de ACE2, lo que conlleva a aumento en las

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

concentraciones de Ang II. Este proceso puede generar una respuesta inflamatoria mediada por las acciones de AT-1 en los pulmones. South y su grupo proponen dos hipótesis sobre la administración de antihipertensivos y su relación con COVID-19; una en la que la inhibición de RAAS es perjudicial y otra en la que ejercen una acción protectora. La primera hipótesis plantea que, como SARS-CoV-2 depende de ACE2 para entrar a la célula y los ACEIs y ARBs aumentan la expresión de ACE2, éstos facilitan la entrada del virus a las células. Por otro lado, la segunda hipótesis propone que la activación de AT-1 conduce al daño pulmonar, dadas sus acciones proinflamatorias y fibróticas.[42] Al disminuir la activación de AT-1 mediante ACEIs o ARBs habrá aumento en la generación de Ang (1-7) por la ACE2, disminuyendo el daño pulmonar. Entre los pacientes con COVID-19, la prevalencia de hipertensión es mayor en los casos más severos.[43]

Lesión miocárdica directa y miocarditis

Los mecanismos de lesión miocárdica en COVID-19 incluyen aumento del estrés cardiovascular por hipoxia, lesión directa, lesión indirecta por inflamación sistémica, entre otras (**Figura 2**). La expresión de ACE2, en particular de los pericitos del corazón, está asociada con la lesión directa. Esto afecta la microcirculación coronaria causando isquemia.[44] Oudit y colaboradores encontraron una concentración mayor de SARS-CoV-2 en el corazón de ratones *Ace2*$^{+}$ que en ratones *Ace2*$^{-}$. Asimismo, se buscó la existencia de SARS-CoV-2 en muestras de miocardio posterior a la autopsia de 20 pacientes fallecidos a causa de COVID-19. Mediante PCR se encontró SARS-CoV-2 en el miocardio del 35% de los pacientes y la infección había sido mucho más agresiva en éstos.[45] En el reporte de Inciardi se documenta un caso de un síndrome sugerente de miocarditis en una paciente sin antecedentes cardiovasculares.[46] Posteriormente, se documentó en Lomardy un caso de miocarditis en un adolescente positivo para SARS-CoV-2, que se recuperó en 12 días y notablemente no tuvo síntomas clásicos de COVID-19.[47]

Infarto agudo de miocardio

Existen varios mecanismos por los que una infección viral, como COVID-19 puede desestabilizar una placa de ateroma y generar un infarto agudo de miocardio. Uno de los principales mecanismos y de particular relevancia para esta revisión es el estado de hiperinflamación sistémica que desestabiliza la placa de ateroma al estimular a los macrófagos dentro de ésta, aumentando la expresión de factor tisular. Asimismo, este incremento en las citocinas estimula la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos, aumentando el reclutamiento de células inflamatorias en la placa de ateroma. Otro factor es la desregulación de la función endotelial coronaria que puede generar un lecho coronario más vasoconstrictor.[44,48]

Arritmias

Múltiples estudios han reportado una alta incidencia de arritmias en pacientes con COVID-19 y aunque se desconoce la fisiopatología específica, es probable que sean secundarias a la hipoxemia, alteraciones metabólicas, factores neurohormonales, inflamación sistémica o lesión directa del miocardio.[49] Estudios previos han determinado que IL-6, TNF-α e IL-1 pueden prolongar el potencial de acción ventricular mediante la modulación de canales de K^{+} y Ca^{+2}.[50] La asociación más fuerte entre citocinas y canales es entre la IL-6 y el canal hERG-K^{+}, que inhibe directamente, prolongando el potencial de acción de los cardiomiocitos ventriculares.[51] Tomando en cuenta las concentraciones elevadas de IL-6 en muchos pacientes con COVID-19, es probable que también tenga un papel en la fisiopatología de arritmias que se han observado y representa otro blanco terapéutico posible. En el estudio de cohorte de Liu y su grupo las palpitaciones fueron parte de los

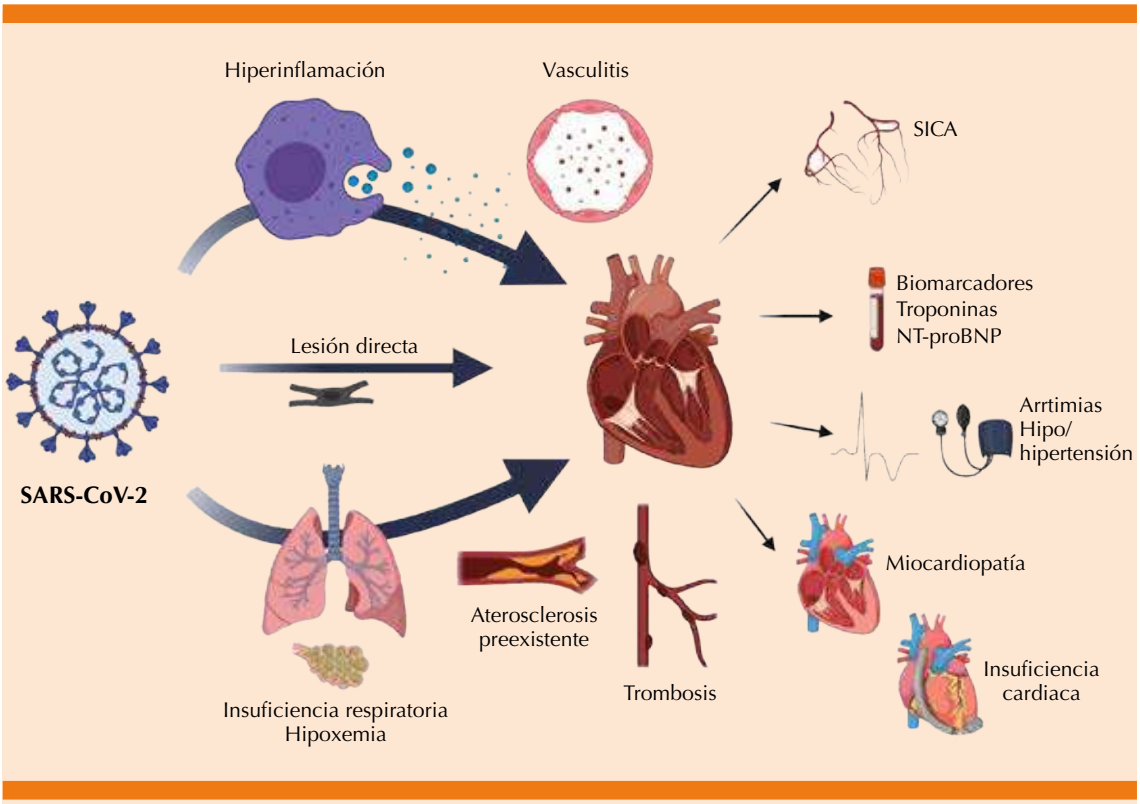


Figura 2. Resumen de las formas en las que la infección por SARS-CoV-2 lesiona el sistema cardiovascular y sus diversas repercusiones en este sistema.

síntomas iniciales del 7.3% de los pacientes estudiados, mostrando alta incidencia de un síntoma asociado con arritmias desde las fases tempranas del cuadro.[52] En el estudio de cohorte de Wang y colaboradores se observó que las arritmias eran una de las complicaciones más frecuentes (16.7%) de todos los pacientes estudiados y una de las principales causas para ingreso a la unidad de cuidados intensivos (44.4%).[53] En la serie de casos de Tao Guo y su grupo se observó que los pacientes con COVID-19 con concentraciones de troponina T elevados tuvieron una incidencia más alta de arritmias malignas (taquicardia ventricular de más de 30 segundos que induce inestabilidad hemodinámica, fibrilación ventricular o ambas).[54] Una asociación similar se encontró en un estudio de dos hospitales de Nueva York, en el que los pacientes con ventilación invasiva tuvieron una incidencia más alta de arritmias que los pacientes con ventilación no invasiva: 18.5 y 1.9%, respectivamente.[55]

Implicaciones cardiovasculares de las terapias potenciales en estudio

Las terapias en estudio para tratar la infección por SARS-CoV-2 cambian rápidamente según la información que se publica, por lo que es importante tomar en cuenta que el artículo, incluido el **Cuadro 1**, se realizó con artículos publicados hasta el 12 de agosto de 2020. El Cuadro no pretende ser un resumen de todas las terapias posibles, debido a la amplia variedad, se escogieron las terapias posibles más estudiadas.[56,57]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

Cuadro 1. Breve resumen de los efectos secundarios cardiovasculares y contraindicaciones cardiovasculares de las terapias potenciales más estudiadas contra COVID-19

Terapia	Efectos secundarios cardiovasculares	Contraindicación cardiovascular
Ribavirina	Trombocitopenia, anemia hemolítica	Enfermedad coronaria
Lopinavir/ritonavir	Dislipidemia, hipertrigliceridemia, prolongación de QT y PR, torsades de pointes, bloqueo AV de segundo y tercer grado	Arritmia preexistente, enfermedad coronaria, miocardiopatías, enfermedad cardiaca estructural, hipocalemia, hipomagnesemia
Remdesivir	Desconocidos	Desconocidas
Favipiravir	Desconocidos	Desconocidas
Tocilizumab	Hipertensión, trombocitopenia, dislipidemia	Desconocidas
Bevacizumab	Toxicidad miocárdica, hipertensión severa, eventos tromboembólicos	Miocardiopatías
Interferón alfa-2b	Hipertensión, trombocitopenia, dislipidemia, anemia, hipertrigliceridemia	Enfermedad coronaria, miocardiopatías, arritmias

Al tomar en cuenta la relevancia que tuvieron los glucocorticoides con el reporte preliminar del grupo RECOVERY, deben recordarse los efectos cardiometabólicos: hipertensión, dislipidemias, obesidad y resistencia a la insulina.[58,59] Esto es particularmente relevante en países con alta prevalencia de obesidad e hipertensión, como México, ya que se usaría un medicamento aterogénico en pacientes con trastornos metabólicos crónicos preexistentes. De manera importante, los reportes preliminares de los ensayos clínicos de las vacunas mRNA-1273 y ChAdOx1 no reportaron efectos secundarios cardiovasculares asociados con las vacunas.[60,61]

IMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS DEL COVID-19

Disfunción microvascular

Un factor frecuente e importante del COVID-19 son las alteraciones de la coagulación y fibrinólisis. Esto es apoyado por el estudio de Tang y su grupo, en el que se encontró que más del 70% de los pacientes que fallecieron cumplían criterios para coagulación intravascular diseminada (DIC).[62] El mecanismo fisiopatológico principal de la coagulación intravascular diseminada es la activación de la cascada de coagulación por citocinas, en conjunto con una regulación insuficiente de las vías anticoagulantes y la supresión de la fibrinólisis por el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).[63] Cuando SARS-CoV-2 entra a una célula, induce piroptosis y esto promueve la liberación de IL-6, CXCL10, MIP1α y MIP1β. Estas citocinas y quimiocinas proinflamatorias atraen y activan a macrófagos y monocitos, quienes inducen una sobreproducción de citocinas, culminando en un estado altamente inflamatorio.[64] Las concentraciones de IL-6 se correlacionan con la gravedad del COVID-19 y es probable que esto se deba al mismo mecanismo establecido en la fisiopatología de coagulación intravascular diseminada.[65] Asimismo, la activación excesiva del sistema de complemento juega un papel importante en esta disfunción microvascular. Los estudios de biopsias pulmonares y cutáneas reportan una lesión microvascular severa y microtrombosis generalizada con depósitos significativos de C5b-9, C4d y MASP2.[66] También es importante tomar en cuenta que el complemento y los factores de la coagulación FXa y FXIa son capaces de activarse mutuamente, llevando a un ciclo de disfunción microvascular.[67]

Alteraciones de la coagulación

Si tomamos en cuenta la severidad de la disfunción microvascular que ocurre en algunos pacientes con COVID-19, resulta evidente que uno de los pilares de su tratamiento sea el de la trombosis. En un estudio realizado por Chen y su grupo se observaron irregularidades en la coagulación de los pacientes, como incremento en el dímero D, disminución del tiempo de protrombina (PT) o aumento de la tromboplastina parcial activada (PTT) junto con elevación de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva.[68] Las concentraciones significativamente elevadas de dímero D se han asociado con altas tasas de mortalidad y con predisposición de eventos trombóticos.[69] En un estudio retrospectivo multicéntrico, 260 de 560 pacientes tenían un dímero D elevado (> 0.5 mg/L), esta elevación fue más pronunciada en los casos graves (59.6%) en comparación con los casos no graves (43.2%).[70] Se ha observado que el embolismo pulmonar es la complicación trombótica más común entre los pacientes con COVID-19, seguida por tromboembolismo venoso y eventos trombóticos arteriales. A pesar de las alteraciones de la coagulación, no se ha relacionado el evento cerebrovascular con COVID-19; sin embargo, en una serie de casos se observó que el 5.7% de los pacientes tuvieron un evento cerebrovascular.[69,71] En el estudio de Tang y su grupo se observó disminución en la mortalidad al administrar heparina de bajo peso molecular (LMWH) como tromboprofilaxis para prevenir coagulación intravascular diseminada y tromboembolismo venoso. Se utilizaron dos parámetros, el dímero D elevado (> 3.0 µg) y el sistema de puntaje *Sepsis-Induced Coagulopathy* (SIC, **Cuadro 2**) con resultado > 4, mostrando un resultado favorable en comparación con los pacientes que tenían puntaje SIC < 3. De igual manera, se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular tiene propiedades antiinflamatorias que podrían implicar un beneficio adicional para contrarrestar la elevación de las citocinas inflamatorias.[72,73]

Cuadro 2. Sistema de puntaje *Sepsis-Induced Coagulopathy* (SIC)

	Puntuación	Rango
Recuento de plaquetas (x 10^9/L)	1 2	100-150 < 100
PT-INR	1 2	1.2-1.4 > 1.4
Puntuación SOFA	1 2	1 ≥ 2
Puntaje total SIC	≥ 4	

INR: *International Normalized Ratio*; SOFA, evaluación secuencial de insuficiencia orgánica.
Adaptado de la referencia 72.

Alteraciones de los elementos formes

Asimismo, SARS-CoV-2 afecta al sistema hematológico a nivel celular. En un estudio de 41 pacientes admitidos por COVID-19, 26/41 tuvieron linfopenia (< 1.0 x 10^9/L) y 9/41 leucopenia (< 4 x 10^9/L).[74] Se ha observado que la leucocitosis por neutrofilia y linfopenia sirven como marcadores de mal pronóstico.[75,76] Además, se observó una disminución significativa en el número de linfocitos T CD4+ y CD8+ en sangre periférica. Al inicio de la infección se reclutan linfocitos T CD4+ y CD8+ a los pulmones y sus concentraciones se encuentran elevadas en pacientes con enfermedad moderada.[77] Hay múltiples teorías de la causa de linfopenia que incluyen: infección directa y lisis, ya que los linfocitos T expresan ACE2; posible apoptosis de linfocitos causada por la hiperinflamación sistémica; atrofia de los órganos linfoides; acidosis metabólica que inhibe la proliferación de linfocitos.[78] Por ello, los medicamentos dirigidos a la linfopoyesis, como formas recombinantes de IL-2, IL-7 o los inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), podrían prevenir linfopenia o restaurar el recuento de linfocitos en pacientes graves.[79]

En un estudio de 1099 pacientes con casos graves de COVID-19 un 57.7% mostraron

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

trombocitopenia (< 150 x 10^9/L), de los casos no graves, un 31.6% la tuvieron. Hay diferentes hipótesis de la generación de la trombocitopenia en pacientes con SARS-CoV-2, se ha hablado de la destrucción de las células progenitoras de la medula ósea por la tormenta de citocinas propia de la enfermedad; aumento de consumo de las plaquetas tras un daño pulmonar que puede inducir la activación de RAS y causar funciones anormales de las células endoteliales vasculares, el sistema de coagulación, la activación y agregación plaquetaria; o por la destrucción de plaquetas por el sistema inmunológico.[80,81]

En un estudio de Zini y colaboradores se realizaron frotis de sangre periférica a 40 pacientes positivos a SARS-CoV-2 antes de tratamiento antiviral y antiinflamatorio; se observaron anomalías morfológicas del linaje de neutrófilos, como granulaciones oscuras en el citoplasma y la forma nuclear con mayor frecuencia en formas de banda, pero también se observaron células dismórficas con ausencia de segmentación nuclear. Las plaquetas mostraron aumento de tamaño, hipercromáticas y vacuolizadas, se encontraron células apoptósicas sugerentes de una posible derivación de diferentes tipos de células, como neutrófilos y linfocitos. En la fase temprana de la infección estuvieron presentes granulocitos inmaduros, especialmente los mielocitos y metamielocitos y en ocasiones células inmaduras con pequeños núcleos y gránulos azurofílicos.[82]

IMPLICACIONES RENALES DEL COVID-19

Lesión renal aguda asociada con SARS-CoV-2

Entre las manifestaciones extrapulmonares del COVID-19, la lesión renal aguda (AKI) es una complicación frecuente que se ha asociado con mayor mortalidad. En una cohorte retrospectiva realizada en 13 sedes hospitalarias en Nueva York, Hirsch y colaboradores encontraron que del 36.6% de los 5500 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 padecieron lesión renal aguda durante su hospitalización y cerca de un tercio de los pacientes fueron diagnosticados con lesión renal aguda en las primeras 24 horas.[83] Asimismo, notaron que un factor de riesgo notable de AKI fue una infección grave, especialmente en los pacientes en los que se requirió soporte ventilatorio y tratamiento con fármacos vasopresores. Asimismo, en otros hospitales de la ciudad de Nueva York, el índice de lesión renal aguda fue mucho mayor en pacientes graves, en comparación con datos publicados previamente en otros países al inicio de la pandemia. En otro estudio de Cummings y su grupo, de 1150 pacientes ingresados por diagnóstico de COVID-19, 257 con cuadros de infección grave fueron ingresados a terapia intensiva y de éstos, el 31% requirió terapia renal sustitutiva.[84]

Algunos mecanismos clave que proponen la fisiopatología de ciertas manifestaciones extrapulmonares en la infección por SARS-CoV-2 incluyen toxicidad directa, daño a células endoteliales y tromboinflamación, así como el daño causado a consecuencia de una respuesta inmunitaria exagerada y la disfunción del RAAS.[85] La razón por la que ocurre lesión renal aguda secundaria a la infección por SARS-CoV-2 no está del todo descrita hasta el momento; sin embargo, se han propuesto algunos posibles mecanismos, tanto específicos como no específicos. En principio, puede ser que SARS-CoV-2 afecte directamente las células renales, justificado por hallazgos de inmunohistoquímica de ACE2. En el riñón, ACE2 se expresa en el borde en cepillo de los túbulos proximales, así como en la membrana de los podocitos. Datos de secuenciación de ARN en tejido humano han demostrado que la expresión de ACE2 en el riñón es casi 100 veces mayor que en los pulmones.[85] Estos datos son importantes al considerar la toxicidad viral directa a las células y el daño renal

inminente. Por otro lado, se ha demostrado por microscopia electrónica la existencia de micropartículas virales en las células endoteliales de los túbulos renales y en el citoplasma los podocitos, así como la existencia de la nucleoproteína (proteína N) de SARS-CoV-2 por inmunofluorescencia en células tubulares.[86] Estos hallazgos inmunopatológicos son indicadores de daño directo al parénquima por SARS-CoV-2, esta relación se ha observado en otras infecciones virales.

La glomerulosclerosis focal y segmentaria en su variante colapsante es una afección que se distingue por colapso segmentario o global de los glomérulos y notable hipertrofia e hiperplasia de podocitos. Puede estar asociada con una gran variedad de agentes infecciosos, enfermedades inflamatorias, procesos isquémicos, mutaciones genéticas y algunos fármacos.[86] A través del diario de la Sociedad Internacional de Nefrología, diversos autores han reportado casos de pacientes con este padecimiento asociado con COVID-19, justificado por la existencia de proteinuria y hematuria, así como características histopatológicas.[87] En algunos casos reportados, la proteinuria ha sido un hallazgo frecuente, en ocasiones con hematuria, datos sugerentes de daño glomerular. La patogenia de la glomerulosclerosis focal y segmentaria en su variante colapsante asociada con COVID-19 puede ser multifactorial; sin embargo, el hallazgo de partículas de coronavirus en el citoplasma de podocitos tras examinación *post mortem* de pacientes con AKI y la existencia de proteinuria, son consistentes con la propuesta de un mecanismo de lesión directa por el virus a las células renales, considerando la expresión de ACE-2 en el riñón. Aun así, otros autores proponen que la glomerulosclerosis focal y segmentaria en su variante colapsante, secundaria a la infección por SARS-CoV-2 puede ser consecuencia de la tormenta de citocinas.

Se ha acumulado evidencia de que en casos de COVID-19 graves los pacientes tienen concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias. El papel de la IL-6 se ha demostrado en varios modelos de AKI, incluyendo AKI por isquemia, AKI inducida por nefrotoxinas y AKI inducida por sepsis. La IL-6 también aumenta la permeabilidad vascular renal e induce la secreción de citocinas y quimiocionas por el endotelio renal (IL-6, IL-8 y MCP-1), que pueden llevar a la disfunción microvascular. Asimismo, la lesión directa a los podocitos, así como la disfunción de RAAS pueden ser, en parte, la causa de proteinuria. La acumulación de angiotensina II podría ser responsable del aumento en la permeabilidad glomerular por endocitosis de nefrina. La hematuria y proteinuria son hallazgos que están altamente relacionados con mayor gravedad y mortalidad hospitalaria. Sin embargo, la asociación con mayor mortalidad, si bien puede estar relacionada con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, puede ser consecuencia de una condición avanzada subyacente de cada paciente. Se han tomado en cuenta los pacientes con alguna afección preexistente, como diabetes e hipertensión que son tratados con fármacos que interfieren con la regulación de la filtración glomerular, como inhibidores de ACE2.[88] Esto es importante porque se ha observado que estos pacientes han tenido fiebre prolongada, taquipnea, alteraciones gastrointestinales y otros sucesos que pueden derivar en hipovolemia y, en consecuencia, AKI prerrenal.

CONCLUSIONES

El COVID-19 ha tenido un alto efecto en todo el mundo llegando a un estado de pandemia. Aunque su fisiopatología aún está en estudio, las vías alteradas relevantes para esta revisión son la respuesta inflamatoria, la cascada de la coagulación y el RAAS. Cabe resaltar que, aunque es una enfermedad con fundamento respiratorio, SARS-CoV-2 genera una afectación

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

multisistémica que incluye los sistemas renal, hematológico y cardiovascular, con repercusiones potencialmente letales. Esta última es la segunda causa de muerte en pacientes con COVID-19.

Múltiples sociedades de cardiología, nefrología y hematología en todo el mundo han realizado guías para el manejo con la información que está disponible actualmente; sin embargo, ninguna de estas guías es definitiva por la cantidad de información que aún se desconoce del virus y su interacción con el huésped.[89,90,91] Por ello, las recomendaciones deben ser adaptadas a las capacidades y necesidades de cada centro hospitalario. Al tomar en cuenta las alteraciones extrapulmonares descritas en esta revisión, tanto por la infección como por las terapias experimentales, se sugiere tomar precauciones y vigilar los marcadores de cada sistema en todos los pacientes con COVID-19. Este artículo se escribió con base en la bibliografía disponible hasta el 12 de agosto de 2020. Actualmente no se ha definido con certeza un tratamiento específico.

En memoria del Dr. Alberto López-Ávila. Que su recuerdo permanezca y su trayectoria sea recordada.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
3. Tanonaka K, Marunouchi T. Angiotensin-converting enzyme 2. Folia Pharmacol Jpn 2016; 147: 120-121. doi: 10.1254/fpj.147.120.
4. Qian Z, Travanty E, Oko L, Edeen K, Berglund A, Ito Y, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. Am J Respir Cell Mol Biol 2013; 48: 742-748. doi: 10.1165/rcmb.2012-0339OC.
5. Glowacka I, Bertram S, Müller M, Allen P, Soilleux E, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. J Virol 2011; 85: 4122-413. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020; 181: 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, Wong S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. EMBO J 2005; 24: 1634-1643. doi: 10.1038/sj.emboj.7600640.
8. Kwong JC, Schwartz K, Campitelli M, Chung H, Crowcroft N, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med 2018; 378: 345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.
9. Madjid M, Miller C, Zarubaev V, Marinich I, Kiselev O, Lobzin Y, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: Results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. Eur Heart J 2007; 28: 1205-1210. doi: 10.1093/eurheartj/ehm035.
10. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte T, Shaman J, Kinney P. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. JAMA Cardiol 2016; 1: 274-281. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433.
11. Smeeth L, Thomas S, Hall A, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 2004; 351: 2611-2618. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
12. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses 2017; 11: 372-393. doi: 10.1111/irv.12470.
13. Kodama M. Influenza myocarditis. Circ J 2010; 74: 2060-2061. doi: 10.1253/circj.cj-10-0833.
14. Paddock CD, Liu L, Denison A, Bartlett J, Holman R, Deleon-Carnes M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. J Infect Dis 2012; 205: 895-905. doi: 10.1093/infdis/jir861.
15. Nin N, Lorente J, Soto L, Ríos F, Hurtado J, Arancibia F, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) viral pneumonia: An observational study. Intensive Care Med 2011; 37: 768-774. doi: 10.1007/s00134-011-2167-7.
16. Pettilä V, Webb S, Bailey M, Howe B, Seppelt I, Bellomo R. Acute kidney injury in patients with influenza A (H1N1) 2009. Intensive Care Med 2011; 37: 763-767. doi: 10.1007/s00134-011-2166-8.
17. Carmona F, Carlotti AP, Ramalho L, Costa S, Ramalho FS. Evidence of renal infection in fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1). Am J Clin Pathol 2011; 136: 416-423. doi: 10.1309/AJCP1Y6LLHWSKYHW.
18. Bunce PE, High S, Nadjafi M, Stanley K, Conrad Liles W, Christian M. Pandemic H1N1 influenza infection and

vascular thrombosis. Clin Infect Dis 2011; 52:14-17. doi: 10.1093/cid/ciq125.

19. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2016; 49: 129-133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015.
20. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos R, et al. Obesity Nat Rev Dis Primers 2017; 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.34.
21. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol 2011; 11: 98-107. doi: 10.1038/nri2925.
22. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. Nat Rev Immunol 2019; 19: 517-532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5.
23. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. Ann Saudi Med 2016; 36: 78-80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.
24. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways. J Pathol 2004; 203: 622-630. doi: 10.1002/path.1560.
25. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip G, Soo Y, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. Postgrad Med J 2006; 82: 140-144. doi: 10.1136/pgmj.2005.037515.
26. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep 2017; 7: 1-12. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z.
27. Panesar NS. What caused lymphopenia in SARS and how reliable is the lymphokine status in glucocorticoid-treated patients? Med Hypotheses 2008; 71: 298-301. doi: 10.1016/j.mehy.2008.03.019.
28. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, Fung KS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int 2005; 67: 698-705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
29. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Sci Rep 2016; 6: 1-12. doi: 10.1038/srep25359.
30. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 271-276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
31. Qiang Ni SM AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. Physiol Behav 2018; 176: 139-148.
32. Dhanachandra Singh K, Karnik SS. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. J Cell Signal 2017; 01: 1-8. doi: 10.4172/jcs.1000111.
33. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers 2018; 4. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
34. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Circ Res 2016; 118: 1313-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
35. Bader M, Alenina N, Young D, Santos RAS, Touyz RM. The Meaning of Mas. Hypertension 2018; 72: 1072-1075. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10918.
36. Gironacci MM, Adamo HP, Corradi G, Santos RA, Ortiz P, Carretero OA. Angiotensin (1-7) Induces Mas Receptor Internalization. Hypertension 2011; 58: 176-181. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173344.
37. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, Mcmurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 1653-1659. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
38. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ace-inhibitors and arbs in covid-19 patients. Elife 2020; 9: 1-8. doi: 10.7554/eLife.57278.
39. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci 2020; 63: 457-460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
40. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berget F, al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res 2020; doi:10.1093/cvr/cvaa106.
41. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005; 111: 2605-2610. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
42. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Nephrol 2020; 16: 305-307. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4.
43. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect 2020; doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021.
44. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. JACC Basic to Transl Sci 2020; 5: 518-536. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.
45. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest 2009; 39: 618-625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
46. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 2019, 1-6. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

47. Gnecchi M, Moretti F, Bassi E, Leonardi S, Totaro R, et al. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2. Lancet 2020; 395: e116. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31307-6.
48. Libby P. The heart in COVID-19: primary target or secondary bystander? JACC Basic to Transl Sci 2020; 5: 537-542. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.001.
49. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. Circ Res 2020; 126: 1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
50. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. Nat Rev Cardiol 2017; 14: 521-535. doi: 10.1038/nrcardio.2017.61.
51. Aromolaran AS, Srivastava U, Alí A, Chahine M, et al. Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. PLoS One 2018; 13: 1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0208321.
52. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl) 2020; 133: 1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
53. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc 2020; 323: 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
54. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 2019, 1-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
55. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med 2020; 382: 2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
56. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - J Am Med Assoc 2020; 323: 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
57. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
58. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—Preliminary Report. N Engl J Med 2020; 1-11. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
59. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. Eur J Endocrinol 2007; 157: 545-559. doi: 10.1530/EJE-07-0455.
60. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020. doi:10.1056/NEJMoa2022483.
61. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley P, Angus B, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020; 1-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
62. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
63. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 1-16. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
64. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020; 20: 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
65. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
66. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res 2020; 220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
67. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, et al. Interaction between the coagulation and complement system. Adv Exp Med Biol 2008; 632: 71-79. doi: 10.1007/978-0-387-78952-1_6.
68. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020; 46: 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
69. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, et al. Coronavirus Disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020; 29: 104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
70. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis F, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol 2020; 95: 834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
71. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; 77: 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
72. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020; 18: 1094-1099. 1099. doi: 10.1111/jth.14817.
73. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. J Thromb Haemost 2020; 1-4. doi:10.1111/jth.14860.

74. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

75. Słomka A, Kowalewski M, Żekanowska E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A short review on hematological manifestations. Pathogens 2020; 9: 493. doi: 10.3390/pathogens9060493.

76. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — Case series. N Engl J Med 2020; 382: 2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

77. Li K, Hao Z, Zhao X, Du J, Zhou Y. SARS-CoV-2 infection-induced immune responses: friends or foes? Scand J Immunol 2020; 92: 129-134. doi: 10.1111/sji.12895.

78. Oliveira-Toledo S, Sousa-Nogueira L, Carvalho M, Alves-Rios DR, Barros-Pinheiro M. COVID-19: Review and hematologic impact. Clin Chim Acta 2020; 510: 170-176. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.016.

79. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2020; 75: 1564-1581. doi: 10.1111/all.14364.

80. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol 2020; 99: 1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.

81. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Ann Hematol 2020; 99: 1421-1428. doi: 10.1007/s00277-020-04103-5.

82. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. Am J Hematol 2020; 95: 870-872. doi: 10.1002/ajh.25824.

83. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah H, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int 2020; 98: 209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.

84. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

85. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. SSRN Electron J 2020; 1-25. doi:10.2139/ssrn.3559601. TAMBIÉN APARECE EL DOI: https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212

86. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. Kidney Int Reports 2020; 5: 759-761. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030.

87. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int 2020; 98: 219-22. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.

88. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 2020; 46: 1339-1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.

89. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic 2020; 1-115.

90. Interim additional guidance for infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed COVID-19 in outpatient hemodialysis facilities | CDC. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis.html.

91. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 1023-1026. doi:10.1111/jth.14810.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 827-833.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4143

Lo que deberías conocer acerca de las vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA

Everything you should know about ANCA-associated small vessel vasculitis.

Ulises Mercado, Erick Arzola, Ricardo Sepúlveda

Resumen

Las vasculitis asociadas con anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) incluyen granulomatosis con poliangitis (Wegener), poliangitis microscópica, granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss), glomerulonefritis necrosante con crecientes y pauciinmunes y vasculitis inducida por fármacos. Los cinco fenotipos se caracterizan por vasculitis de vasos pequeños, ausencia o pocos depósitos de inmunoglobulinas y complemento, con o sin inflamación granulomatosa, más comúnmente en los pulmones, y la presencia de ANCA circulante con especificidad a proteinasa-3 o mieloperoxidasa. El mecanismo por el cual ANCA causa vasculitis se desconoce. La evidencia clínica y experimental sugieren que la proteinasa 3 y la mieloperoxidasa son patogénicas. Tradicionalmente el esquema de Fauci de granulomatosis con poliangitis consiste en la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida diariamente por vía oral. Otras modalidades de tratamiento incluyen rituximab, plasmaféresis y micofenolato.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos; ANCA; granulomatosis; poliangitis.

Abstract

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides include granulomatosis with polyangiitis (Wegener), microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), necrotizing and crescentic glomerulonephritis that lacked well defined immunoglobulin deposit and drug-induced vasculitides. The five phenotypes are characterized by small vessel vasculitis, absence or paucity of vessel wall localization of immunoglobulin and complement, with or without granulomatous inflammation, most often in the lung, and the presence of circulating ANCA with specificity toward proteinase-3 or myeloperoxidase. The mechanism by which ANCAs cause vasculitis is unknown. Experimental and clinical evidence suggest that both PR-3 and MPO proteases are pathogenic. Traditionally, Fauci regimen of GPA consists of daily oral cyclophosphamide and glucorticoids. Other therapies include rituximab, plasmapheresis and mycophenolate.

KEYWORDS: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies; ANCA; Granulomatosis; Polyangiitis.

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

Recibido: 6 de abril 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia
Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mercado U, Arzola E, Sepúlveda R. Lo que deberías conocer acerca de las vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 827-833.

ANTECEDENTES

En 1980, Alarcón-Segovia[1] agrupó todas las vasculitis necrosantes en tres tipos: vasculitis de vasos grandes, de vasos medianos y de vasos pequeños. Las vasculitis de vasos pequeños también afectan arterias pequeñas y medianas, haciendo difícil una clasificación de las vasculitis universalmente aceptada. Más tarde, estos tres tipos de vasculitis fueron adoptados y definidos en la nomenclatura de Chapell Hill.[2] Algunas enfermedades cambiaron de nombre, como la granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangitis o GPA), el síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis), la púrpura de Henoch-Schonlein (vasculitis por depósitos inmunitarios de IgA) y se agregó poliangitis microscópica, entre otras.

En 1982 se describieron los casos de 8 sujetos con glomerulonefritis necrosante segmentaria con anticuerpos contra neutrófilos utilizando inmunofluorescencia indirecta. Todos tuvieron glomerulonefritis sin depósitos o pocos depósitos inmunitarios y 5 tenían síntomas pulmonares (disnea, hemoptisis). Otros investigadores confirmaron los hallazgos de vasculitis, glomerulonefritis y autoanticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCAs) y monocitos para el diagnóstico y vigilancia de actividad de GPA.[3,4,5] Los ANCAs producen activación excesiva de neutrófilos que subsecuentemente liberan citocinas inflamatorias, mieloperoxidasa y proteinasa-3 (PR3) y la formación de trampas extracelulares. Aunque las trampas extracelulares son esenciales en inmunidad innata, la formación excesiva causa daño vascular mediado por ANCA e induce la producción de ANCAs. La generación de ratones deficientes en enzimas líticas establece el papel de PR3 y mieloperoxidasa como microbicidas intracelulares.[6,7] Los anticuerpos clínicamente relevantes se dirigen contra mieloperoxidasa y PR3. Por inmunofluorescencia indirecta se observan tres patrones de ANCAs: citoplasmático (cANCA), perinuclear (pANCA) y atípico. Los patrones citoplasmático y perinuclear identifican por inmunoanálisis enzimático a la proteasas PR3 y mieloperoxidasa. De acuerdo con el Consenso Internacional de 2017 se recomienda solicitar como prueba inicial PR3 o mieloperoxidasa ante la sospecha de vasculitis por ANCA, más que la inmunofluorescencia indirecta.[8,9]

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS ASOCIADAS CON ANCA

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas con ANCA incluyen cinco enfermedades: GPA, poliangitis microscópica, granulomatosis eosinofílica con poliangitis, glomerulonefritis pauciinmunitaria limitada al riñón y vasculitis inducida por fármacos (por ejemplo, antitiroideos). Las dos primeras enfermedades se describieron en idioma alemán y los eventos que sucedieron están descritos en la bibliografía por uno de los autores.[10,11,12] Característicamente, las vasculitis asociadas con ANCA afectan: vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas), muestran glomerulonefritis necrosante con crecientes y ausencia o pocos depósitos de inmunoglobulina y complemento, inflamación granulomatosa (excepto en poliangitis microscópica) y ANCA circulante. Los sujetos con hipertiroidismo en tratamiento con fármacos antitiroideos desencadenan vasculitis asociada con MPO-ANCA, que generalmente cede cuando se retira el fármaco.[13,14] Las vasculitis de vasos pequeños no asociadas con ANCA están relacionadas con inmunocomplejos que incluyen el síndrome de Goodpasture (antimembrana basal glomerular), vasculitis por crioglobulinemia, vasculitis urticariana hipocomplementémica (anti-C1q), vasculitis por lupus y artritis reumatoide (**Figuras 1 y 2**). Además de la vasculitis tipo poliarteritis nodosa, el virus de hepatitis B también se asocia con vasculitis de vasos pequeños y los anticuerpos contra membrana basal glomerular pueden detectarse en vasculitis-ANCA.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4143

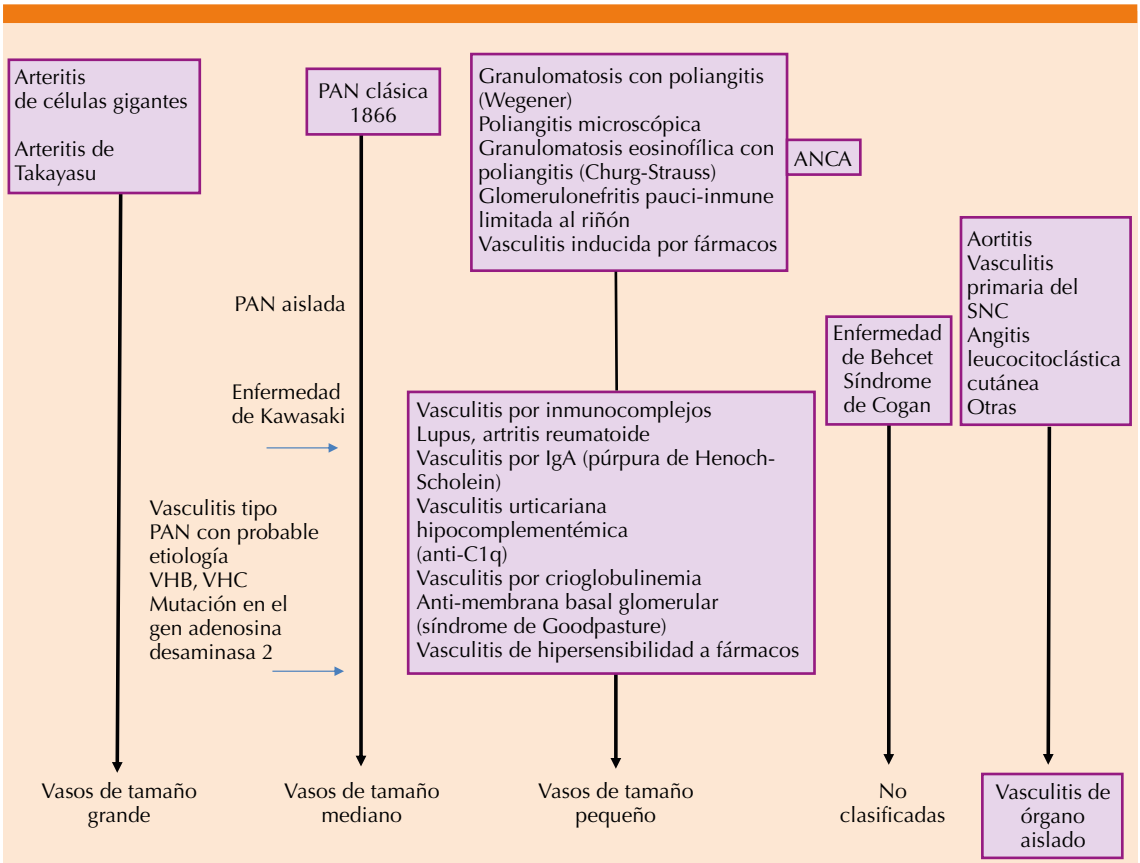


Figura 1. Tres principales tipos de vasculitis necrosantes y subtipos.

UTILIDAD DE LOS TÍTULOS SÉRICOS ANCA EN ENFERMEDAD ACTIVA Y RECAÍDA

En el reporte de 1985[5] los autores señalaron que los títulos de ANCA disminuyen o desaparecen con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, esta relación no es confiable. El papel de ANCA en la evaluación de actividad de enfermedad y predicción de remisión y recaída es controvertido. Mientras la utilidad de ANCA en el diagnóstico está bien establecida, la utilidad de determinaciones seriadas para evaluar la actividad de enfermedad y probabilidad de recaída no pudo determinarse después de una revisión sistemática de 22 estudios que incluyó 950 pacientes. La opinión general es que los títulos ANCA no deberían utilizarse como guía principal para vigilancia de la enfermedad o hacer modificaciones del tratamiento.[15,16]

¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON GPA PR3-ANCA Y MPO-ANCA?

En un estudio que analizaron 365 pacientes con vasculitis de vasos pequeños, 273 (75%) tenían GPA (PR3-ANCA+), 33 (9%) tenían GPA (MPO-ANCA+), 15 (4%) tenían GPA (ANCA-) y 44 (12%) tenían poliangitis microscópica (MPO-

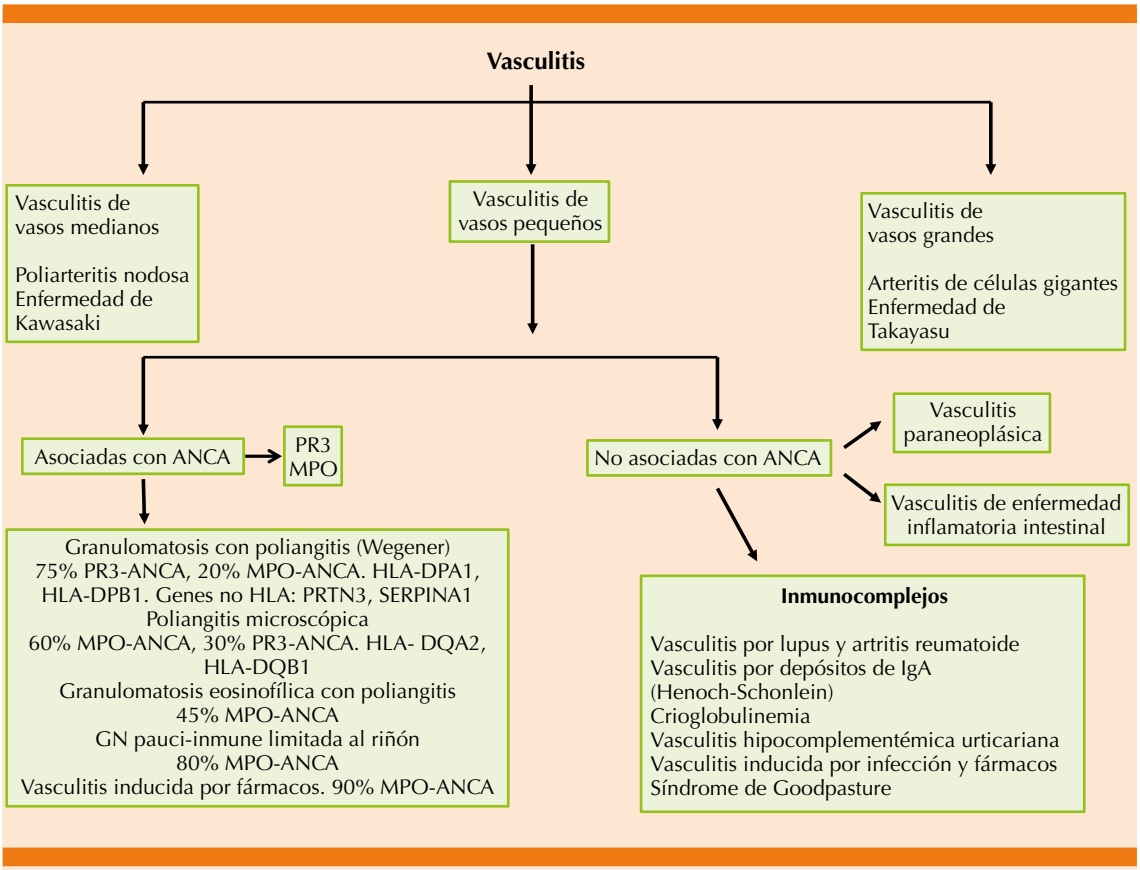


Figura 2. Vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA y no asociadas con ANCA.

ANCA+). De acuerdo con los investigadores, los pacientes con GPA (MPO-ANCA+) fueron significativamente más jóvenes al momento del diagnóstico, comparados con los pacientes con poliangitis microscópica (MPO-ANCA+). No se encontró diferencia significativa en la frecuencia de inflamación nasal, sinusitis, nódulos pulmonares, estenosis de la tráquea, perdida de la audición y masas orbitales. Con respecto a las manifestaciones relacionadas con capilaritis, la hemorragia pulmonar, glomerulonefritis y neuropatía ocurrieron con igual frecuencia y severidad en ambos grupos. Otro estudio retrospectivo incluyó 315 pacientes; 59 con GPA (MPO-ANCA+) se compararon con 118 pacientes con GPA (PR3-ANCA+) y 138 pacientes con poliangitis microscópica (MPO-ANCA+). Los autores encontraron que los pacientes con GPA (MPO-ANCA +) tuvieron mayor frecuencia de enfermedad limitada o localizada, alta prevalencia de estenosis de la tráquea, tratamiento con inmunosupresores menos agresivos y la edad de los sujetos fue más joven y con predominio de mujeres. Finalmente, no se lograron demostrar diferencias clínicas significativas entre los grupos. De acuerdo con los autores, el riesgo de recaída estuvo relacionado más con el fenotipo de vasculitis que con el tipo de ANCA (mieloperoxidasa o PR3) en sus pacientes.[17,18]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4143

¿ANCAS SON PATOGÉNICOS?

Los estudios experimentales sugieren que ANCAs con especificidad a mieloperoxidasa, pero no PR3, causan glomerulonefritis y vasculitis.[19] La evidencia clínica más directa de la patogenicidad de ANCAs se apoya en los casos reportados de transferencia transplacentaria de anti-mieloperoxidasa causando un síndrome similar a vasculitis en el recién nacido.[20,21] Sin embargo, no hubo reporte de biopsia pulmonar o renal. Silva y colaboradores[22] informaron el caso de una mujer que padeció poliangitis microscópica cinco años antes de su embarazo. Después del tratamiento de inducción, la remisión se mantuvo con prednisona y azatioprina. A pesar de concentraciones elevadas de anti-MPO la paciente eligió embarazarse y mantener la inmunosupresión. El parto llegó a término y el recién nacido se encontró normal y las concentraciones séricas de anti-mieloperoxidasa elevadas al nacimiento disminuyeron hasta su desaparición y no tuvo manifestaciones clínicas de vasculitis. Esto sugiere que los autoanticuerpos contra mieloperoxidasa no son suficientes para desencadenar la enfermedad. Sin embargo, no se explica por qué no todos los pacientes con GPA, poliangitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangitis tienen ANCA ni por qué persiste en algunos pacientes en remisión y, finalmente, no se encuentra correlación entre títulos séricos de ANCA y actividad de la enfermedad.

DEL RÉGIMEN FAUCI A RITUXIMAB

Fauci y colaboradores[23] mejoraron la supervivencia de pacientes con GPA al administrar la combinación de glucocorticoides por vía oral y ciclofosfamida por vía oral por un periodo de 12 meses, aunque la longitud de tiempo puede ser individual. Hoy día, el tratamiento de inducción a la remisión se ha reducido 3 a 6 meses debido a la asociación con cáncer, infecciones, anovulación y cistitis hemorrágica y continuar con metotrexato o azatioprina en la fase de mantenimiento. Si la vasculitis asociada con ANCA está mediada por células B, la depleción de células B con anticuerpo monoclonal al antígeno CD20 podría producir remisión con menos toxicidad.[24,25] (**Figura 3**). Dos estudios compararon rituximab y ciclofosfamida; los resultados fueron similares en eficacia.

CONCLUSIONES

Las vasculitis asociadas con ANCA son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación necrosante predominantemente de los vasos pequeños con diversas manifestaciones clínicas. La GPA y poliangitis microscópica reciben esquemas de tratamiento similares, la duración del tratamiento siguiendo la remisión es un asunto todavía no resuelto, como es la preferencia de prescribir ciclofosfamida IV u oral. La patogenicidad experimental y la transferencia transplacentaria ocurre con anti-mieloperoxidasa, aunque no en todos los casos comunicados.

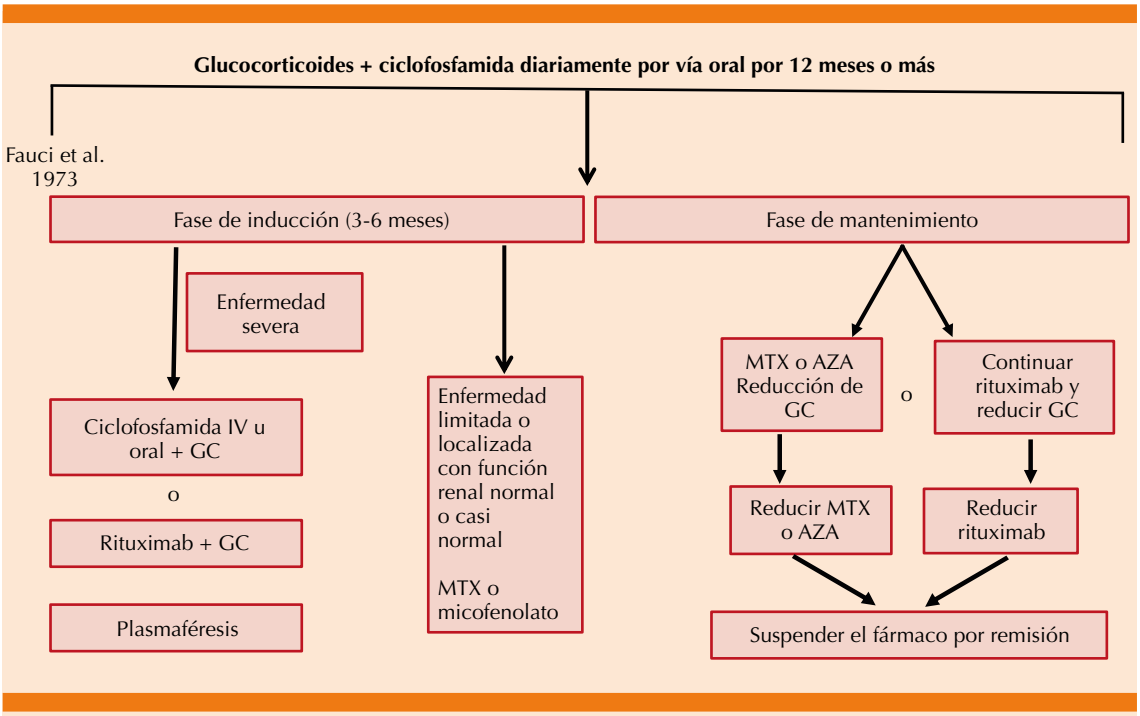


Figura 3. Evolución del esquema de Fauci de vasculitis necrosantes sistémicas.

REFERENCIAS

1. Alarcón-Segovia D. Classification of the necrotizing vasculitides in man. Clin Rheum Dis 1980; 6: 223-31. https://doi.org/10.1016/S0307-742X(21)00294-0.
2. Jennette, JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.
3. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: posible arbovirus aetiology? Br Med J 1982; 285: 606. doi: 10.1136/bmj.285.6342.606.
4. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V, Adam WR. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. Aust N Z J Med 1984; 14:277-8. doi: 10.1111/j.1445-5994.1984.tb03769.x.
5. Van der Woude FJ, Rassmusen N, Lobato S, Wiikk A, Permin H, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; 1: 425-29. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91147-x.
6. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizo A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. At Rev Rheumatol 2019; 15: 91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y.
7. Pham CT. Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. Nat Rev Immunol 2006; 6: 541-50. doi: 10.1038/nri1841.
8. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2019; 75: 124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
9. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L, et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 683-692. doi: 10.1038/nrrheum.2017.140.
10. Mercado U. Wegener's granulomatosis: The man behind the eponym. Cleve Clin J Med 1994; 61: 428-30. doi: 10.3949/ccjm.61.6.428.
11. Mercado U. Seventy-five years of microscopic polyangiitis-what have we learned? J Rheumatol 1999;10: 2081-2.
12. Mercado U. La primera descripción clínica de la granulomatosa con poliangitis (antes granulomatosis de Wegener). Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017; 55: 380-1.
13. Hidalgo VS, Silva AP, Undurraga SF, Soto IN, Marinovic MMA. Vasculitis ANCA-positivo en pacientes hipertiroideos usua-

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4143

rios de propiltiouracilo. Rev Med Chile 2006; 134: 475-80. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000400011.

14. Bilge NS, Kasifoglu T, Kork C. PTU-induced ANCA-positive vasculitis: an innocent or a life-threatening adverse effect? Rheumatol Int 2013; 33: 117-20. doi: 10.1007/s00296-011-2280-5.
15. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, Van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. Am J Kidney Dis 2006; 47: 15-23. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.09.022.
16. Falk R, Hoffman GS. Controversies in small vessel vasculitis-comparing the rheumatology and nephrology views. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 1-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328011cb80.
17. Miloslavsky EM, Lu Na, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2945-2952. doi: 10.1002/art.39812.
18. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nolle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis. A retrospective analysis of 315 patients from a German Vasculitis Center. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2953-2963. doi: 10.1002/art.39786.
19. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 2002; 110: 955-963. doi: 10.1172/JCI15918.
20. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary -renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs. Am J Kidney Dis 2005; 4: 758-61.
21. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 398-401. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61400-7.
22. Silva F, Spechs U, Sethi S, Irazabal MV, Fervenza FC. Successful pregnancy and delivery of a healthy newborn despite transplacental transfer of anti-myeloperoxidase antibodies from a mother with microscopic polyangiitis. Am J Kidney Dis.2009; 54:542-545.
23. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1973; 52: 535-61.
24. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
25. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. European Vasculitis Study Group: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 211-220. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.

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.

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 834-836.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4156

Modulación del nervio sacro en la incontinencia fecal

Sacral nerve modulation in fecal incontinence.

Sandra Martínez-Pizarro

Resumen

La prevalencia de la incontinencia fecal en la población general es del 8-9%, que aumenta con la edad y llega a ser del 15% en los mayores de 70 años. En los estudios de los últimos años se ha propuesto la modulación del nervio sacro como una terapia efectiva y mínimamente invasiva para pacientes con mejoría insuficiente después de la terapia conservadora. Es eficaz y segura en pacientes jóvenes y en mayores de 70 años y sobre diversas afecciones y también en la radioterapia pélvica. Tiene tasa de éxito mayor y menos complicaciones en mujeres que en varones. Sin embargo, para establecer recomendaciones generalizadas es necesario incrementar el número de investigaciones en este ámbito. De esta forma, los profesionales sanitarios podrán ofrecer a los pacientes los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas demostradas.

PALABRAS CLAVE: Incontinencia fecal; nervio sacro; tratamiento.

Abstract

Prevalence of fecal incontinence in the general population is of 8-9%, increasing with age, becoming 15% in those over 70 years of age. In recent studies, modulation of the sacral nerve has been proposed as an effective and minimally invasive therapy for patients with insufficient improvement after conservative therapy. It is effective and safe both in young patients and those over 70 years of age and on various pathologies including pelvic radiation therapy. It has a higher success rate and fewer complications in women than in men. However, to establish generalized recommendations, it is necessary to increase the number of investigations in this field. In this way, healthcare professionals will be able to offer patients the best care based on the latest scientific evidence.

KEYWORDS: Fecal Incontinence; Sacral nerve; Therapeutics.

Hospital comarcal de Huércal Overa, España.

Recibido: 12 de abril 2020

Aceptado: 5 de mayo 2020

Correspondencia
Sandra Martínez Pizarro
mpsandrita@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Martínez-Pizarro S. Modulación del nervio sacro en la incontinencia fecal. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 834-836.

ANTECEDENTES

La incontinencia fecal es la incapacidad para controlar las evacuaciones intestinales. Su prevalencia en la población general es del 8 al 9%, aumentando con la edad, en mayores de 70 años es del 15%. En los estudios realizados en los últimos años se ha propuesto la modulación del nervio sacro (SNM) como terapia efectiva y mínimamente invasiva para pacientes con mejoría insuficiente después de la terapia conservadora.[1]

En el estudio de Oliveira y su grupo,[2] realizado en 2019, se analizó la eficacia de la modulación del nervio sacro en pacientes con incontinencia fecal en América Latina. El estudio incluyó a 131 pacientes [119 mujeres, edad media de 62.2 años (límites: 19-87)]. La causa más común de incontinencia fecal fue la lesión obstétrica (n = 60; 45.8%). Después de la exitosa implantación del cable de prueba, el estimulador se colocó permanentemente en 129 pacientes (98.5%). Diecinueve pacientes (14.7%) tuvieron 19 complicaciones leves que incluyeron infección, dolor, dispositivo que funcionaba mal y hematoma. El reimplante después de la primera y segunda etapas fue necesario en 2 y 3 pacientes, respectivamente. La tasa de eliminación del dispositivo fue del 2.2%. En general, el 90% de los pacientes calificaron su mejoría como "significativa". Los resultados mostraron que la modulación del nervio sacro para tratar la incontinencia fecal es segura y eficiente.

En el estudio de Mege y colaboradores,[3] realizado en 2019, se exploró el efecto de la edad en el resultado de la modulación del nervio sacro, y en las tasas de revisión quirúrgica y explantación. En total se incluyeron 352 pacientes. Se observó un resultado similar al comparar pacientes menores de 70 años y de 70 años o más (un resultado favorable en 79.2 y 76.2%, respectivamente). La probabilidad de un tratamiento exitoso en función del tiempo fue similar en los dos grupos de edad. Las tasas de explantación y revisión no fueron influenciadas por la edad (tasa de explantación: 17% en pacientes menores de 70 años *versus* 14% en pacientes de 70 años o más, y tasa de revisión: 42% en pacientes menores de 70 años *versus* 40% en pacientes de 70 años o más). La probabilidad de explantación en función del tiempo fue similar en los dos grupos de edad. Los resultados sugieren que los pacientes mayores de 70 años que sufren incontinencia fecal se benefician de la modulación del nervio sacro con un riesgo similar al de una población más joven.

Un año más tarde, en 2020, Mege y su grupo[4] realizaron otro estudio en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la modulación del nervio sacro en pacientes con incontinencia fecal después de la radioterapia pélvica en comparación con los resultados de la modulación del nervio sacro para tratar la incontinencia fecal relacionada con otras afecciones. Los pacientes fueron emparejados (1:2) por edad y sexo con 38 pacientes implantados durante el mismo periodo para tratar la incontinencia fecal sin radioterapia previa. Entre 352 pacientes que recibieron un implante de modulación del nervio sacro permanente, 19 (5.4%) tuvieron incontinencia fecal después de la radioterapia pélvica. Después de un seguimiento medio de 3.5 ± 1.9 años, las tasas acumulativas de tratamiento exitoso fueron similares entre los grupos. Para las pacientes con incontinencia fecal después de la radioterapia pélvica, las tasas de éxito acumuladas fueron de 99.4, 96.7, 91.7 y 74.6% a uno, dos, tres y cinco años, respectivamente. La tasa de éxito a largo plazo de la modulación del nervio sacro para el tratamiento de la incontinencia fecal después de la radioterapia pélvica es similar a la de la modulación del nervio sacro para tratar la incontinencia fecal relacionada con otras afecciones más frecuentes. Este estudio sugiere que la incontinencia fecal después de

la radioterapia pélvica podría mejorarse con la modulación del nervio sacro sin mayor riesgo de complicaciones.

El estudio de Brochard y colaboradores,[5] realizado en 2019, examinó la eficacia y la seguridad de la modulación del nervio sacro en hombres con incontinencia fecal en comparación con las de la modulación del nervio sacro en mujeres. Un total de 469 pacientes (60 hombres [12.8%]; edad media = 61.4 ± 12.0 años) se incluyeron en el estudio, 352 (78.1%) (31 hombres [8.8%]) de los que recibieron un implante permanente. La proporción de hombres implantados/probados fue significativamente menor que la proporción de mujeres implantadas/probadas. Después de un seguimiento medio de 3.4 ± 1.9 años, las tasas acumulativas de tratamiento exitoso tendieron a ser menos favorables en hombres que en mujeres: 88.6, 75.9, 63.9 y 43.9 a uno, dos, tres y cinco años, respectivamente, en hombres; 92.0, 84.2, 76.8 y 63.6 a uno, dos, tres y cinco años, respectivamente, en mujeres. La tasa de revisión de infección y la tasa de explantación definitiva para tratar la infección fueron más altas en hombres que en mujeres. Las tasas de éxito a corto y largo plazos de la modulación del nervio sacro para tratar la incontinencia fecal fueron más bajas en hombres que en mujeres. La revisión y la explantación definitiva de las tasas de infección a largo plazo fueron significativamente mayores en los hombres.

CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios expuestos realizados en los últimos años muestran el potencial de la modulación del nervio sacro para tratar la incontinencia fecal. La modulación del nervio sacro se muestra como una terapia eficaz y segura en pacientes jóvenes y en mayores de 70 años. Es igual de eficaz en diversas situaciones relacionadas con la incontinencia fecal, incluida la radioterapia pélvica, aunque tiene tasa de éxito mayor y menos complicaciones en mujeres que en varones.

Por tanto, es importante la trasmisión de estos conocimientos a los profesionales sanitarios, especialmente a los que trabajan día a día en la clínica e investigación de la incontinencia fecal. Sin embargo, aunque la evidencia revisada muestre que pueden esperarse resultados positivos, la pequeña cantidad de investigaciones realizadas en humanos y el escaso número de muestra de algunos de los estudios no es suficiente para establecer recomendaciones generalizadas. Por ello, deben aumentarse las investigaciones en este campo. Con ello podrá examinarse la eficacia y posibles complicaciones a corto y largo plazos, explorar su posible efecto sinérgico con otras terapias y analizar su rentabilidad económica. De esta forma, los profesionales sanitarios podrán ofrecer a los pacientes los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas demostradas.

REFERENCIAS

1. Lamm S, Rosenberg R. Fecal incontinence. Ther Umsch 2019; 73 (9): 559-564. doi: 10.1024/0040-5930/a001040.
2. Oliveira L, Hagerman G, Torres ML, Lumi CM, Siachoque JAC, Reyes JC, et al. Sacral neuromodulation for fecal incontinence in Latin America: initial results of a multicenter study. Tech Coloproctol. 2019; 23(6): 545-550. doi. 10.1007/s10151-019-02004-y.
3. Mege D, Meurette G, Brochard C, Damon H, Lambrescak E, Faucheron JL, et al. Sacral nerve modulation for faecal incontinence: influence of age on outcomes and complications. A multicentre study. Colorectal Dis 2019; 21 (9): 1058-1066. doi: 10.1111/codi.14649.
4. Mege D, Meurette G, Trilling B, Lehur PA, Wyart V, Bridoux V, et al. Efficacy and safety of sacral nerve modulation for faecal incontinence after pelvic radiotherapy. Radiother Oncol. 2020; 146: 167-171. doi. 10.1016/j.radonc.2020.02.020.
5. Brochard C, Mege D, Bridoux V, Meurette G, Damon H, Lambrescak E, et al. Is sacral nerve modulation a good option for fecal incontinence in men? Neuromodulation 2019; 22 (6): 745-750. doi: 10.1111/ner.13017.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4156

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 837-841.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4260

Penis captivus ¿realidad o mito?

Penis captivus: reality or myth?

Guillermo Murillo-Godínez

As Britons never shall be slaves, so the penis never shall be captured
AC Jacobsen, 1945 (citado en Nation EF, 1973)

INTRODUCCIÓN

El fenómeno del pene cautivo (lat. *penis*[a] *captivus*) es: la imposibilidad de retirar el pene de la vagina después del coito[b]; es un fenómeno de existencia discutida, y en sus narraciones ocurren ocho elementos comunes, que aumentan el interés, sobre todo, por parte del público profano: deseo sexual excesivo, lugares prohibidos para la cita, miedo al descubrimiento, espasmo doloroso, *cri de coeur* (grito de desesperación), intervención correctiva, interés voyerista de los espectadores, y posible suicidio o castigo (Hyacinth MS, 2012). La bibliografía médica original, particularmente en español, es nula al respecto, aunque debería no serlo, pues, uno de sus descriptores, aunque en broma, fue William Osler (1849-1919), el famoso médico canadiense.

SINÓNIMOS POPULARES

Existen varios sinónimos médicos y populares, tales como: Hombre lapa[c], abotonamiento humano[d], enclavamiento genital (Oliven JF, 1974), y *cohesion in coitu*; las expresiones: vaginismo, bloqueo vaginal y va-

[a] Pene = lat. *penis* = cola.

[b] Navarro-Beltrán E (Coord.). Diccionario terminológico de ciencias médicas. Masson, Barcelona, 1992:944 (ítem: pene-cautivo).

[c] Por, lapa = molusco gasterópodo…que vive asido fuertemente a las rocas de las costas (DRAE).

[d] También se han reportado dos casos entre homosexuales, en coito anal, sucedidos en Tandil y en Necochea, en 1973 (De Tandil a Necochea y la desgracia de quedarse abotonado. El diario de Tandil 2013 jul. 7 (https://eldiariodetandil.com/2013/07/07/de-tandil-a-necochea-y-la-desgracia-de-quedarse-abotonado/) (consultado el 05-05-2020).

Medicina Interna, Querétaro, Qro., México.

Recibido: 10 de mayo 2020
Aceptado: 31 de agosto 2020

Correspondencia
Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:
Murillo-Godínez G. *Penis captivus* ¿realidad o mito? Med Int Méx. 2021; 37 (5): 837-841.

gina dentada se usan, a veces, indistintamente, pero no son sinónimos (Hyacinth MS, 2012).

FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno sería desencadenado por la combinación de: incremento progresivo de la ingurgitación peneana intravaginal, contracciones fisiológicas vaginales durante el orgasmo, espasmo de la musculatura que implica el elevador del ano, el bulboesponjoso y el bulbocavernoso de la mujer (compresores o constrictores de la vagina), superficial y profundo del periné, y pubococcígeo, espasmo desencadenado por el temor al descubrimiento durante una relación ilícita[e] (Hühner M, 1917).

CASOS REPORTADOS, TERAPÉUTICAS Y DESENLACES

Entre los casos legendarios y reales (raros), su tratamiento, y su resolución, están:

Homero, en la Odisea (Penguin Books, 1981:130), menciona cómo Hefesto (Vulcano) logró que ocurriera el caso entre Ares (Marte) y Afrodita (Venus), ante la "risa incontrolable" de los dioses; el fenómeno fue provocado por Hefesto, por el rechazo que había sufrido de Afrodita, debido a la cojera de aquél; la pareja es liberada solo cuando Poseidón (Neptuno) acepta pagar una multa, con la anuencia de Zeus (Júpiter) (Boeckelman WA, 1979; Hyacinth MS, 2012).

En 1372, Geoffery IV de la Tour-Landry (1330-c.1402), en su obra *Livre pour l'enseignement de ses filles* (también llamado el *Libro del caballero en la torre*), relató cómo un hombre llamado Pers Lenard "tuvo relaciones carnales con una mujer" encima del altar de una iglesia, por lo que Dios "los ató firmemente a los dos esa noche". Al día siguiente todo el condado vio a la pareja todavía entrelazada "firmemente como un perro y una perra"; tras la pronunciación de oraciones y uso de agua bendita, el largo coito de la pareja llegó a su final, aunque, se vieron obligados a regresar a la iglesia durante tres domingos, desnudos, y flagelarse públicamente (Kremer W, 2014).

El francés medieval Manuel des Pechiez, en su libro titulado: *El libro de los pecados*, refiere el caso sucedido entre un hombre de nombre Richard y su esposa (Hyacinth MS, 2012).

En el siglo XVII, Diemerbroek, un anatomista, refirió un caso (citado por Rolleston, 1991, este autor también refiere que Borel refirió otro caso y también cita los casos sucedidos cerca de la iglesia de San Clitaucus, y el resuelto por la intercesión de San Guignerus).

El fenómeno fue descrito también por Martin Schuring (1656-1733), en 1729 (Ricci JV, 1945).

FW Scanzoni, en 1870, trató un caso[f].

Hildebrandt, en 1872, reportó haber visto otros tres casos[g] (Taylor FK, 1979).

La descripción del pene cautivo más famosa, aunque ficticia (Roberts R, 1979), fue hecha por el *alter ego* de W Osler, Egerton Yorrick Davis, en 1884, en una carta dirigida a Theophilus Parvin, y publicada con el título de: Vaginismo (Davis EY, 1884), la cual ha sido calificada como un "engaño eminentemente exitoso" (Golden RL, 2009), hecho por el "travieso" autor[h] (Altaffer LF, 1983).

[e] Cf. Stoeckel W, Reifferscheid K. Lehrbuch der Gynäkologie, S Hirzel, Leipzig 1933 (citado en Taylor FK, 1979).

[f] Beiträge zur Geburtskunde und Gynäkologie 1870; 7: 109.

[g] Ueber krampf des levator ani beim coitus. Archiv fur Gynakologie 1872; 3: 221.

[h] Se ha especulado que el motivo de la carta (ver **Apéndice**) fue jugarle una broma al editor de la revista, pues W Osler lo consideraba pedante y estaba molesto por un editorial de éste titulado: Una forma poco común de vaginismo (Nation EF, 1973).

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4260

E Heinrich Kisch, en 1910, cita que Fritsch informó haber atendido un caso en el que tuvo que administrar cloroformo a la mujer (Kisch EH, 1910).

Iwan Bloch, en su libro *The sexual life of our time in its relations to modern civilization*, editado en 1912 (Bloch I, 1912), relató otro caso de *penis captivus* que le ocurrió a un trabajador del muelle, en Bremen, Alemania (en 1908); la pareja tuvo que ser llevada a un hospital donde se le administró cloroformo a la mujer para separarlos.

Hubo un evento en Varsovia, en 1923, que terminó con un doble suicidio con arma de fuego de la pareja involucrada, después de que la prensa sensacionalista publicó la historia; en esa ocasión, el *penis captivus* afligió a dos amantes sosteniendo relaciones en un jardín después de que había cerrado, y la pareja solo pudo separarse después de que la mujer fuera anestesiada (Taylor FK, 1979).

Otro caso se reportó en la Costa de Oro, en 1941, en una publicación llamada *Ashanti Pioneer* (Mills W, 1979).

En 1947, hubo un caso en el Hospital Real del Condado de la Isla de Wight (Musgrave B, 1980[i]).

En sus memorias tituladas *An impossible woman* (1975), la amiga de Graham Greene, Dottoressa Elisabeth Moor, cuenta haber sido testigo de otro caso ocurrido en el Hotel Eden-Paradiso, en Anacapri, Italia.

Benjamín Beit-Hallahmi refiere otros dos casos (Beit-Hallahmi, 1985).

Pierrick Hordé refiere el caso ocurrido entre el francés Jean-Marc, recluta en Alemania, y su pareja Sylvie (Hordé P, 2000)

En 2008 se refiere un caso probable sucedido en Jamaica (The Jamaica Star, 2008).

En 2009 sucedió el caso entre Salvatore Mazzi, de 37 años, y Angelina Marcelo, de 26, en Bérgamo, Italia (Hyacinth MS, 2012).

Se han descrito otros eventos: en Kenia (en 2012, en el que el amante tuvo que reembolsarle al marido $230 USD, y un pastor orar por ellos, y en el mismo país, en la ciudad de Kisii, en noviembre de 2016), en Malawi, en Malasia (en 2001) (Colin C, 2001), y en Zimbabue (en 2013, entre una mujer de 38 años y un hombre de 44 años –el esposo trabajaba en Sudáfrica–, en donde ella demandó a su novio por embrujarla con un ritual llamado *runyoka*, con el fin, según ella, de manipular a voluntad sus genitales, mientras que el esposo pidió una indemnización con un rebaño de cinco vacas) (Hyacinth MS, 2012; Kremer W, 2014).

EPÍLOGO

Los relatos han oscilado entre considerar el fenómeno del pene cautivo una realidad quizá rara[j], o como una leyenda urbana; se ha dicho que es un mito (Dengrove E, 1965) proveniente de la observación humana del comportamiento de los animales[k], atribuyéndose la misma posibilidad, factible solo desde el punto de vista teórico (McCary JL, 1983). La condición en sí no representa un problema de importancia patológica orgánica, pero para la pareja afectada puede ser angustiante y tener secuelas psicológicas y sociales.

[i] Caso también corroborado por SW Wolfe.

[j] Alrededor de una veintena; existen otras dos publicaciones: Kvis D. Penis captivus. Cesk Gynekol 1971; 36 (5): 266-268 y Bondurant SW, Cappannari SC. Penis Captivus: Fact or Fancy? Med Aspects Hum Sex 1971: 224-233; el tema no es tratado en los textos clásicos de Urología, como: Campbell-Walsh (2016), Smith-Tanagho (2013); ni en los de Urgencias, como: Tintinalli (2012), Jiménez (2010), Moya (2011); ni en los de Ginecología, como: Williams (2012), Berek-Novak (2012).

[k] Entre los perros, ciertas características anatómicas lo hacen posible (Katchadourian HA, 1979).

En el cine, el fenómeno del pene cautivo ha estado presente en varias películas: Sweet Movie (1974), Car Trouble (1986), Urban Legend (1998) y La Tribu (2018), y en la literatura, en la novela de Jerzy Kosinki, *El pájaro pintado* (Grove Press, New York, 1965) [Hyacinth MS, 2012]. A pesar de la escasez de reportes médicos, en otros medios, abunda el material disponible, por ejemplo, en YouTube®, basta escribir el término para que en segundos se muestren multitud de videos alusivos (https://www.youtube.com/results?search_query=penis+captivus).

BIBLIOGRAFÍA

1. Altaffer LF 3rd. Penis captivus and the mischievous Sir William Osler. South Med J 1983; 76 (5): 637-641. doi: 10.1097/00007611-198305000-00026.
2. Beit-Hallahmi B. Dangers of the vagina. Br J Med Psychol 1985; 58 (4): 351-356. doi: 10.1111/j.2044-8341.1985.tb02652.x.
3. Bloch I. The sexual life of our time in its relations to modern civilization. Allied Book Co., New York, 1912: 433 (Cf. Bloch I, Paul E., The sexual..., Rebman Co., London, 1908: 28).
4. Boekelman WA. Penis captivus. BMJ 1979; 2 (6202): 1438-1439. https://doi.org/10.1136/bmj.2.6202.1438-d.
5. Colin, C Let's stay together! A panicky couple gets stuck during sex and is rushed to the hospital for disengagement. 2001 may. 22 (citado por Hyacinth MS, 2012).
6. Davis EY. Vaginismus. Med News (Philadelphia) 1884; 45: 673.
7. Dengrove E. Myth of the captive penis. Sexology 1965: 447-449.
8. Golden RL. William Osler, urolithiasis, and God's own medicine. Urology 2009; 74 (3): 517-521. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.041.
9. Hordé, P. Histoires extraordinaires de la médecine. Le Livre de Poche, «J'ai lu», Paris, 2000.
10. Hühner M. Vaginismus. En: A practical treatise on disorders of the sexual function in the male and female. FA Davis Co., Philadelphia, 1917: 183-184.
11. Hyacinth MS. "And thei might never parte": Penis captivus from antiquity to modern times. New Voices Psychol 2012; 8 (2): 39-52. https://hdl.handle.net/10520/EJC137264
12. Katchadourian HA, Lunde DT. Enfermedades sexuales, en: Las bases de la sexualidad humana. México: Editorial Continental, 1979: 434.
13. Kisch EH. The sexual life of woman in its physiological, pathological, and hygienic aspects. New York: Rebman Co, 1910: 340-341.
14. Kremer W. Cómo el pene puede quedar atrapado por la vagina durante el sexo. BBC News 2014 feb. 3. (https://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/02/140203_salud_sexo_pene_vagina_atasco_gtg) (consultado el 03-05-2020).
15. McCary JL, McCary SP. El sistema sexual masculino, en: Sexualidad humana de McCary. México: Manual Moderno, 1983: 42-43.
16. Mills W. Penis captivus. BMJ 1979; 2 (6199): 1225.
17. Musgrave B. Penis captivus has occurred. BMJ 1980; 280 (6206): 51. doi: 10.1136/bmj.280.6206.51-c.
18. Nation EF. William Osler on penis captivus and other urologic topics. Urology 1973; 2 (4): 468-470.
19. Oliven JF. Clinical Sexuality. A Manual for the Physician and the Professions. Philadelphia: Lippincott, 1974: 240.
20. Orlandini A, Orlandini CA. Diccionario del sexo, el erotismo y el amor. Buenos Aires: Valletta Ediciones, 2012: 417 (ítem: pene cautivo).
21. Ricci JV. One hundred years of Gynaecology 1800-1900. Philadelphia: The Blakiston Co., 1945: 552.
22. Roberts R. Penis captivus. BMJ 1979; 2 (6204): 1591. https://doi.org/10.1136/bmj.2.6204.1591-c.
23. Rolleston JD. Penis captivus: A historical note, en: Salisbury JE (ed.). Sex in the middle ages: A book of essays. New York: Garland Publishing Inc.,1991: 235.
24. Taylor FK. Penis captivus--did it occur? BMJ 1979; 2 (6196): 977-978. doi: 10.1136/bmj.2.6196.977.
25. The Jamaica Star Online 2008 may. 5 (Couple stuck during sex?) (http://old.jamaica-star.com/thestar/20080505/news/news1.html) (consultado el 10-05-2020).

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4260

Apéndice. Carta de W Osler a Theophilus Parvin (04-12-1884) (Nation EF, 1973, Cf. Hühner M, 1917; Hyacinth MS, 2012; Kisch EH, 1910; Orlandini A, 2012)

Dear Sir:

The reading of an admirably written and instructive editorial in the Philadelphia Medical News of 24th November, on forms of vaginismus, has reminded me of a case which bears out, in an extraordinary way, the statements therein contained.

When in practice at Pentonville, England, I was sent for, about 11 P.M., by a gentleman whom, on my arriving at his home, I found in a state of great perturbation, and the story he told me was briefly as follows:

At bedtime, when going to the back kitchen to see if the house was shut up, a noise in the coachman's room attracted his attention, and, going in, he discovered to his horror that the man was in bed with one of the maids. She screamed, he struggled, and they rolled out of bed together and made frantic efforts to get apart, but without success. He was a big, burly man, over six feet, and she a small woman, weighing not more than ninety pounds. She was moaning and screaming, and seemed in great agony, so that after several fruitless attempts to get them apart, he sent for me. When I arrived, I found the man standing up and supporting the woman in his arms, and it was quite evident that his penis was tightly locked in her vagina, and any attempt to dislodge it was accompanied by much pain on the part of both. It was, indeed, a case "De cohesione in coitu." I applied water, and then ice, but ineffectually, and at last sent for chloroform, a few whiffs of which sent the woman to sleep, relaxed the spasm, and released the captive penis, which was swollen, livid, and in a state of semi-erection, which did not go down for several hours, and for days the organ was extremely sore. The woman recovered rapidly and seemed none the worse.

I am sorry that I did not examine whether the sphincter ani was contracted, but I did not think of it. In this case there must have been also spasm of the muscle at the orifice, as well as higher up, for the penis seemed nipped low down, and this contraction, I think, kept the blood retained and the organ erect. As an instance of Jago's "beast with two backs", the picture was perfect. I have often wondered how it was, considering with what agility the man can, under certain circumstances, jump up, that Phineas, the son of Eleazer, was able to thrust his javelin through the man and the Midianitish woman (vide Exodus); but the occurrence of such cases as the above may offer a possible explanation.

Yours truly
Egerton Y Davis
Ex. US Army
Caughnawauga, Quebec,
4th December, 1884.

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 842-845.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4624

La evolución del tratamiento farmacológico contra COVID-19

The evolution of pharmacological treatment of COVID-19.

Luis Del Carpio-Orantes

Los primeros casos de neumonía por un nuevo coronavirus, hoy denominado SARS-CoV-2, y su entidad nosológica COVID-19, se reportaron en Wuhan, China, a finales de 2019. Adquirió rápidamente el título de pandemia por su distribución por el globo terráqueo en cuestión de días, actualmente ha llegado a afectar a más de 20 millones de personas en 188 países y con casi 800,000 defunciones, siendo una enfermedad aún sin un tratamiento específico y sin una vacuna que asegure inmunidad. Siendo una enfermedad nueva, emparentada con los coronavirus pandémicos SARS-CoV-1 y MERS CoV, que condicionan cuadros neumónicos graves con insuficiencia respiratoria aguda y elevada mortalidad, la preocupación mundial fue tener un tratamiento efectivo contra dichas manifestaciones intentando evitar la mayor morbilidad y mortalidad posibles.[1]

Los primeros fármacos que comenzaron a prescribirse eran conocidos por sus cualidades antivirales en otras enfermedades, como influenza, o administrados durante las pandemias de SARS y MERS de donde se inició la prescripción de los inhibidores de neuraminidasas (oseltamivir, peramivir), otros fármacos contra virus de la familia *herpesviridae* (aciclovir, valganciclovir), fármacos antihepatitis (ribavirina, interferón) y antirretrovirales prescritos en el VIH/SIDA (lopinavir/ritonavir, darunavir, emtricitabina-tenofovir); posteriormente, con base en la relativa utilidad durante las pandemias de SARS y MERS otros fármacos hicieron su aparición, principalmente macrólidos (destacando azitromicina) y antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina), que solos o en combinación prometían buenos resultados, mismos que nunca pudieron corroborarse alegándose toxicidad, principalmente en conjunción

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

Recibido: 11 de agosto 2020
Aceptado: 11 de agosto 2020

Correspondencia
Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Del Carpio-Orantes L. La evolución del tratamiento farmacológico contra COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 842-845.

con otros fármacos. En esas épocas destacó, además, la retractación de algunos documentos al respecto incluso de prestigiosas revistas debido a que hubo incongruencias en cuanto a sus recomendaciones. Destaca que en los grandes repositorios de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov) todavía hay estudios en fase de captación de pacientes o con resultados aún por darse a conocer.[2-5]

A medida que avanzaba la pandemia por las naciones europeas y ya con invasión americana, otros fármacos fueron sometidos a escrutinio, tocando el turno ahora a antiparasitarios (ivermectina, nitazoxanida) que por su actividad *in vitro* con otros coronavirus pandémicos conocidos se prescribieron teniendo el mismo destino, actualmente descartados.[6,7,8]

En contraparte los primeros fármacos que prometieron beneficio principalmente en pacientes con neumonía grave e hipoxia fueron los esteroides (dexametasona y metilprednisolona), mismos que aún gozan de dicha indicación y beneficio a partir de los resultados del estudio Recovery.[9,10]

A la par de éstos, otros fármacos que se implementaron –conociéndose ahora una etapa de hiperinflamación que en conjunto con la activación de la cascada de la inflamación ocurría en forma concomitante a la activación de la coagulación y que son responsables de la etapa pulmonar e inflamatoria de la enfermedad que conlleva alta mortalidad por eventos tromboembólicos agregados– fueron la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina primordialmente) que además de su efecto antitrombótico tiene otros efectos importantes contra esta enfermedad, como el efecto inmunomodulador, antiangiogénico, anticomplementémico, antitumoral y antifibrótico, así como los antagonistas de los receptores de IL-6 con su principal exponente: tocilizumab. Con este último fármaco al inicio de su administración hubo varios estudios que avalaban su función; sin embargo, en julio de 2020 la misma farmacéutica que lo produce emitió un comunicado con base en un estudio realizado por ellos mismos en el que decían que la efectividad de tocilizumab era nula al no conseguir mejorar el curso clínico ni la supervivencia (estudio COVACTA); sin embargo, curiosamente otro brazo de estudio menciona que al parecer la terapia combinada con remdesivir y tocilizumab podría tener beneficios (estudio REMDACTA) y otro más aún en proceso en pacientes con neumonía moderada a grave que ameritan estancia hospitalaria está en proceso (estudio EMPACTA).[11-18]

Asimismo, el mencionado remdesivir (fármaco que demostró utilidad en SARS, MERS y Ébola) al parecer es de los pocos antivirales que han tenido efectos positivos (mejorando la supervivencia en 68%) aunado al favipiravir, de fabricación rusa; ambos han demostrado acortar el curso clínico y disminuir la progresión de la enfermedad a formas severas, así como mejorar el pronóstico; actualmente se distribuyen en América; sin embargo, el alto costo del primero (aunado a que prácticamente fue acaparado por Estados Unidos) y las dificultades de importación del segundo han hecho difícil su presencia como opción terapéutica.[19,20]

Tras el desprestigio del tocilizumab (aún prescrito con fines de rescate en pacientes graves) entraron en juego otros fármacos conocidos como Jakinibs (tofacitinib, baricitinib), que al inhibir la vía de señalización de citocinas vía la inhibición de la janus cinasa (JAK), se logra disminuir la respuesta inmunitaria. Sin embargo, se están viendo fenómenos de inmunosupresión, incluso mayores que con tocilizumab, que han favorecido infecciones agregadas, principalmente micóticas.[21,22]

Otros fármacos que intentan situarse como adecuados para el tratamiento de COVID-19 son

Cuadro 1. Fármacos aceptados y desechados en el tratamiento contra el COVID-19

Fármacos desechados	Periodo	Región	Fármacos útiles
Oseltamivir/peramivir	Enero, 2020	China	
Azitromicina/claritromicina	Febrero, 2020	Asia, Europa y América	
Cloroquina/hidroxicloroquina	Marzo, 2020	Mundial	Enoxaparina
Lopinavir/ritonavir	Abril, 2020	Mundial	Dexametasona
Ivermectina/nitazoxanida	Mayo, 2020	Mundial	¿Favipiravir?
Interferón	Junio, 2020	Mundial	¿Remdesivir? ¿Pirfenidona?
Tocilizumab	Julio, 2020	Mundial	¿Remdesivir + tocilizumab? ¿Anakinra?
	Agosto, 2020	Mundial	¿Baricitinib, tofacitinib?

anakinra, que es un antagonista del receptor de IL-1 que tendría importancia al inhibir la respuesta hiperinmunitaria, ya se ha recomendado en pacientes que no han respondido a otros antiinflamatorios como tocilizumab; de igual forma a pirfenidona, un fármaco con acción antifibrótica pulmonar, se le han conferido otras ventajas, como inhibir la apoptosis, regulación negativa de la expresión de los receptores ACE2, disminuir la inflamación y el estrés oxidativo, que finalmente llevaría a la protección de los neumocitos y otras células afectadas por el SARS-CoV-2.[23,24]

Por último, algunas entidades gubernamentales y en salud han comenzado a "satanizar" a los profesionales de la salud por toda esta vorágine condicionada por la pandemia, en la que no se ha tenido tiempo de llevar a cabo grandes ensayos clínicos controlados con distribución al azar y en la que se han redoblado esfuerzos y actuado a través del ensayo error que, dicho sea de paso, es un método heurístico para obtener conocimientos que se usa en farmacología (para obtención de nuevos fármacos) y en el método científico (durante la formulación de hipótesis), por lo que su utilidad debe ser aceptada y tales entidades no deberían confundir a la población con comentarios desleales en los que la imagen del profesional de la salud ve mermada su integridad y puede ser sujeto de agresiones físicas o procesos legales que la misma pandemia ha favorecido.

La pandemia por COVID-19 sigue su apabullante curso por todo el planeta (actualmente en fase 3-4 de la OMS) y el médico, tratante de los afectados, sigue en su ejercicio ensayo-error (en espera de poder formular ensayos clínicos con distribución al azar) y de aprendizaje a través de él prescribiendo medicamentos en uso compasivo, que es una estrategia en la que se prescriben fármacos que han demostrado cierta utilidad antes de ser debidamente autorizados por las autoridades regulatorias, aguardando la esperanza de encontrar un fármaco eficaz y ulteriormente una vacuna efectiva que ayude al control total de la pandemia siempre bajo la máxima *primum non nocere*. Es factible que muchos más fármacos salgan a la luz como prometedores de eficacia frente al SARS-CoV-2 o sus complicaciones y, de igual manera, otros medicamentos serán borrados de la lista por no demostrar utilidad, lo cual no traduce mala praxis, falta de ética o moral de los profesionales de la salud, sino un intento desesperado por detener la pandemia y recuperar vidas humanas, lo cual debe ser reconocido dentro del espíritu de humanismo.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4624

REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L. Del 2019-nCoV al COVID-19, caracterizando la enfermedad. Med Int Méx 2020; 36 (3): 414-417. https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4009.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA 2020; 10.1001/jama.2020.6019. doi:10.1001/jama.2020.6019.
3. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. Curr Pharmacol Rep 2020; 1-15. doi. 10.1007/s40495-020-00216-7.
4. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020; 370: m2980. doi. 10.1136/bmj.m2980.
5. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 43 (3): 170-172. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.004.
6. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.
7. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Ther 2020; 10.1002/cpt.1889. doi:10.1002/cpt.1889.
8. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. J Virus Erad 2020; 6 (2): 52-60. doi:10.1016/S2055-6640(20)30017-0.
9. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith Z, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020; ciaa601. doi:10.1093/cid/ciaa601.
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. N Engl J Med 2020; 10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
11. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020; 18 (6): 1516-1517. doi:10.1111/jth.14842.
12. Cattaneo M, Morici N. Is thromboprophylaxis with high-dose enoxaparin really necessary for COVID-19 patients? A new "prudent" randomised clinical trial. Blood Transfus 2020; 18 (3): 237-238. doi:10.2450/2020.0109-20.
13. Xu X, Han M, Li T, Sun W, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117 (20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117.
14. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: A systematic review. J Clin Virol 2020; 127: 104380. doi. 10.1016/j.jcv.2020.104380
15. A study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (COVACTA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615.
16. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm
17. A study to evaluate the efficacy and safety of remdesivir plus tocilizumab compared with remdesivir plus placebo in hospitalized participants with severe COVID-19 pneumonia (REMDACTA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262.
18. EMPACTA trial. A study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in hospitalized participants with COVID-19 pneumonia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186.
19. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382 (24): 2327-2336. doi. 10.1056/NEJMoa2007016
20. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? J Antimicrob Chemother 2020; 75 (7): 2013-2014. doi:10.1093/jac/dkaa171.
21. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect 2020; 81 (2): 318-356. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.017.
22. Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, et al. JAK inhibition as a new treatment strategy for patients with COVID-19. Int Arch Allergy Immunol 2020; 181 (6): 467-475. doi:10.1159/000508247. 2020;181(6):467-475.
23. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, et al. Favorable anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe 2020; 28 (1): 117-123.e1. doi:10.1016/j.chom.2020.05.007
24. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. Med Hypotheses 2020; 144: 110005. doi:10.1016/j.mehy.2020.110005.

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 846-849.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5634

COVID-19, ese paréntesis global

COVID-19, that global parenthesis.

David Alejandro Cabrera-Gaytán

Conforme avanzaba la pandemia, salían a la luz frases cortas aisladas de mi cabeza; la primera fue "COVID-19: Una vieja caja china con un nuevo rostro", porque se ha mencionado que los sistemas de alerta temprana tuvieron sus limitaciones.[1] Posteriormente, surgieron más de acuerdo con el momento o evento, porque durante toda la pandemia se ha vivido (y para otros sobrevivido), múltiples vivencias, sensaciones y emociones y es un hecho que se está ante el cambio de época, cuya génesis es sanitaria con afectaciones de todos los sectores,[2] pero el mayor cambio y adaptación será el individual, la forma en que se ha afrontado, en lo que se ha hecho o dejado de hacer; porque ha puesto a prueba la capacidad de respuesta de cada uno de nosotros como individuos en una sociedad. Al inicio se concentró en China y ante esto, al inicio, el único enemigo no era el virus, sino los residentes de China, exaltando el racismo y xenofobia[3] cuando no había que juzgar personas a primera vista, ni tampoco a este virus nCov-2019. Así, con el transitar del tiempo, el virus pasó de nCov-2019 a SARS-CoV-2 que causa el COVID-19 que se hizo presente en más países rápidamente,[4] cuando *a)* el monstruo invisible se hace presente; *b)* el COVID-19 dejó de ser una simple palabra. Se convirtió en palabra de todos los días; *c)* no solo se propagaba el virus; también la angustia, la impotencia, el temor, la desinformación… la parálisis de un mundo ante algo tan pequeño.

De igual forma, ha sido una crisis urbana, porque la población más afectada ha ocurrido en zonas más precarias o de mayor concentración poblacional, como se ha documentado en las favelas de Brasil o municipios de México con estas condiciones (Iztapalapa en la Ciudad de México o Ecatepec de Morelos en el Estado de México, por mencionar algunos).[5] A distintos niveles se implementaron aislamientos y cuarentenas en los países y territorios, y se vieron compras de pánico al inicio, expresadas como: *a)* compras frenéticas de papel higiénico.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 22 de abril 2021
Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia
David Cabrera Gaytán
david.cabrerag@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Cabrera-Gaytán DA. COVID-19, ese paréntesis global. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 846-849.

Hay diarrea de pánico. *b)* ¡Ojalá tanto papel higiénico alcance para secar nuestras lágrimas!

A medida que el virus se fue extendiendo, los sistemas de salud de todo el mundo expusieron sus limitaciones necesitando reorganizarse; debido a que todos son vulnerables hace recordar las palabras de Iraj Harirchi[6] que este virus es democrático. No discrimina a las personas por sí mismas, pero a los sistemas y a las personas sí. Por lo que el cuestionamiento es ¿salud universal o enfermedad universal? Eso sí, es cobertura universal denominada pandemia.

Algunos países limitaron o cerraron vuelos provenientes de otros países y adicionado a la cuarentena, pues no queda más que decir que: se cancelan los vuelos. Solo queda viajar a la imaginación y *sobre-vivir* juntos en la neo-realidad. Y efectivamente llegó esa neo-realidad, denominada como la "nueva normalidad" (mejor dicho una "neo-realidad pandémica"), con la que se dio a conocer públicamente una serie de pasos para retomar progresivamente las actividades sociales y económicas, después de 50 días de confinamiento voluntario y con ello,[7] otros modos de vida y de retos como: *a)* se promueve la "Susana distancia". Cuando se necesita a "Susana compañía", y *b)* al regresar a la nueva normalidad, es igual que a la neo-letalidad.

Entre toda esta nueva normalidad, tuvieron que surgir nuevas adaptaciones laborales: el teletrabajo, que al menos en México se hizo de facto durante 2020 porque su regulación fue oficialmente el 11 de enero de 2021 mediante un decreto[8] que se presenta con distintas ópticas: *1)* para algunos fue la abolición del empleo, para otros fue la esclavitud telecibernética de trabajar. *2)* tan viral la transmisión como el encierro. ¿Sobreviviré a la realidad virtual laboral?, resumiendo la agenda en: Lunes: Facebook. Martes: Whatsapp. Miércoles: Webex. Jueves: MS Teams. Viernes: Zoom. Sábado: Instagram. Domingo: Twitter. Toda la semana está llena de reuniones y estando sin nadie en casa.

La población tuvo que aprender nuevos "términos" y consecuencias; tales como "Susana distancia", "nueva normalidad", "aplanamiento de la curva", etc., que se resumen en "teleexistencia", porque en los medios de comunicación, en la vida cotidiana el coronavirus lo es todo… es infodemia y no, es agenda del día, es el encierro, es la apertura de un negocio, es simplemente… la vida diaria de millones de personas que aprendieron que un beso o un saludo de mano son tan mortales como un disparo.

Algunos cumplieron con cabalidad la recomendación gubernamental del "quédate en casa"; con vivencias inimaginables; mientras en otros esa condición simplemente no era opción; sea uno u otro escenario nos pone en distintos puntos de vulnerabilidad. Mientras los que se quedaron en casa vivieron pensamientos como éstos: *1)* ¿Cómo ganar esperanza en un encierro constante? *2)* La colectividad quedó limitada a cuatro paredes. *3)* El contigo se fue; el contagio se quedó. *4)* En esta cuarentena me doy cuenta de que estoy lleno de colectividad cuasi-corporal: sistemas y aparatos conectados dentro de mí que me mantienen vivo. Mientras afuera hay otra colectividad de sistemas y aparatos fuera de uno que te mantiene vivo artificialmente. *5)* Cines cerrados. Restaurantes cerrados. Tiendas cerradas. Escuelas cerradas. También hay algunas mentes cerradas. Empero, aún hay corazones y mentes abiertas.

Se documentó que la violencia intrafamiliar ha aumentado con este nuevo fenómeno de cuarentena,[9] por lo que puede expresarse: *a)* Son varios días juntos. Ahora me pregunto: ¿Quién eres? ¿Quiénes somos? Y *b)* cuando se está embarazada: "mis hijos están a salvo, están dentro de mí. ¿Qué mayor protección les puedo dar?"

Y de repente surgen las variantes del Reino Unido, de Sudáfrica; aún no venía la recuperación de tales hallazgos cuando se dan a conocer otras variantes en México e India que siembran incertidumbre y expectativas; por lo que mientras el virus expresa variantes en su genoma; la vida sigue igual, sin variantes de salida (aunque haya vacuna). Se adiciona a todas estas vicisitudes de la pandemia, podría decirse que nuestro genoma necesita "mutar" para (sobre) vivir a algo que se llama distanciamiento social, porque se han tenido aciertos y errores y no sólo de la política, sino el problema es más profundo.[10]

Cuando se daba a conocer la primera variante, un nuevo libro (uno más) revelaría las inconformidades y comparaciones del manejo de la pandemia en México,[7] y la Organización Panamericana de la Salud[11] reveló que "Cada muerte representa una vida truncada y el sufrimiento inimaginable de sus familias y seres queridos" y con medidas más eficaces se evitarían miles de decesos[12] por lo que derivado de esto se reflexionaría: *1)* Ni los muertos se salvan de la mala política. *2)* La única curva aplanada es la línea isoeléctrica de un electrocardiograma. *3)* Antes era una fila para un trámite o quedarse en una sala de espera. Ahora, la fila es para un tanque de oxígeno y quedarse a la espera de obtener una cama. *4)* Hay golpes de las palmas para reconocer la labor del personal de salud, pero también hay golpes de cacerolas por la reapertura de restaurantes. Pero no hay golpes firmes para el control de la curva. *5)* La noche termina con las necro-cifras de la pandemia, que son la fragmentación de los días. *6)* Unos tocan las campanas por haber triunfado; a otros, les tocan las campanas por un adiós.

A la fecha, el COVID-19 se ha vuelto omnipresente, omnímodo, *omni-vitae*. Sin embargo, lo peor no es el COVID-19, sino lo que seremos después del COVID-19. Pero como se menciona típicamente, la esperanza muere al final, por lo que el objetivo es recuperar el tiempo perdido.

Y como últimas consideraciones, pero no las últimas para el personal de salud de todos los frentes o líneas y sectores, que esta pandemia abrió una oportunidad de oro para ser más visible la labor:

- Cada persona enferma que sale con vida del hospital aprecia la inauguración de una nueva vida.
- En el hospital hay un ABC: Abrir, nuestro corazón. Brindar la atención. Curarte del COVID-19.
- Mamá, tengo una nueva súper heroína: mi doctora.

REFERENCIAS

1. Frenk J, Gómez-Dantés O. COVID-19 y salud global diez reflexiones, Nexos, 2020, No. 43 (511): 20-22. En: Frenk J, Hómez O, Knaul F, Arrelola H. Salud: focos rojos. Retroceso en los tiempos de la pandemia. Debate. Septiembre, 2020. México.
2. Garretón MA, Mora C. ¿Cambio epocal? Reflexiones en dos momentos de la pandemia. Rev Mex Socio 2021; 83 (2): 197-215.
3. BBC Mundo. Coronavirus: el racismo que están enfrentando los asiáticos por a la enfermedad surgida en China. 31 de enero de 2020. Disponible en: https://bbc.com/mundo/noticias-internacional-51318220.amp.
4. Organización Mundial de la Salud. Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020.
5. Ziccardi A, Figueroa D. Ciudad de México: condiciones habitacionales y distanciamiento social impuesto, Covid-19. Rev Mex Socio 2021; 83(2):31-60.
6. Harirchi I. Coronavirus es un golpe al capitalismo al estilo de 'Kill Bill' y podría conducir a la reinvención del comunismo. En: Žižek S. Sopa de Wuhan. Editorial ASPO (Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio). Buenos Aires, 2020: 24.
7. Ximénez-Fyvie LA. Un daño irreparable. La criminal gestión de la pandemia en México. Planeta. México, 2020: 124.
8. Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforma el artículo 311 y se adiciona el capítulo XII Bis de la Ley Federal del Trabajo, en materia de Teletrabajo. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5609683&fecha=11/01/2021.
9. García AK. La violencia sí incrementó en la cuarentena: más llamadas de auxilio y más búsquedas en Google. El Economista. 24 de mayo de 2020. Disponible en: http://

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5634

eleconomista.com.mx/amp/politica/La-violencia-si-incremento-en-la-cuarentena-mas-llamadas-de-auxilio-y-mas-busquedas-en-Google-2020524-0002.html.

10. Redondo JL. El fracaso de la epidemiología: el cólera, las mascarillas, los bares y test. Hay derecho: por una conciencia cívica. 9 de febrero de 2021. Disponible en: https://hayderecho.expansio.com/2021/02/09/el-fracaso-de-la-epidemiologia-el-colera-las-mascarillas-los-bares-y-los-test/.
11. Organización Panamericana de la Salud. Rueda de prensa semanal sobre COVID-19: palabras de apertura de la Directora. 21 de abril de 2021.
12. Institute for Global Health Sciences. La respuesta de México al COVID-19: Estudio de caso. 2021.

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.

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 850-851.

https://doi.org/1024245/mim.v37i5.6888

La COVID y el idioma

COVID and the language.

Alberto Lifshitz

Se puede decir que otra víctima de la pandemia ha sido el idioma español, el castellano. Estoy consciente de que éste es un ejercicio ocioso y frívolo, pero no conviene que pase inadvertido. Sin pretender censurar a nadie, pues todos hemos caído en expresiones incorrectas o inconvenientes, y lo correcto lo determinan los hablantes, se trata solo de inducir reflexiones, no tanto para cambiar la manera de hablar o escribir, sino para entender mejor el fenómeno que vivimos.

Casi desde siempre, la cuarentena no ha sido de 40 días. Prevenimos infecciones por virus (que no son obviamente bacterias) con gel "antibacteriano" o "antibacterial". Tener temperatura no es, por supuesto, tener fiebre. Sabemos que las infecciones son consecuencia de la invasión de los tejidos de organismos vivos por microorganismos que se reproducen en su seno, pero resulta que "desinfectamos" superficies inertes y objetos desanimados que, acaso, estarán contaminados o colonizados, pero no infectados. Importamos del inglés el verbo sanitizar (que no existe en español) en vez de limpiar o higienizar. Usamos el adjetivo "inmune" que significa resistente a las infecciones (por ejemplo, en "autoinmune" que significa precisamente lo contrario) en vez de inmunitario que es lo referente a la ciencia de la inmunología. Como el término "cubrebocas" no abarca la nariz, lo usamos con la nariz de fuera, emitiendo y recibiendo microbios por ella. Al distanciamiento físico le llamamos distanciamiento social, lo que implicaría hasta dejar de comunicarnos por vía digital o telefónica. Llamamos "bicho malvado" –por supuesto como figura– a un virus que carece de connotaciones morales. Aunque la designación de "pandemia" abarca por definición una epidemia mundial, hay quienes le llaman "pandemia mundial o global". El virus COVID-19 no existe; el agente causal es el SARS-CoV-2 (algunos confianzudos simplemente le dicen "Corona") El "hisopado", que parece un argentinismo, no es sinónimo de "reac-

Secretaría de Educación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido: septiembre 2021
Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia
Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Lifshitz A. La COVID y el idioma. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 850-851.

ción en cadena de la polimerasa" (PCR), ni de prueba rápida de antígeno. En el idioma de la comunicación, algo viral es lo que se reproduce muchas veces y no lo producido por virus; a esto algunos le llaman "vírico". La infodemia es un exceso de información, no necesariamente de información falsa o desinformación. La posverdad es una mentira, intencionalmente fabricada para incidir en los estratos afectivos del receptor.

El artículo para designar este trastorno depende de si nos referimos a la enfermedad (*Coronavirus viral disease 19*) en cuyo caso es "la" COVID-19, o más bien hacemos alusión al agente que la causa o al padecimiento, que sería "el" COVID-19. Probablemente no hay enfermedades comórbidas sino coexistentes. Ninguna de estas observaciones tiene mayor importancia, pero debe haber muchas más.

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.

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 852-856.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3534

Tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en un paciente inmunocompetente

Miliary tuberculosis and autoimmune thrombocytopenic purpura in an immunocompetent patient.

Alonso Soto,[1] Liliana Chambi[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La tuberculosis miliar es una afección de difícil diagnóstico producida por la diseminación linfohematógena del bacilo tuberculoso habitualmente en un huésped inmunodeprimido. Su asociación con trombocitopenia autoinmunitaria es poco frecuente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 31 años, inmunocompentente, con diagnóstico de tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria con buena respuesta al tratamiento con dosis altas de glucocorticoides y terapia antituberculosa.

CONCLUSIONES: Aunque el diagnóstico de la púrpura trombocitopenia autoinmunitaria es eminentemente clínico, en casos de asociación con tuberculosis debe realizarse aspirado de médula ósea y biopsia de hueso para hacer el diagnóstico diferencial con mieloptisis tuberculosa, síndromes homofagocíticos o neoplasias hematológicas.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis miliar; púrpura trombocitopénica autoinmunitaria; trombocitopenia autoinmunitaria.

Abstract

BACKGROUND: Miliary tuberculosis represents a difficult diagnosis in clinical practice. It is due to lymphohematogenous dissemination of *M. tuberculosis* usually presented in an immunocompromised host. Its association with autoimmune thrombocytopenia is rare.

CLINICAL CASE: A 31-year-old male immunocompetent patient with miliary tuberculosis and immune thrombocytopenic purpura with good response to antituberculous treatment plus high dose of steroids.

CONCLUSIONS: Although the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura is eminently clinical, in cases of association with tuberculosis, bone marrow aspirate should be performed to do the differential diagnosis with tuberculous myelopthysis, hemophagocytic syndromes or hematological malignancies.

KEYWORDS: Miliary tuberculosis; Immune thrombocytopenic purpura; Autoimmune thrombocytopenia.

[1] Internista. PhD en Ciencias Médicas. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unanue. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB). Universidad Ricardo Palma, Perú.
[2] Médico residente. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unanue. Universidad Nacional Mayor de San Macos, Perú.

Recibido: 23 de septiembre 2019
Aceptado: 24 de noviembre 2019

Correspondencia
Alonso Soto
sotosolari@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Soto A, Chambi L. Tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en un paciente inmunocompetente. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 852-856.

ANTECEDENTES

Para el año 2017 la cifra de personas que tenían tuberculosis en el mundo se estimó en 10.4 millones.[1] En Perú la enfermedad es endémica, con incidencia estimada de 100 casos por 100,000 habitantes, ocupando el décimo quinto lugar de las causas de muerte[2] y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos[3] afectando predominantemente a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país.[4]

Una de las formas de más difícil diagnóstico y mayor mortalidad es la tuberculosis miliar.[5] Ésta implica las formas de diseminación linfohematógena que típicamente se manifiestan con imágenes micronodulares diseminadas de 1 a 5 mm en la radiografía de tórax, patrón precisamente conocido como miliar. El término miliar hace referencia a la observación en la anatomía patológica de la superficie del pulmón de pequeños nódulos blanquecinos similares a semillas de mijo. Puede ser resultado de una primoinfección o reactivación de un foco latente. Afecta con mayor frecuencia a ancianos, malnutridos y pacientes con alteración de la inmunidad celular. Sin embargo, es posible encontrarla en pacientes inmunocompetentes. Aunque representa del 1 al 3% de casos, es causa del 11.2% de muertes por tuberculosis en Perú.[6] Si bien se trata de una forma sistémica de tuberculosis, se considerada desde el punto de vista operativo como una forma pulmonar por la Organización Mundial de la Salud y por la norma técnica peruana.[7]

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una alteración autoinmunitaria adquirida, caracterizada por disminución en la cuenta plaquetaria menor de 100,000/µL debido a la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos y ausencia de padecimiento desencadenante. En términos clínicos, la enfermedad puede manifestar hemorragia de diversos grados e incluso ser asintomática.[8] También se manifiesta en asociación con otros trastornos (secundarios). Las causas secundarias incluyen enfermedades autoinmunitarias (particularmente el síndrome antifosfolipídico) e infecciones virales que incluyen virus de hepatitis C y de la inmunodeficiencia humana.[9]

En los pacientes con tuberculosis activa pueden observarse diferentes alteraciones hematológicas que incluyen monocitosis, basofilia, leucocitosis, anemia o pancitopenia. La trombocitopenia como única anomalía hematológica es muy infrecuente en el contexto de una tuberculosis y la manifestación de esta enfermedad como púrpura trombocitopénica de origen inmunitario es extremadamente rara. Se comunica el caso de un paciente con tuberculosis miliar que inició como púrpura trombocitopénica de origen inmunitario en un paciente inmunocompetente sin antecedentes patológicos previos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 31 años, natural de Cuzco, Perú, procedente de SJL, comerciante, sin antecedente de consumo de tabaco, alcohol ni otras drogas. Negó contacto epidemiológico con tuberculosis, otras enfermedades y cirugías, así como la ingesta habitual de medicamentos. Ingresó por emergencia del hospital con un tiempo de enfermedad de dos meses de inicio insidioso y curso progresivo caracterizado por epistaxis, petequias, hematuria y sensación de alza térmica. El paciente refirió que inició su enfermedad dos meses antes de su ingreso con astenia, sensación de alza térmica no cuantificada, sudoración nocturna y cefalea, frontal, automedicándose con intramusculares sin respuesta. Tres días antes de su ingreso el paciente tuvo epistaxis y aparición de lesiones petequiales en los miembros superiores y los hombros. Un día antes de su ingreso se agregaron escalofríos y hematuria macroscópica por lo que el paciente acudió a emergencia del

Hospital Nacional Hipólito Unanue, Perú, donde se decidió su hospitalización.

Al examen físico se encontró presión arterial de 100/60 mmHg. FC: 98 x´, FR: 20 x´, temperatura: 36.5ºC, $SatO_2$: 98% (fiO_2: 0.21). Paciente en decúbito dorsal, en regular estado general, regular estado de nutrición y regular estado de hidratación. Piel pálida con petequias en los miembros superiores. Tejido celular subcutáneo: ausencia de edemas. Linfáticos: adenopatías submandibulares de 1 x 1 cm. Tórax y pulmones: murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares, no se auscultaron ruidos agregados. Aparato cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad, ingurgitación yugular ausente, pulsos periféricos presentes, simétricos. Abdomen: ruidos hidroaéreos presentes. Blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial y profunda. Evaluación neurológica: despierto, lúcido, orientado en tiempo, espacio y persona, pupilas fotorreactivas, isocóricas, fuerza muscular conservada. Sin signos meníngeos ni de focalización.

Los exámenes auxiliares mostraron hemoglobina en 10.2 g/dL, VCM: 81.3 fL HCM: 26.4 CHCM 32.5. Leucocitos: 9100/µL y plaquetas: 2000/µL. Pruebas de ELISA-VIH, HTLV1 y VDRL no reactivas. El examen de esputo reveló la existencia de bacilos ácido alcohol resistente +++. La radiografía de tórax mostró un patrón intersticial con opacidades micronodulares de 2-3 mm distribuidas de forma difusa y uniforme en ambos pulmones (**Figura 1**). El aspirado de médula ósea reveló hiperplasia de la serie megacariocítica. **Figura 2**

Se inició terapia con pulsos de metilprednisolona 1 g al día durante tres días seguidos de prednisona 20 mg/8 horas por días con reducción progresiva y terapia. En paralelo se inició tratamiento con isoniacida 300 mg al día, rifampicina 600 mg al día, pirazinamida 1500 mg al día y etambutol 1200 mg al día. La evolución del paciente fue favorable, con normalización del recuento plaquetario a los 8 días del inicio de tratamiento, por lo que fue dado de alta asinto-

Figura 1. Radiografía de tórax que evidencia el patrón micronodular característico de la tuberculosis miliar.

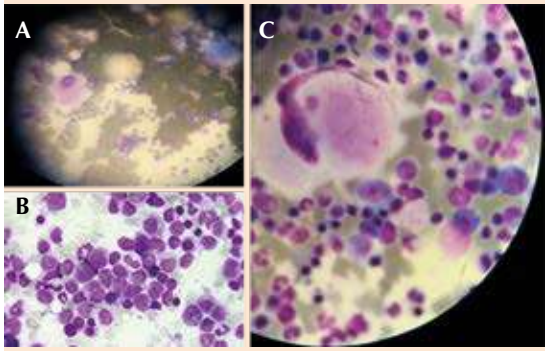


Figura 2. Aspirado de médula ósea que muestra incremento de la serie megacariocítica. **A.** Vista a menor aumento que muestra incremento de megacariocitos. **B.** Precursores hematopoyéticos de morfología y distribución normales. **C.** Vista a mayor aumento de un megacariocito de características normales.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3534

mático con terapia antituberculosa e indicación de retiro gradual de esteroides.

DISCUSIÓN

La tuberculosis miliar es una forma de tuberculosis caracterizada por la diseminación linfohematógena del bacilo tuberculoso. Aunque habitualmente se considera una forma de manifestación relativamente infrecuente, un estudio peruano encontró que alrededor del 10% de los casos de tuberculosis pulmonar frotis negativo tenían un patrón miliar en la radiografía,[10] lo que apunta a un posible subdiagnóstico debido a la dificultad en establecer el mismo en condiciones clínicas rutinarias. En algunas series se encuentra que el diagnóstico *antemortem* se establece solo en la mitad de los pacientes con esta afección. Asimismo, se asocia con alta mortalidad, particularmente en pacientes inmunodeprimidos, por lo que su diagnóstico oportuno es una prioridad. Aunque en general la confirmación bacteriológica es importante, en casos de tuberculosis miliar es razonable el inicio de terapia empírica debido a su alta mortalidad. En el caso bajo discusión se obtuvo una baciloscopia positiva en esputo, lo que permitió iniciar el tratamiento de manera temprana.

La trombopenia aislada, como forma de manifestación de tuberculosis, es muy infrecuente porque en la mayoría de los casos se asocia con granulocitopenia y anemia. En un estudio de 109 pacientes diagnosticados de tuberculosis miliar pudo comprobarse trombopenia (< 150,000 plaquetas) en un 23% de los casos, aunque en ninguno de ellos fue la única alteración hematológica.[11] Sin embargo, en 9 casos pertenecientes a otra serie de 846 con tuberculosis activa, se comprobó la existencia de púrpura trombocitopénica inmunitaria.[12] Las escasas publicaciones que han intentado demostrar el mecanismo por el que algunos pacientes con tuberculosis llegan a padecer púrpura trombopénica coinciden en señalar un mecanismo autoinmunitario basado en la producción de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos plaquetarios. Así, Boots y su grupo,[13] en un caso similar al aquí expuesto, demostraron por inmunofluorescencia la existencia de IgG en la superficie de la membrana plaquetaria. Aunque la autoinmunidad parece ser la causa más común de trombocitopenia en casos de tuberculosis miliar, ésta también puede asociarse con infiltración de la médula ósea, fenómeno conocido como mieloptisis tuberculosa o hemocitofagocitosis (es decir, una activación desproporcionada de la actividad de macrófagos en el sistema reticuloendotelial). La distinción clínica es difícil por lo que debe recurrirse al aspirado de médula ósea para establecer el diagnóstico definitivo. En la mieloptisis se encuentra el bacilo tuberculoso invadiendo la médula ósea frecuentemente coexistiendo con granulomas y células multinucleadas. En el caso de la hemocitofagocitosis suelen encontrarse macrófagos fagocitando precursores hematopoyéticos y en el caso de trombocitopenia autoinmunitaria la médula ósea puede ser normal o mostrar hiperplasia de la serie megacariocítica reactiva. En nuestro caso, se justifica el diagnóstico de la naturaleza inmunitaria de la trombopenia al considerar la normocelularidad hallada en la biopsia de la médula ósea, que permitió descartar otras causas potenciales de trombopenia, como conectivopatías o hiperesplenismo y comprobar la respuesta al tratamiento con corticoides.

El tratamiento de la trombocitopenia autoinmunitaria en el contexto de una tuberculosis miliar no está claramente establecido. Sin embargo, parece razonable el inicio simultáneo de corticosteroides y tratamiento antituberculoso. Otras opciones terapéuticas, como la inmunoglobulina endovenosa, pueden considerarse. Sin embargo, no se dispone de forma habitual en los hospitales del ministerio de salud peruanos y la respuesta ha sido disímil en casos de trombocitopenia asociada con tuberculosis.[12,14,15] El paciente fue tratado con pulsos de metilprednisolona

intravenosa (0.5 g/kg al día) los cinco primeros días del ingreso y prednisona (1.5 mg/kg al día) hasta que se comprobó un ascenso en la cifra de plaquetas durante su hospitalización. Si bien es cierto que puede ser controvertida la administración de pulsos de metilprednisolona, se optó por este tratamiento inicial considerando la severidad de la manifestación inicial. En paralelo se inició tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol de acuerdo con los lineamientos de la norma técnica peruana[7] con evolución favorable.

CONCLUSIONES

La asociación de trombocitopenia autoinmunitaria con tuberculosis miliar constituye un reto diagnóstico y terapéutico debiendo mantenerse un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos. La combinación de terapia específica antituberculosa con corticoides a dosis altas parece ser la mejor alternativa terapéutica en estos casos. La administración de inmunoglobulina o terapia de pulso con esteroides puede considerarse en casos de trombocitopenia grave.

REFERENCIAS

1. WHO. WHO Global Tuberculosis Report 2017. 2017.
2. Principales causas de mortalidad por sexo Perú, año 2014 [Internet]. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información; 2015. Disponible en: http://www. minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/ mortalidad/macros.asp100.
3. Ministerio de Salud - Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú, estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima: USAID 2012. [Citado el 20 de julio de 2016] Disponible en: http://www. dge.gob.pe/portal/do.
4. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010: documento tecnico [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2012. [Citado el 8 de Octubre de 2018]. Disponible en: http://bvs.minsa.gob. pe/local/minsa/1820.pdf.
5. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. Lancet Infect Dis. 2005; 5 (7): 415-30. doi:10.1016/S1473-3099(05)70163-8
6. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de Situación de Salud del Perú año 2013. disponible en http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=406&Ite mid=364.
7. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de Personas Afectadas por Tuberculosis. Resoluc Minist. 2013.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. Blood 2009; 113 (11): 2386-93. doi:10.1182/blood-2008-07-162503
9. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO, Anaya-Cuéllar I, Añorve-Hernández E et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2016; 17 (4): 268-286.
10. Soto A, Solari L, Agapito J, Acuna-Villaorduna C, et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. Braz J Infect Dis 2008; 12 (2): 128-132. doi: 10.1590/s1413-86702008000200006.
11. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. Am J Med 1990; 89: 291-296. doi:10.1016/0002-9343(90)90340-J
12. Al-Majed SA, Al-Momen AK, Al-Kassimi FA, Al-Zeer A, Kambal AM, Baaqil H. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. Acta Haematol 1995; 94: 135-138. doi:10.1159/000203995
13. Boots RJ, Roberts AW, McEvoy D. Immune thrombocytopenia complicating pulmonary tuberculosis: Case report and investigation of mechanisms. Thorax 1992; 47 (5): 396-7. doi:10.1136/thx.47.5.396.
14. Kakil IR, Mubarak AA, Al Suob H, Burney MA, Al Azawi SH, Aboudi K. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature. Qatar Med J 2006; 15 (1): 62-64.
15. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkan A, et al. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004. doi:10.1186/1476-0711-3-16.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3534

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 857-860.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3564

Infarto cerebral posterior que simula un ictus de la circulación anterior

Posterior cerebral infarction mimicking anterior stroke.

Carlos A Andrade-Castellanos,[1] Jesús Alberto Avilés-Estrada,[2] Elsa E Carreón-Bautista[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El infarto de la arteria cerebral posterior puede confundirse con un ictus de la arteria cerebral anterior en cerca del 17% de los casos. Distinguirlos mediante la clínica es difícil cuando la hemiplejía no asocia síntomas que indiquen lesión del mesencéfalo. La oclusión proximal de la arteria cerebral posterior traduce en infarto pontino paramediano y de la porción anterolateral del mesencéfalo. El infarto pontino paramediano deriva en trastornos de las funciones oculomotoras y pupilares; el anterolateral del mesencéfalo resulta en hemiplejía por afectación del pedúnculo cerebral. Distinguirlos resulta importante, pues los desenlaces clínicos varían.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 67 años de edad que manifestó un síndrome de Weber (síndrome alterno mesencefálico) secundario a la oclusión proximal de la arteria cerebral posterior.

CONCLUSIONES: Es fundamental considerar la existencia de un infarto de la arteria cerebral posterior en pacientes con hemiparesia-hemiplejía aguda que asocie anomalías oculomotoras, somnolencia y variaciones en el nivel de conciencia.

PALABRAS CLAVE: Infarto de la arteria cerebral posterior; ictus de la arteria cerebral anterior; accidente cerebral vascular; mesencéfalo; hemiplejía.

Abstract

BACKGROUND: Posterior cerebral artery infarction simulates middle cerebral artery infarction in approximately 17% of patients. The distinction is difficult when the hemiplegia is not associated with symptoms indicating a midbrain lesion. Occlusion of the proximal posterior cerebral artery results in paramedian and anterolateral midbrain infarction. Paramedian infarction results in oculomotor and pupillary disturbances, while anterolateral midbrain infarction results in hemiplegia. Distinguishing between these two infarctions is important given the potential implications for treatment and outcome.

CLINICAL CASE: A 67-year-old male patient with the clinical expression of Weber syndrome –which is a crossed or alternating clinical syndrome– as part of a proximal occlusion of the posterior cerebral artery.

CONCLUSIONS: It is essential to consider the existence of a posterior cerebral artery infarction in patients with acute hemiparesis-hemiplegia associated with oculomotor abnormalities, drowsiness, and variations in the level of consciousness.

KEYWORDS: Posterior cerebral artery infarction; Middle cerebral artery infarction; Stroke; Mesencephalon; Hemiplegia.

[1] Internista adscrito al Servicio de Medicina Interna.
[2] Médico residente de primer año de Medicina Interna.
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 6 de octubre 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia
Carlos A Andrade Castellanos
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como:
Andrade-Castellanos CA, Avilés-Estrada JA, Carreón-Bautista EE. Infarto cerebral posterior que simula un ictus de la circulación anterior. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 857-860.

ANTECEDENTES

El infarto cerebral se clasifica, según su naturaleza, en isquémico o hemorrágico. La forma isquémica representa más del 80% de los casos. Tales episodios son, por lo general, secundarios a un déficit del aporte circulatorio de tipo focal, como consecuencia de un fenómeno aterotrombótico o cardioembólico.

Las manifestaciones clínicas varían según el territorio vascular afectado. Lo más común, no obstante, son los síntomas neurológicos focales de inicio súbito, como la hemiparesia, la parálisis facial y los trastornos del habla.

El territorio vascular más afectado es el de la arteria cerebral media, que puede confundirse con uno de la arteria cerebral posterior en cerca del 17% de los casos.[1,2] Es más probable, además, que este último arroje resultados normales en la tomografía de cráneo inicial,[2] por lo que es una afección difícil de reconocer y tratar eficazmente. Distinguirlos resulta importante, pues los desenlaces clínicos varían. El pronóstico de los pacientes que sufren infarto del territorio de la arteria cerebral posterior suele ser favorable; el edema masivo y la herniación son infrecuentes y la mortalidad intrahospitalaria es menor cuando se compara con los infartos del territorio de la arteria cerebral media.[3] La discapacidad tras el evento depende de la extensión.[4]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 67 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y fibrilación auricular, quien acudió al servicio de urgencias por padecer un cuadro de hemiplejía izquierda de 5 horas de evolución. A la exploración física se encontró Glasgow de 10 puntos, somnolencia y hemiplejía del hemicuerpo izquierdo con importante pérdida sensorial. Los estudios generales de laboratorio fueron normales y la tomografía computada de cráneo sin contraste se reportó como normal. Se ingresó al área naranja de urgencias con diagnóstico presuntivo de infarto de la arteria cerebral media derecha y se realizaron estudios complementarios, entre ellos un electrocardiograma de 12 derivaciones que evidenció fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida. Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico y atorvastatina; no fue posible administrar trombolítico por ingresar fuera del periodo de ventana terapéutica. Posteriormente ingresó a cama de medicina interna con deterioro del nivel de conciencia, por lo que se intubó. Previo a ello se evidenció parálisis de la parte inferior de la hemicara izquierda, así como exodesviación del globo ocular derecho, ptosis palpebral y midriasis del mismo lado. Una nueva tomografía computada evidenció infarto de la arteria cerebral posterior derecha. **Figura 1**

El paciente mostró mejoría progresiva del estado de alerta; sin embargo, no fue posible su extubación temprana por lo que se colocó una cánula de traqueostomía. Se inició terapia de rehabilitación, con lo que el paciente tuvo cierta mejoría, aunque persistió con traqueostomía y gastrostomía por disfagia persistente al ser dado de alta.

DISCUSIÓN

La afectación de la arteria cerebral posterior se debe principalmente a un embolismo de fuente cardiaca o a placas de ateroma del sistema vertebrobasilar; la oclusión de su porción proximal puede causar infarto del mesencéfalo, el tálamo y los territorios de los lóbulos temporal y occipital.[5]

Distinguir mediante la clínica un infarto de la arteria cerebral media y de la arteria cerebral posterior es difícil cuando la hemiplejía no asocia síntomas que indiquen lesión del mesencéfalo.[1,6]

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3564

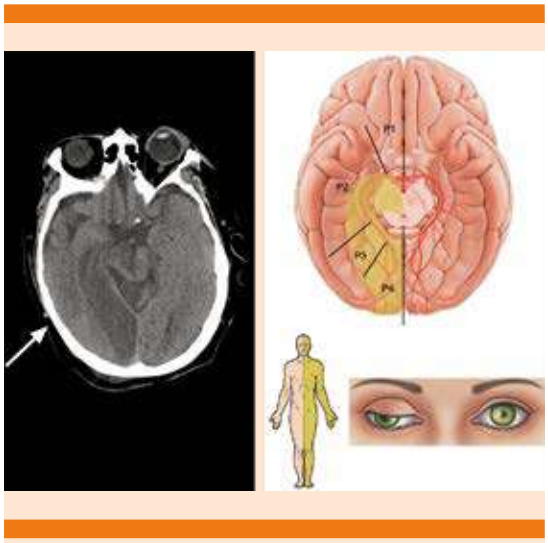


Figura 1. A. Tomografía computada de encéfalo sin contraste del paciente. **B.** Representación anatómica de los segmentos afectados en el paciente. **C.** Clínica que filió el evento a la oclusión proximal de la arteria cerebral posterior con síndrome de Weber asociado (hemiplejía y parálisis facial contralateral con parálisis del tercer par ipsilateral).

La oclusión del segmento P1 de la arteria cerebral posterior resulta en infarto pontino paramediano, mientras que la oclusión del segmento P2 traduce en infarto de la porción anterolateral del mesencéfalo. El infarto pontino paramediano conlleva trastornos de las funciones oculomotoras y pupilares; el anterolateral del mesencéfalo resulta en hemiplejía por afectación del pedúnculo cerebral. Otra anomalía asociada con el infarto paramediano es la afección del estado de vigilia. La somnolencia y las variaciones en el nivel de conciencia son características distintivas en fases tempranas, que pueden prolongarse hasta varios días tras el evento.[7] Las anomalías oculomotoras, muy especialmente la parálisis del tercer par craneal, ayudan a filiar los infartos del mesencéfalo.[8] El núcleo del tercer par –de Edinger-Westphal– y sus fascículos se localizan en el área paramediana. Varios síndromes mesencefálicos describen el daño de sus estructuras (Weber, Benedikt y Claude). El síndrome de Weber, descrito en 1863, se caracteriza por la afectación ipsilateral del núcleo y fascículos del tercer par craneal asociados con hemiplejía contralateral por daño en la vía corticoespinal y corticobulbar del pedúnculo cerebral (**Figura 1**).[9] La autopsia del caso índice de Sir Herman David Weber reveló una hemorragia en el pedúnculo cerebral, que explicó la parálisis ipsilateral del nervio oculomotor y la hemiplejía contralateral.[9]

Los infartos del mesencéfalo suelen acompañarse de isquemia de zonas aledañas. Según el registro del *New England Medical Center*, éstos son diez veces más comunes que los infartos aislados.[5] Entre las causas de estos últimos destacan las hemorragias e infartos que afectan al pedúnculo cerebral y los fascículos del tercer par, hasta aneurismas y neoplasias. Con todo, la oclusión proximal de la arteria cerebral posterior representó solo el 10% de los infartos en el registro señalado.[5] Otro registro, también de Estados Unidos, determinó que el 59% de los pacientes con afección proximal de la arteria cerebral posterior tienen alteración en el nivel de conciencia, lo que puede afectar la valoración inicial de signos y síntomas que indiquen lesión del mesencéfalo.[8]

Las características radiológicas permiten el diagnóstico preciso y descartan la herniación cerebral ante la existencia de anisocoria. Es preciso, además, realizar el diagnóstico diferencial con los denominados síndromes mesencefálicos alternos (Benedikt, Claude, Nothnagel, Parinaud, etc.), pues la pluralidad de signos y síntomas varían según la topografía y la extensión de la lesión.

El tratamiento es el propio de los infartos cerebrales (antiplaquetarios, estatinas y anticoagulación en pacientes con ictus cardioembólico); el soporte ventilatorio puede ser necesario por la extensión hacia el grupo respiratorio pontino

(centro neumotáxico), en tanto que la disfagia es atribuible al daño del núcleo ambiguo y de sus aferencias, que suele ser más intensa en los infartos de localización más rostral. La parálisis facial también es más común cuando hay lesiones rostrales.[10]

CONCLUSIONES

Es fundamental considerar la existencia de un infarto de la arteria cerebral posterior en pacientes con hemiparesia-hemiplejía aguda que asocie anomalías oculomotoras, somnolencia y variaciones en el nivel de conciencia. Es importante filiar estos datos con los denominados síndromes alternos mesencefálicos, de manera que pueda ofrecerse el tratamiento adecuado para la recuperación de la funcionalidad del paciente.

REFERENCIAS

1. Chambers BR, Brooder RJ, Donnan GA. Proximal posterior cerebral artery occlusion simulating middle cerebral artery occlusion. Neurology 1991; 41 (3): 385-390. doi: 10.1212/wnl.41.3.385.
2. Maulaz AB, Bezerra DC, Bogousslavsky J. Posterior cerebral artery infarction from middle cerebral artery infarction. Arch Neurol 2005; 62 (6): 938-941. doi: 10.1001/archneur.62.6.938.
3. Arboix A, Arbe G, García-Eroles L, Oliveres M, Parra O, Massons J. Infarctions in the vascular territory of the posterior cerebral artery: clinical features in 232 patients. BMC Res Notes 2011; 4: 329. doi: 10.1186/1756-0500-4-329.
4. Ng YS, Stein J, Salles SS, Black-Schaffer RM. Clinical characteristics and rehabilitation outcomes of patients with posterior cerebral artery stroke. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86 (11): 2138-2143. doi: 10.1016/j.apmr.2005.07.289.
5. Yamamoto Y, Georgiadis AL, Chang HM, Caplan LR. Posterior cerebral artery territory infarcts in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. Arch Neurol 1999; 56 (7): 824-832. doi: 10.1001/archneur.56.7.824.
6. Hommel M, Besson G, Pollak P, Kahane P, Le Bas JF, Perret J. Hemiplegia in posterior cerebral artery occlusion. Neurology 1990; 40 (10): 1496-1499. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1496.
7. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. Stroke 2003; 34 (9): 2264-2278. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087786.38997.9E.
8. Kumral E, Bayulkem G, Akyol A, Yunten N, Sirin H, Sagduyu A. Mesencephalic and associated posterior circulation infarcts. Stroke 2002; 33 (9): 2224-2231. doi: 10.1161/01.str.0000027438.93029.87.
9. Weber H. A contribution to the pathology of the crura cerebri. Medico Chir Trans 1863; 46: 121-139. doi: 10.1177/095952876304600112.
10. Kim JS. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. Brain 2003; 126 (Pt 8): 1864-1872. doi: 10.1093/brain/awg169.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3564

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 861-866.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3610

Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH

Hypersensitivity reaction due to antitubercular agents in an HIV patient.

Diego Alejandro Rangel-Rivera,[1] Claudia Lucía Figueroa-Pineda,[1] Adán Coronado-Galán,[2] Paola Andrea Peñaranda-Hernández,[2] Natalia Sofía Ibáñez-Yemail[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La reacción de hipersensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea es inusual en los pacientes tratados, con manifestaciones que van desde urticaria, prurito o angioedema, hasta choque anafiláctico potencialmente mortal. Se producen por la estimulación de linfocitos B productores de anticuerpos IgE, que desencadenan el proceso de respuesta inmunitaria contra los medicamentos o sus metabolitos. No hay una clara descripción de la hipersensibilidad a los medicamentos antituberculosos, lo que representa barreras para la intervención clínica, debido a las pocas opciones de tratamiento contra este agente infeccioso y a la carencia de guías de manejo para estos casos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 31 años de edad con antecedente de VIH, en tratamiento tetraconjugado categoría I contra tuberculosis pulmonar, quien tuvo una serie de reacciones de hipersensibilidad que escalaron desde manifestaciones cutáneas (prurito y exantema) hasta afectación de la presión arterial atribuidas al tratamiento farmacológico que requirió manejo con vasopresores.

CONCLUSIONES: Aunque el apego al tratamiento evita potenciales casos de farmacorresistencia, ésta puede verse influenciada por diversos efectos adversos, que incluyen la hipersensibilidad al fármaco. Por esta razón, se hace necesaria una aproximación médica compleja en tales situaciones, que incluyen la suspensión del tratamiento, desensibilización y readministración gradual del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Hipersensibilidad a los fármacos; tuberculosis; agentes antituberculosos; efectos colaterales relacionados con medicamentos.

Abstract

BACKGROUND: The drug hypersensitivity reaction to first-line anti-tuberculosis drugs is uncommon in treated patients, with manifestations ranging from urticaria, pruritus or angioedema, to anaphylactic shock potentially deadly. It is caused by the stimulation of B lymphocytes which produces IgE antibodies, that unleashes the process of immune response against drugs or their metabolites. There is no clear description of hypersensitivity to anti-tuberculosis drugs, which represents barriers to clinical intervention, due to the few treatment options to fight this infectious agent and the lack of management guidelines for these cases.

CLINICAL CASE: A 31-year-old female patient with a history of HIV, in category I tetra-conjugate drug therapy against pulmonary tuberculosis. The patient presented a series of hypersensitivity reactions, from skin manifestations (pruritus and rash) to blood pressure compromise attributed to the pharmacological management that required treatment with vasopressors.

CONCLUSIONS: Although adherence to treatment avoids antimicrobial resistance cases, it can be influenced by various adverse effects, including hypersensitivity to the drug. For this reason, a complex medical approach is needed in such situations, including suspension of treatment, desensitization and gradual readministration of the medication.

[1] Departamento de Medicina Interna.
[2] Estudiante de medicina, Escuela de medicina.
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 17 de octubre 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia
Diego Alejandro Rangel Rivera
diegorangelrivera@gmail.com
Adán Coronado Galán
coronado10000@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Rangel-Rivera DA, Figueroa-Pineda CL, Coronado-Galán A, Peñaranda-Hernández PA, Ibáñez-Yemail NS. Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 861-866.

KEYWORDS: Drug hypersensitivity; Tuberculosis; Antitubercular agents; Drug-related side effects.

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por agentes pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis,* que invade los pulmones produciendo lesiones granulomatosas.[1] Representa un gran reto para la salud pública, por el aumento de enfermedades que predisponen a la infección y por la creciente resistencia que este germen ha mostrado.[2.] El esquema antituberculoso de primera línea contra la tuberculosis en Colombia es la combinación de isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), que ha probado ser más efectiva que las otras líneas disponibles.[3,4] Sin embargo, para alcanzar el objetivo de eliminar microscópicamente al bacilo, proporcionar mejoría clínica y frenar la transmisión en la población, se requiere un régimen estricto, que debe extenderse alrededor de seis a diez meses.[3,5] La mala gestión en el tratamiento contra este agente infeccioso por parte del personal sanitario y el poco cumplimiento de los infectados al esquema antituberculoso tal cual es indicado son responsables de la resistencia de las micobacterias.[6,7]

De aquí nace la necesidad del buen apego al tratamiento por parte de los pacientes. Entre los factores más importantes para lograr el apego están las reacciones adversas a los medicamentos mencionados, con manifestaciones gastrointestinales, hepatotoxicidad y neuropatía periférica, entre otras.[8,9,10] No se encuentran cifras claras de la prevalencia de estas reacciones en todo el mundo; sin embargo, diversos estudios reportan una frecuencia que varía entre el 8 y el 85%.[11] También puede clasificarse en reacciones menores correspondientes al 5-20% de los casos, o mayores en 3-8% que obligan a suspender o cambiar medicamentos dentro del esquema.[12]

En este sentido, los casos de hipersensibilidad inmediata a antituberculosos son poco frecuentes, ocurren en el 3.1% de los pacientes con reacciones cutáneas, angioedema e incluso choque anafiláctico, este último en el 0.05% de los individuos con esquema antituberculoso.[13,14]

Se comunica el caso de una paciente VIH positivo quien tuvo reacción de hipersensibilidad al esquema antituberculoso con choque anafiláctico a la que se le practicó un proceso de desensibilización para poder continuar el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años de edad, residente de Bucaramanga, Colombia, vendedora ambulante, con antecedente de VIH estadio C3 (CD4 21 células/µL y carga viral de 1,520,000 copias/mL) sin terapia antirretroviral al momento por falla terapéutica e inicio de esquema antituberculoso, quien consultó a urgencias por padecer lesiones maculopapulares pruriginosas en las extremidades, el tórax y el abdomen asociadas con fiebre cuantificada, calor y edema facial 13 días después de iniciado el esquema antituberculoso, por lo que se suspendió el mismo. Se administró loratadina e hidrocortisona intrahospitalariamente y a la remisión de los síntomas se

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3610

inició tratamiento ambulatorio con hidroxicina y clobetasol tópico.

Al séptimo día después del egreso hospitalario, se retomó el esquema antituberculoso con reaparición de los síntomas, por tanto, acudió a consulta externa de infectología, de donde la remitieron al servicio de urgencias. Al ingreso se encontró en buena condición general, sin alteración de los signos vitales, talla de 1.58 m, peso de 58 kg, refirió pérdida no cuantificada de éste, con hallazgo de angioedema, inyección conjuntival y exantema generalizado con predominio en los miembros inferiores y habones sin soluciones de continuidad ni signos de sobreinfección o colección. Se inició tratamiento antihistamínico con alivio de los síntomas y tras valoración por infectología se inició esquema antituberculoso introduciendo los fármacos individualmente, uno nuevo cada tres días iniciando con etambutol, luego pirazinamida, isoniacida y rifampicina. Sin embargo, al tercer día manifestó a las 2 horas posadministración de pirazinamida, exantema, parestesias en los labios y la faringe, con posterior angioedema en esas regiones tres horas más tarde. Motivo por el cual se adicionó hidrocortisona, clemastina y crotamitón loción; con monitoreo cardiohemodinámico continuo que evidenció hipotensión (75/45 mmHg) a las 10 horas después de la dosis del fármaco, por lo que se requirió terapia de reanimación con líquidos endovenosos y soporte vasopresor con adrenalina en tres ocasiones.

Después de recuperar su estabilidad hemodinámica, se continuó tratamiento con isoniacida, con lo que volvió a manifestar las lesiones cutáneas que obligaron a la suspensión de este agente. El servicio de Infectología propuso un esquema de desensibilización que consideraba tratamiento intrahospitalario, con premedicación con antihistamínico y corticoide para administrar de manera escalonada e individual isoniacida y rifampicina a dosis de 10, 25, 50, 75 y 100% (**Cuadro 1**), reemplazando la pirazinamida por levofloxacina. Se solicitó valoración por el servicio de Alergología clínica que avaló el esquema realizado, consiguiendo una evolución médica favorable que permitió el egreso de la paciente.

DISCUSIÓN

Se comunica el caso de una paciente adulta media con antecedente de importancia de infección por VIH, quien acudió a consulta de urgencias por segunda vez ante la persistencia de síntomas sugerentes de reacción de hipersensibilidad por esquema antituberculoso compuestos por exantema y fiebre. De forma característica, la paciente tenía circunstancias que dificultaron su enfoque terapéutico: en primer lugar, antecedente de alergia a múltiples medicamentos (amoxicilina, cefalexina, ampicilina, hioscina y tramadol) y suspensión de medicamentos antirretrovirales por mutación genética, condi-

Cuadro 1. Esquema de desensibilización

Día/medicamento	Isoniazida (mg)	Rifampicina (mg)
1*	25	75
2	25	75
3	25	150
4	50	150
5	50	300
6	100	300
7	100	450
8	200	
9	200	
10	250	

Esquema acompañante: loratadina (10 mg VO cada día); ranitidina (150 mg VO cada día); prednisolona (inicial de 50 mg titulándose hasta 20 mg cada día).
* El esquema de desensibilización al antituberculoso prescrito a la paciente inició con isoniazida. Al alcanzarse el 100% de la dosis se dio un lapso de dos días antes de iniciar con rifampicina para determinar alguna manifestación adversa debida a este medicamento.

ciones altamente relacionadas con la aparición de reacción de hipersensibilidad.[13,15]

La bibliografía expresa que la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos al esquema antituberculoso en pacientes con VIH es alta comparada con grupos sin esta infección; en pacientes con VIH es hasta 100 veces más probable que ocurra una reacción de hipersensibilidad. Otros estudios reportan casos de reacción de hipersensibilidad al esquema antituberculoso en el 20% de los pacientes con VIH en comparación con el 1% de los sujetos sin VIH.[16,17,18] Se sabe poco de la razón de esta predisposición, pero se propone la disminución de las células reguladoras del sistema inmunitario, aumento del estrés oxidativo y otros factores farmacológicos, virales y genéticos que aumentan la respuesta inmunitaria.[19] Asimismo, se ha visto mayor incidencia de reacción de hipersensibilidad a medida que desciende el conteo de linfocitos CD4 con aumento de la inmunoglobulina E.[20] Estos pacientes suelen tener altas tasas de abandono con posterior falla en la efectividad del esquema antituberculoso.

Debido a las causas expuestas, se hace necesario el desarrollo de un protocolo de desensibilización al tratamiento, por lo que se decidió hospitalizar a la paciente e iniciar tratamiento con antihistamínicos, aconsejado por la Guía Canadiense de Tuberculosis.[21] Ante el alivio de los síntomas se retomó el tratamiento tetraconjugado escalonado, con lo que ocurrió reacción anafiláctica, junto con choque después de 10 horas de administrada la pirazinamida. En la bibliografía se han descrito casos de choque anafiláctico asociados con la administración de pirazinamida e isoniacida.[22,23] La pirazinamida es uno de los antituberculosos con mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos.[24,25]

Luego de la estabilidad hemodinámica gracias a la reanimación con líquidos y terapia vasopresora, se inició esquema de desensibilización direccionado por la respuesta de la paciente, teniéndose en cuenta los protocolos sugeridos por Nagarajan y su grupo y Kobashi y colaboradores.[5,26] Es importante evaluar la necesidad de un proceso de desensibilización a los esquemas antituberculosos, ya que son escasas las opciones de tratamiento contra el patógeno; la primera línea de medicamentos es la más efectiva, mientras que las demás muestran mayor número de reacciones adversas y menor efectividad, lo que complica el cambio de medicamento.[13,21,27]

La guía canadiense recomienda iniciar el protocolo con el medicamento menos probable de reacción adversa según la revisión detallada de la historia clínica o, de lo contrario, iniciar con isoniacida.[21] En nuestro caso, al considerar la imposibilidad de acceso a la unidad de cuidados intensivos y la consulta tardía de alergología que dirigiera la intervención de desensibilización, se inició con etambutol a dosis completas sin complicaciones y luego se administró isoniacida y rifampicina con dosis similares cada dos días para posteriormente hacerse el respectivo aumento. Una vez alcanzado el 100% de la dosis de isoniacida, se esperaron dos días para observar el comportamiento y continuar con rifampicina. Todo este proceso estuvo acompañado de premedicación antialérgica. Se resalta en el proceso la aparición de síntomas alérgicos leves al administrar el 75% de la dosis, con alivio y sin posterior recidiva, permitiendo alcanzar dosis plena. Se decidió cambiar la pirazinamida por levofloxacina a criterio del servicio de Infectología, ya que ésta fue la desencadenante del evento más grave durante el proceso, sin evidenciar ninguna manifestación de hipersensibilidad. Las fluoroquinolonas forman parte de la segunda línea contra la tuberculosis, por lo que se recomienda en casos de reacción de hipersensibilidad.[21,28] Al observar el logro de la terapia desensibilizadora se indicó tratamiento ambulatorio y se dio de alta médica, sin mani-

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3610

festar reaparición de síntomas de reacción de hipersensibilidad.

CONCLUSIONES

La reacción de hipersensibilidad al esquema antituberculoso es poco común y lo es aún más el choque anafiláctico. La existencia de múltiples variables en cada paciente puede entorpecer el enfoque terapéutico de los mismos por lo que se requiere el apoyo de un equipo interdisciplinario, jugando un papel decisivo en la mejoría de estas personas y en el proceso de desensibilización del esquema antituberculoso, por lo que esta acción es de suma importancia ya que las siguientes opciones de reemplazo no son igual de efectivas a los fármacos de primera línea. De igual modo, se destaca que el nivel de atención apropiado podría influir fuertemente en el alivio de este tipo de casos.

Agradecimientos

Expresamos nuestro gran sentido de agradecimiento al Centro Estudiantil de Formación Científica en Neurociencias de la UIS, por el apoyo y la orientación proporcionados durante el desarrollo del artículo. Cada sugerencia y corrección fueron oportunas y de gran utilidad para nosotros.

REFERENCIAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional. 9ª ed. Barcelona: Elsevier 2015: 371-376.
2. Pinilla RA, Murgueitio CR, Calderón VC, Mesa UA, Villalobos MW, Espinosa TF, Vega MT. Compendio de terapéutica, evidencia actual. 6ª ed. Bogotá: Celsus; 2017: 716-728.
3. Ministerios de salud y protección social de la república de Colombia. Circular 007 de 2015.
4. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018; 18: 333-341. doi: 10.1097/ACI.0000000000000462.
6. Arrossi S, Herrero MB, Greco A, Ramos S. Factores predictivos de la no adherencia al tratamiento de la tuberculosis en municipios del Área Metropolitana de Buenos Aires, Argentina. Salud Colect 2012; 8: 65-76.
7. Gutiérrez JB, Ruiz P, Casal M. Resistencias a fármacos en *Mycobacterium*. Rev Esp Quimioter 2013; 26: 332-336.
8. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. Clin Epidemiol Glob Health 2015; 3: 80-90. https://doi.org/10.1016/j.cegh.2015.10.005.
9. Bradley NJ, Barnett NE. Terapia antimicrobiana en pediatría. 23ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017;237-244.
10. Drew RH, Sterling TR. Antituberculous drugs: an overview. UpToDate 2019; (consultado en Enero 09, 2019). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/antituberculous-drugs-an-overview#H4044566
11. Elguera FF, Juárez MG. Síndrome DRESS durante tratamiento antituberculoso. Rev Soc Peru Med Interna 2011; 24: 207-211. https://doi.org/10.36393/spmi.v24i4.469.
12. Oliveira LR, Santos EN. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. J Bras Pneumol 2015; 41: 77-89. doi: 10.1590/S1806-37132015000100010.
13. Buhari GK, Keren M, Dursun AB, Güler M, Dulkar G, Kalaç N, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115: 39-44. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.015.
14. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Ardusso LR, Bernd LA, Latin American Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). Clinics 2011; 66: 943-947. doi: 10.1590/s1807-59322011000600004.
15. Boonyagars L, Hirunwiwatkul P, Hurst CP. CD4 count and risk of anti-tuberculosis drug-associated cutaneous reactions in HIV-infected Thai patients. Int J Tuberc Lung Dis 2017; 21: 338-344. doi: 10.5588/ijtld.16.0425.
16. Vanker A, Rhode D. Human immunodeficiency virus and allergic disease. Clin Immunol 2009; 22: 168-172.
17. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, Brindle R, Imalingat A, Wasunna K, Lucas S, Gilks C, Omwega M, Were J. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. Lancet 1991; 337: 627-30. doi: 10.1016/0140-6736(91)92447-a.
18. Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. Int J STD AIDS 2009; 20: 339-45. doi: 10.1258/ijsa.2008.008361.
19. Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019; 19: 272-82. doi: 10.1097/ACI.0000000000000545.

20. Yunihastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. Asia Pac Allergy 2014; 4: 54-67. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
21. Canadian Lung Association, Canadian Thoracic Society, Public Health Agency of Canada, Centre for Communicable Diseases and Infection Control. Canadian tuberculosis standards. Chapter 5. Treatment of tuberculosis disease. 7ª ed. Canada: 2014.
22. Bavbek S, Yılmaz İ, Aydın Ö, Ozdemir SK. Pyrazinamide-induced anaphylaxis: diagnosed by skin test and successful desensitization. Int Arch Allergy Immunol 2012; 157: 209-212. doi: 10.1159/000327537.
23. Crook MJ. Isoniazid-induced anaphylaxis. J Clin Pharmacol 2003; 43: 545-546.
24. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1472-1477. doi: 10.1164/rccm.200206-626OC.
25. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs. Med J Malaysia 2007; 62: 143-146.
26. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. Intern Med 2010; 49: 2297-301. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3590.
27. Thong BY, Chia FL, Tan SC, Tan TC, Leong KP, Tan JW, Tang CY, Hou JF, Chan GY, Chng HH. A retrospective study on sequential desensitization-rechallenge for antituberculosis drug allergy. Asia Pac Allergy 2014; 4: 156-63. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.3.156.
28. Kura MM, Hira SK. Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus infected patients with tuberculosis: role of desensitization. Int J Dermatol 2001; 40: 481-484. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01173-7.x.

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.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3610

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 867-873.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3644

Miocarditis aguda, manifestación inusual de loxoscelismo visceral

Acute myocarditis, unusual manifestation of visceral loxoscelism.

Ana Priscila Hernández-Ortega,[1] Maura Cecilia González-Guerrero,[2] Jaime Arias-Amaral,[3] José Manuel Becerra-Martínez[4]

Resumen

ANTECEDENTES: El loxoscelismo es un cuadro clínico resultante de la mordedura de la araña del género *Loxosceles*, constituye un importante problema de salud pública en varios países latinoamericanos, incluido México.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 31 años con loxoscelismo, padeció miocarditis aguda como manifestación inusual. También tuvo insuficiencia orgánica múltiple y, a pesar del pronóstico desfavorable, tuvo buen desenlace.

CONCLUSIONES: Se necesitan ensayos para implementar criterios diagnósticos que requieran estudios de laboratorio, como marcadores de hemólisis y concentraciones de esfingomielinasa D.

PALABRAS CLAVE: *Loxosceles*; antiveneno; lesión renal aguda; infecciones; insuficiencia multiorgánica.

Abstract

BACKGROUND: Loxoscelism is a clinical picture resulting from the bite of the spider of the genus *Loxosceles*, it constitutes an important public health problem in several Latin American countries, including Mexico.

CLINICAL CASE: A 31-year-old male patient with diagnosis of loxoscelism, presenting acute myocarditis as an unusual manifestation and multiple organ failure. Despite of an unfavorable prognosis, outcome was good.

CONCLUSIONS: Studies are needed to implement diagnostic criteria that require laboratory studies, such as markers of hemolysis and sphingomyelinase D concentrations.

KEYWORDS: *Loxosceles*; Antivenom; Acute kidney injury; Infections; Multiorgan failure.

[1] Internista adscrito al servicio de Terapia intermedia de Medicina interna.
[2] Médico residente de primer año de Medicina interna.
[3] Jefe de servicio de Medicina interna. Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud, Jalisco, México.
[4] Cardiólogo, imagen cardiaca. Miembro Honorario del Instituto Cardiovascular San Carlos, Madrid, España.

Recibido: 30 de octubre 2019
Aceptado: 26 de mayo 2020

Correspondencia
Jaime Arias Amaral
jariasa2009@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Ortega AP, González-Guerrero MC, Arias-Amaral J, Becerra-Martínez JM. Miocarditis aguda, manifestación inusual de loxoscelismo visceral. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 867-873.

ANTECEDENTES

El loxoscelismo es un cuadro clínico resultante de la mordedura de la araña del género *Loxosceles*, constituye un importante problema de salud pública en varios países latinoamericanos, incluido México. El veneno de la araña *Loxosceles reclusa* contiene esfingomielinasa D, causante de hemólisis y necrosis. La araña se distingue por su color marrón y la silueta oscura en forma de un violín invertido del cefalotórax; recibe nombres como araña parda, marrón, viuda marrón o violinista; muerde cuando se siente atacada y lo hace una sola vez; es más letal el veneno de la hembra; mide de 0.6 a 2 cm y se le encuentra en lugares oscuros, mal ventilados o de difícil acceso.[1]

El veneno de esta araña es dermo-necrótico y viscerotóxico.[2] El principal componente tóxico es la esfingomielinasa D, que interactúa con las membranas celulares y otros elementos tisulares desencadenando alteraciones que implican el sistema del complemento y la activación de neutrófilos.[3]

La forma más común del envenenamiento es el loxoscelismo local o cutáneo (90%); se caracteriza por dolor, edema y eritema en las primeras 6 a 8 horas de la mordedura, que progresa a un halo de vasoconstricción e isquemia alrededor de la lesión. El dolor es intenso y los síntomas generales incluyen fiebre y eritema generalizado.[4] El loxoscelismo sistémico o visceral (10%) que se acompaña de alteraciones metabólicas, daño renal agudo, pulmonar y hematológico (anemia hemolítica y trastornos de la coagulación) es letal en más del 15% de los casos. Se manifiesta en 6 a 24 horas después de la mordedura y generalmente es precedido por fiebre. La principal causa de muerte en estos pacientes es insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada.[5,6]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 31 años, originario y residente de Trinidad García de la Cadena, Zacatecas, de ocupación campesino, sin antecedentes patológicos de importancia. Acudió al servicio de Urgencias 48 horas después de haber iniciado su padecimiento actual, refirió que durante la expedición a campo abierto tuvo dolor intenso y progresivo, tipo pulsátil en la cara lateral externa del tobillo izquierdo, acompañado de edema progresivo ascendente; no acudió a recibir atención médica. Un día después se agregó en el sitio de la mordedura una lesión de flictena con coloración rojiza-violácea y fiebre intermitente de 38.5ºC. **Figura 1**

A su ingreso al servicio tenía presión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 102 lpm, frecuencia respiratoria de 17, temperatura de 38.9ºC. Neurológicamente estaba íntegro, el sistema cardiopulmonar sin afectación, abdomen sin alteraciones. Se observó una placa violácea con vesícula de contenido hemorrágico y seroso con piel circundante violácea, con edema e hiperemia. El ultrasonido Doppler venoso de la extremidad afectada descartó trombosis venosa. Los estudios paraclínicos a su ingreso (48 horas después de la mordedura) arrojaron: creatinina 0.92 mg/dL (TFG MDRD 104.61), urea 102 mg/dL, sodio 136 mmol/L, potasio 3.15 mmol/L, cloro 94.8 mmol/L, calcio 7.5 mg/dL, Mg 2.2 mg/dL, fósforo 2.8 mg/dL, hemoglobina 15 g/dL, hematócrito 41.8%, plaquetas 59 x 10^3/µL, leucocitos 54.5 x 10^3/µL, neutrófilos 90.6%, procalcitonina 67.5 ng/dL. Pruebas de función hepática: bilirrubina total 8.03 mg/dL, bilirrubina directa 7.42 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.61 mg/dL, ALT 48 U/L, AST 37 U/L, deshidrogenasa láctica 163 UI/L, albúmina 2.8 g/dL fosfatasa alcalina 168 UI/L, GGT 146 UI/L. Perfil de coagulación: TP 18.4 seg, TTP 35.6 seg, INR 1.33 seg.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3644

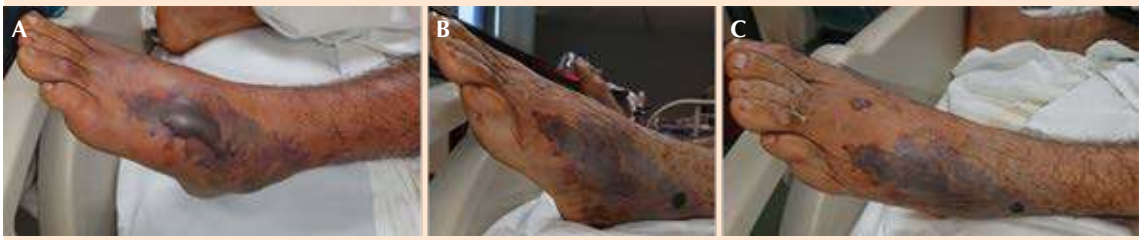


Figura 1. A. Lesión inicial. **B y C.** Mejoría clínica posterior al periodo de sepsis.

Se trató con líquidos altos, antimicrobiano empírico con carbapenémico y vancomicina. El paciente tuvo evolución tórpida con hipotensión resistente a líquidos, por lo que requirió la administración de vasopresores; se trasladó a la unidad de cuidados intermedios en donde se administró faboterápico tres días después de la mordedura de araña. Al tercer día del ingreso al hospital (5 días posteriores a la mordedura de araña), el paciente tuvo datos de dificultad respiratoria aguda, con datos clínicos y radiográficos de edema agudo pulmonar, así como acidosis respiratoria e hipoxemia, por lo que requirió apoyo con inotrópicos y ventilación mecánica invasiva. Tuvo, además, oliguria y aumento de azoados de manera progresiva requiriendo terapia renal de reemplazo continuo. Se tomaron enzimas cardiacas que reportaron CK 183 UI/L, CKMB 78 UI/L, troponina 15.4 ng/mL, péptido natriurético cerebral (BNP) 1086.6 ng/mL. Electrocardiograma con inversión de la onda T sugerente de isquemia, por lo que se solicitó ecocardiograma transtorácico (**Figura 2**), mismo que reportó disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo sin alteraciones de la contractilidad de algún sitio con función del ventrículo derecho conservada y sin alteraciones en la morfología o función de válvulas, por lo que se descartaron datos de isquemia miocárdica. En la resonancia magnética cardiaca el realce tardío de gadolinio pudo distinguir del de la miocardiopatía isquémica. **Figura 3**

Después del destete de aminas y habiendo descartado isquemia miocárdica, se inició tratamiento de insuficiencia cardiaca con digoxina y beta-bloqueador selectivo. Se retiró la ventilación mecánica invasiva. Por mejoría clínica, así como por el descenso de marcadores de inflamación y función renal sin afectación, se decidió el egreso del paciente de la unidad de cuidados intermedios y pasó a hospitalización a cargo del servicio de Medicina interna. No se logró aislar ningún microorganismo porque los cultivos se reportaron negativos, por lo que al haber mejoría clínica y procalcitonina negativa, se decidió desescalar el tratamiento antimicrobiano con clindamicina vía oral y el paciente fue egresado a su domicilio después de 20 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

En 2015 la Secretaría de Salud informó la presencia de la araña violinista en México, en especial en las zonas cálidas, aunque no se cuenta con cifras específicas del número de muertes que causa. En México, incluso el 11% de las intoxicaciones secundarias al veneno de animales corresponde a las mordeduras de araña y por cada 1000 casos, 100 requieren hospitalización. Por no ser una enfermedad de notificación obligatoria y existir escasos reportes a modo de casos clínicos, se desconoce su verdadera incidencia, pero se mencionan 3 a 5 mil mordeduras al año.

Figura 2. Ecocardiograma transtorácico. **A.** Disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo FeVI 32% con patrón diastólico normal. **B.** Válvulas de morfología y función normal. **C.** Hipocinesia generalizada.

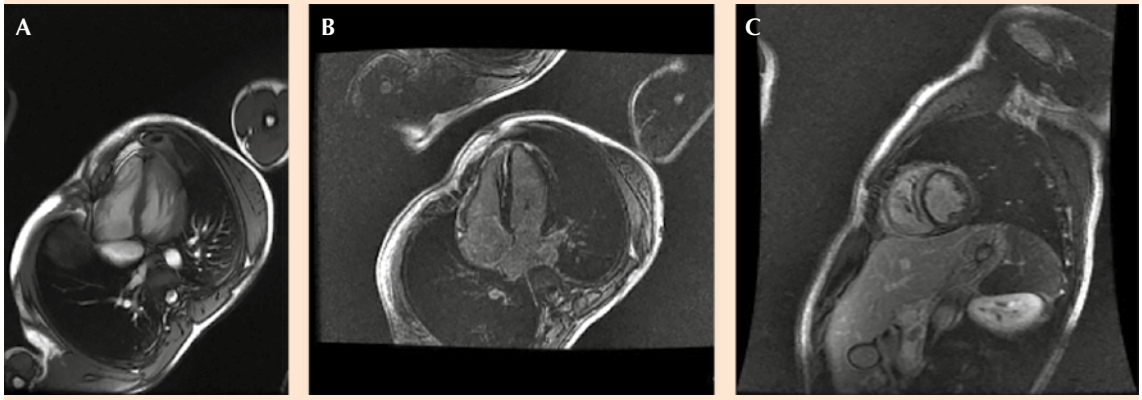


Figura 3. Resonancia magnética de corazón. **A.** Realce temprano parcheado y multifocal que no afecta el endocardio. Realce tardío parcheado de predominio en la pared lateral de VI originado en la porción epicárdica: patrón de estría medio-parietal en septo IV basal. **B.** Aumento focal o difuso de la intensidad de señal en secuencias STIR o potenciadas en T2. **C.** Alteración de la contractilidad segmentaria en SSFP: menor que realce.

En nuestro país, los estados con mayor registro de araña violinista son Guanajuato, Jalisco y el Estado de México.[7] El paciente en cuestión provenía de un lugar endémico, y, aunque la mayor parte de las mordeduras de araña violinista se reportan en casa habitación, en el caso comunicado había exposición a zonas en donde la araña también habita. Es difícil lograr la visualización de la araña, por lo general no existe dolor al momento de la mordedura; éste se produce a medida que evoluciona la lesión y es secundario a isquemia, luego de 2 a 18 horas. Cuando no es así, el paciente puede referir un dolor único, súbito y lancinante. En las primeras horas el cuadro puede no ser muy característico y confundirse con otras picaduras o mordeduras de insectos, celulitis, forúnculos, herpes simple infectado, herpes zoster, penfigoides, eritema multiforme, eritema migratorio, equimosis por traumatismos, entre otros.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3644

Una buena anamnesis y evaluación clínica son los únicos procedimientos de diagnóstico actuales.[8] No existe prueba de laboratorio que ayude a establecer el diagnóstico temprano de esta mordedura, pero, según la evolución clínica, es conveniente solicitar: biometría hemática completa, recuento de plaquetas, pruebas de coagulación, examen general de orina, pruebas de función hepática y renal, un frotis de sangre periférica y cultivo de la secreción.[9] En el caso del paciente, al momento del ingreso hospitalario, luego de 48 horas de evolución, ya mostraba datos de respuesta inflamatoria y sepsis con posterior estado de choque y datos de hipoperfusión severa, compatible con afección sistémica, pero sin datos de hemólisis.

Al momento no hay experiencias clínicas adecuadas que permitan evaluar la eficacia del suero heterólogo en el manejo del loxoscelismo.[10] En la actualidad se necesitan ensayos prospectivos y controlados, pero, por la naturaleza de los accidentes, se produce demora en el diagnóstico, lo que dificulta la ejecución de un buen diseño que repercuta en la conducta terapéutica.

El antiveneno está indicado dentro de las primeras 72 horas, en este caso no fue administrado debido a que en nuestro país el faboterápico específico no se encuentra disponible en todas las unidades hospitalarias.[11]

Malaque y colaboradores analizaron varios pacientes diagnosticados con loxoscelismo hemolítico cutáneo y reportaron sus datos clínicos y de laboratorio obtenidos durante las semanas 1 y 2 después de la picadura. La hemólisis masiva se observó solo en 2 casos, pero se registraron concentraciones elevadas de bilirrubina sérica y LDH,[12] como en el caso de nuestro paciente. Sin embargo, la lesión renal aguda solo se produjo en pacientes con hemólisis masiva, lo que sugiere que la lesión renal aguda es poco frecuente y ocurre exclusivamente en pacientes con hemólisis masiva a diferencia del caso que nos compete, la lesión renal aguda no se relacionó con hemólisis, sino con sepsis, lo que sugiere que la sobreinfección bacteriana del sitio de la herida local es una consideración importante en esta población.

En la bibliografía no se menciona la hemofiltración como parte del tratamiento del loxoscelismo visceral o sistémico; sin embargo, en nuestro paciente se observó mejoría significativa luego de haber iniciado el tratamiento con terapia continua de sustitución renal, lo que sugiere la necesidad de realizar estudios para evaluar la efectividad de la hemofiltración como coadyuvante del tratamiento en la disminución de toxinas en el paciente con afección sistémica por loxosceles.

Kimori-Okamoto y su grupo, utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* en células de ratón intoxicados con toxina de araña *Loxosceles*, evaluaron la posible participación de metaloproteinasas endógenas. Los resultados publicados indican que, en caso de loxoscelismo sistémico, la afectación renal se anuló mediante la administración de tetraciclina porque ésta inhibe la participación de metaloproteinasas que ocasionan apoptosis de las células renales.[13]

Los esteroides se han prescrito para prevenir la insuficiencia renal y la hemólisis, pero su eficacia está sujeta a debate. Otros tratamientos que pueden considerarse son la dapsona, el oxígeno hiperbárico y la escisión quirúrgica.[14] Debido a que se han atribuido efectos adversos a la administración de dapsona, como hemólisis, anemia e hiperbilirrubinemia, en nuestro paciente no se prescribió.

Una de las complicaciones graves de la intoxicación por mordedura de araña violinista no estudiada es la miocarditis aguda que padeció nuestro paciente y, a pesar de la sospecha, no

pudo confirmarse el diagnóstico debido a que no se realizó biopsia miocárdica. La manifestación clínica de la miocarditis es muy variable y puede simular otros trastornos cardiacos no inflamatorios, se necesita un alto nivel de sospecha clínica. Debe sospecharse miocarditis en pacientes con o sin signos y síntomas cardiacos, que tienen aumento de biomarcadores cardiacos (por ejemplo, troponina), cambios electrocardiográficos sugerentes de lesión miocárdica aguda, arritmia o anomalías de la función cardiaca. Típicamente en el ecocardiograma se observa aparición aguda o subaguda de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o resonancia magnética cardiaca,[15] mismos que se realizaron en el paciente.

Al no existir causa aparente del daño miocárdico, los autores consideran conveniente realizar resonancia magnética de corazón ante la sospecha clínica de miocarditis en la que el patrón de realce tardío de gadolinio en la miocarditis generalmente puede distinguirse del de la miocardiopatía isquémica. En la miocarditis afecta preferentemente al epicardio y al miocardio medio con preservación del endocardio.[16] Además, la resonancia magnética cardiovascular permite la detección de varias características de la miocarditis, incluyendo hiperemia y edema inflamatorios, necrosis y cicatrices de miocitos, cambios en el tamaño y la geometría ventricular, anomalías regionales y globales del movimiento de la pared e identificación del derrame pericárdico acompañante.[17] Los hallazgos de la resonancia pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de miocarditis, aunque la sensibilidad es variable y depende del tiempo, y las anomalías no son específicas, por lo que el estudio histopatológico (criterios de Dallas),[18] la inmunohistoquímica y las herramientas moleculares de PCR son los estándares aceptados para el diagnóstico de miocarditis. Se necesita realizar una resonancia magnética de corazón a las 4 semanas de la sospecha de miocarditis para identificar la normalización de señal en T2, así como la desaparición del edema y desaparición del realce en T1.

CONCLUSIONES

Esta revisión retrospectiva de gráficos estuvo limitada por el hecho de que el loxoscelismo es un diagnóstico clínico que se establece ante la existencia de síntomas sistémicos, una lesión cutánea consistente con mordedura de araña violinista e historia clínica. No hay una prueba confirmatoria para su diagnóstico. Creemos que se necesitan estudios para implementar criterios diagnósticos que requieran estudios de laboratorio, como marcadores de hemólisis y concentraciones de esfingomielinasa D. No existe suficiente evidencia de buena calidad que permita orientar la toma de decisiones en el manejo de sujetos con loxoscelismo cutáneo o cutáneo-visceral.

REFERENCIAS

1. Vetter RS. Arachnids submitted as suspected brown recluse spiders (Araneae: Sicariidae): loxosceles spiders are virtually restricted to their known distributions but are perceived to exist throughout the United States. J Med Entomol 2005; 42: 512-521. doi: 10.1093/jmedent/42.4.512.
2. Saraco S, De Roodt A. Envenenamiento por animales ponzoñosos. Loxoscelismo. ATA 2005; 67: 45-9.
3. Da Silva P, Bertoni R, Appel M, Mangili O, Gremsky W, Sanches S. Brown spider and loxoscelism. Toxicon 2004; 44: 693-709. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.07.012.
4. Swanson DL, Vetter RS. Loxoscelism. Clin Dermatol 2006; 24: 213-221. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.11.006.
5. Schenone H. Cuadros tóxicos producidos por mordeduras de araña en Chile: latrodectismo y loxoscelismo. Rev Méd Chile 2003; 131: 437- 44. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003000400013.
6. Vetter RS. Myths about spider envenomations and necrotic skin lesions. Lancet 2004; 364: 484-485. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16824-4.
7. Moranchel-García L, Pineda-Galindo LF, et al. Evolución clínica de pacientes con loxoscelismo sistémico y dermonecrótico en un hospital de tercer nivel. Med Int Méx 2017; 33 (1): 18-27.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3644

8. GPC. Diagnóstico y tratamiento de mordeduras por arañas venenosas. Consejo de salubridad General. SSA 523-11. CENETEC. México.
9. Hurtado-Valenzuela JG, Sotelo-Cruz N, Ibarra-Silva R. Envenenamiento por *Loxosceles reclusa* (araña "parda"). Rev Mex Pediatr 2005; 72: 85-88.
10. Ministerio de Salud de Chile. Efectividad del suero anti-loxosceles. Síntesis de evidencia, Santiago de Chile 2004.
11. De Roodt AR, Salomon OD, Lloveras SC, Orduña TA. Envenenamiento por arañas del género Loxosceles. Medicina (Buenos Aires) 2002; 62: 83-94.
12. Malaque CM, Santoro ML, Cardoso JL, Conde MR, Novaes CT, Risk JY, Franca FO, de Medeiros CR, Fan HW. Clinical picture and laboratorial evaluation in human loxoscelism. Toxicon 2011; 58: 664-671.
13. Kimori-Okamoto C, van den Berg CW, Masashi M, Gonçalves-de Andrade R, et al. Tetracycline reduces kidney damage induced by loxosceles spider venom. Toxins (Basel) 2017; 9 (3): 90. doi: 10.3390/toxins9030090.
14. Andersen RJ, Campoli J, Johar SK, Schumacher KA, Allison EJ Jr. Suspected brown recluse envenomation: a case report and review of different treatment modalities. J Emerg Med 2011; 41 (2): e31-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.08.055.
15. Howlett JG, McKelvie RS, Arnold JM, Costigan J, Dorian P, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials. Can J Cardiol 2009; 25 (2): 85-105.
16. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (8): 1649-54. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.067.
17. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 833. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000416.
18. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987; 1: 3-14.

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.

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 874-883.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3652

Síndrome de takotsubo

Takotsubo syndrome.

A Lorena González-Botello,[1] Ximena Borges-Ocejo,[1] Gerardo Lozano-Hernández,[1] Alejandro Almaráz-Ríos[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de takotsubo, también conocido como miocardiopatía por estrés, es una condición desencadenada por factores emocionales o estrés físico intenso; las mujeres posmenopáusicas representan la población predominante.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican dos casos; en el primer caso clínico se expone un síndrome de takotsubo primario en una paciente de 60 años de edad con dolor torácico, acompañado de respuesta neurovegetativa exagerada relacionado con un evento emocional previo. El segundo caso correspondió a una paciente de 69 años que sufrió una caída de su propio plano de sustentación, con contusión directa sobre el tórax, que dio lugar a un tórax inestable y posteriormente padeció un síndrome de takotsubo secundario. En ambos casos se encontró un electrocardiograma con inversión de la onda T y elevación del segmento ST, elevación de enzimas cardiacas y un estudio de imagen característico que mostró ausencia de lesión en las arterias coronarias, así como el ventrículo izquierdo con hipocinesia severa apical que daba la imagen característica en forma de jarrón de takotsubo.

CONCLUSIONES: El diagnóstico del síndrome de takotsubo es un reto debido a la similitud del cuadro clínico con un síndrome coronario agudo. El diagnóstico definitivo requiere una ventriculografía que muestre el patrón característico en la forma de la vasija que le da nombre al síndrome.

PALABRAS CLAVE: Takotsubo; miocardiopatía; síndrome coronario agudo; cateterismo cardiaco.

Abstract

BACKGROUND: Takotsubo syndrome, also known as stress cardiomyopathy, is a condition triggered by emotional factors or intense physical stress; postmenopausal women are the predominant population.

CLINICAL CASES: A series of cases is presented. In the first clinical case a primary takotsubo syndrome is exposed in a 60-year-old female patient with chest pain, accompanied by exaggerated neurovegetative response related to a previous emotional event. On the second case, a 69-year-old female patient suffered a fall in her own support plane, with direct contusion on the thorax, developing later a secondary takotsubo syndrome. In both cases an electrocardiogram with T-wave reversal and ST segment elevation, cardiac enzyme elevation, and a characteristic imaging study, showing no coronary artery injury, as well as a left ventricle with severe apical hypokinesia giving a characteristic image in the form of a vase of takotsubo.

CONCLUSIONS: The diagnosis of takotsubo syndrome is challenging due to the similarity of the clinical picture to an acute coronary syndrome. Definitive diagnosis requires a ventriculography that shows the characteristic pattern in the shape of the vessel that gives to the syndrome its name.

KEYWORDS: Takotsubo; Cardiomyopathy; Acute coronary syndrome; Cardiac catheterization.

[1] Médico interno de pregrado.
[2] Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios.
Centro Médico Dalinde, Ciudad de México.

Recibido: 31 de octubre 2019

Aceptado: 26 de mayo 2020

Correspondencia
A Lorena González Botello
lorenagbotello@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
González-Botello AL, Borges-Ocejo X, Lozano-Hernández G, Almaráz-Ríos A. Síndrome de takotsubo. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 874-883.

ANTECEDENTES

El síndrome de takotsubo consiste en una miocardiopatía por estrés, desencadenada ya sea por factores emocionales o un estrés físico intenso,[1] lo que causa disfunción sistólica transitoria de los segmentos apical y medio del ventrículo izquierdo, con contracción conservada de la base del ventrículo izquierdo, dando un aspecto en la ventriculografía, en forma de una vasija japonesa llamada takotsubo.[2]

Tiene incidencia del 1% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en México. Afecta con mayor frecuencia a mujeres posmenopáusicas y en la mayoría de los casos está precedida por un evento estresante, aunque también se han reportado casos sin desencadenante evidente.[2,3]

Este síndrome entra en la clasificación aprobada por la *American Heart Association* para cardiomiopatías reversibles, y en la cuarta definición de infarto, siendo parte de la clasificación dentro del grado II.[3,4]

El mecanismo fisiopatológico corresponde a la activación del sistema adrenérgico, tras un factor de estrés importante, en el que existe incremento de catecolaminas en la circulación sistémica y del miocardio, generando radicales libres y efectos de vasoespasmo. Estos radicales libres tienen repercusiones tóxicas para las células miocárdicas e inducen un proceso de apoptosis prematuro. Por otro lado, la liberación de catecolaminas lleva a la sobrecarga intracelular de calcio, lo que induce necrosis miocárdica. También se ha propuesto relación fisiopatológica con la deficiencia en la actividad de los estrógenos; sin embargo, hasta el momento no hay estudios consistentes al respecto.[5,6,7]

Este padecimiento se clasifica en dos subtipos clínicos: primario y secundario. En el síndrome de takotsubo primario los síntomas cardiacos agudos son el motivo de consulta, con o sin factores estresantes desencadenantes, mientras que el síndrome de takotsubo secundario ocurre en pacientes ya hospitalizados por alguna otra condición médica y se identifica como una complicación de la condición primaria.[2,8]

El cuadro clínico en fase aguda, los hallazgos en el electrocardiograma y los valores encontrados en los biomarcadores cardiacos son similares a los que se encuentran en un síndrome coronario agudo, con dolor torácico, disnea y síncope y, en menor frecuencia, edema agudo pulmonar, así como paro cardiaco, choque cardiogénico o arritmias ventriculares.[3]

El diagnóstico se basa en un cateterismo cardiaco invasivo que muestra las arterias coronarias sin obstrucciones y la ventriculografía muestra un engrosamiento característico del ventrículo izquierdo (VI) que conduce a diversos grados de disfunción aguda.[5]

Algunos de los hallazgos primordiales para el diagnóstico según los criterios establecidos por la Clínica Mayo son:

- Acinesia transitoria o discinesia del segmento ventricular izquierdo apical y ventricular medio.
- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva.
- Nuevas anomalías electrocardiográficas (ya sea elevación del segmento ST o inversión de la onda T).
- Ausencia de traumatismo craneal reciente con sangrado intracraneal, feocromocitoma, enfermedad coronaria obstructiva, miocarditis o miocardiopatía obstructiva.

Electrocardiograma

Las alteraciones más comunes en el electrocardiograma no necesariamente ayudan al diagnóstico diferencial. Los pacientes con síndrome de takotsubo pueden tener un ECG normal (11%), cambios en la onda T (39%), elevación del ST (39%), bloqueo transitorio de la rama izquierda (4%) o arritmias, como taquicardias auriculares, bloqueos y arritmias ventriculares (7%),[1] por lo que las anomalías pueden extenderse más allá de la distribución de una sola coronaria.[2]

Enzimas cardiacas

En la fase aguda, el síndrome de takotsubo imita a un infarto agudo de miocardio en la elevación de enzimas cardiacas, como la troponina, la CPK y CKMB.[3,5]

La troponina se libera típicamente en el contexto de lesión miocárdica, puede llegar a elevarse en ciertas condiciones con aumento de la permeabilidad de la membrana; por lo general las troponinas de calcio en este síndrome están levemente elevadas, contrastando con el frecuente daño hemodinámico severo.[5]

Ecocardiografía

Dentro de las primeras 72 horas es compatible con discinesia o acinesia del ápice, la pared media del ventrículo izquierdo o ambos, con función contráctil preservada o hipercinética de los segmentos basales.

La ecocardiografía es de mayor utilidad para establecer un diagnóstico diferencial, ya que se aprecia mejor función diastólica, pero se afecta la función sistólica en comparación con los pacientes con infarto agudo de miocardio.[2,9]

Angiografía

De acuerdo con los criterios de la Clínica Mayo, uno de los distintivos para el diagnóstico de síndrome de takotsubo es la ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura aguda de placa, por lo que la angiografía es indispensable para el diagnóstico.[2]

Ventriculografía

La ventriculografía es la prueba diagnóstica de elección porque revela la constricción clásica en la pared lateral del ventrículo izquierdo y el tabique ventricular durante la sístole ventricular, lo que produce la llamada forma de trampa de pulpo, de donde se origina el nombre de la enfermedad.[2,4,10]

Resonancia magnética

La resonancia magnética puede establecer el diagnóstico con precisión mediante la visualización de alteraciones de la contractilidad segmentaria, la cuantificación de la función ventricular, la identificación de lesiones reversibles en el miocardio por la existencia de edema ventricular que no está relacionado con un territorio ventricular específico y la ausencia de necrosis y fibrosis; sin embargo, no se considera el método de elección.[2]

En cuanto al tratamiento, los estudios clínicos no se han centrado en una terapia específica contra el síndrome de takotsubo. El tratamiento es de soporte y continúa hasta el retorno espontáneo de la función ventricular izquierda que tarda aproximadamente 21 días.[4,11]

El tratamiento en contexto de emergencia se centra básicamente en el manejo de la isquemia miocárdica con monitoreo electrocardiográfico

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3652

continuo, junto con la administración de betabloqueadores, así como de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o ARA II, los cuales son el tratamiento de elección; pueden administrarse nitratos en caso de congestión pulmonar. La administración de estos fármacos reduce la tasa de recurrencia del síndrome de takotsubo.[9,12,13]

Posteriormente se establece el riesgo de acuerdo con su evolución clínica, los pacientes en riesgo bajo, que pueden ser trasladados a salas menos monitoreadas, son los pacientes con FEVI mayor al 45% y sin complicaciones. Los pacientes en riesgo alto son los que tienen FEVI del 35 al 45% a correlacionar con la evolución clínica y estado hemodinámico.[10,14,15]

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 60 años de edad con antecedente de tabaquismo, con índice tabáquico de 30, hipertensión arterial, diagnosticada hacía 15 años, en tratamiento con enalapril, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hacía 15 años, en tratamiento con sitagliptina/metformina, fibromialgia diagnosticada hacía 9 años, en tratamiento con pregabalina, hipotiroidismo diagnosticado hacía 20 años, en tratamiento con levotiroxina, dislipidemia diagnosticada hacía 15 años, en tratamiento con atorvastatina. Entre los antecedentes quirúrgicos relevantes, se le realizó amigdalectomía durante la infancia, que cursó sin complicaciones, y una cesárea, sin complicaciones.

Inició su padecimiento actual aproximadamente diez horas previas al internamiento, al tener de manera súbita dolor torácico, de tipo opresivo, de intensidad 6/10 de acuerdo con la escala subjetiva del dolor, que interrumpió el periodo de sueño fisiológico, acompañado de respuesta neurovegetativa exagerada, resultando en náusea y vómito de contenido exclusivamente gastrobiliar en una ocasión. La paciente relacionó este suceso con un evento familiar el día previo.

Posterior al vómito, el dolor se exacerbó progresivamente a una intensidad 10/10, acompañándose de diaforesis, con irradiación hacia el brazo izquierdo, sin factores atenuantes. Durante las horas posteriores al cuadro, tuvo cinco vómitos de contenido gastrobiliar y náusea, así como una evacuación diarreica, sin moco ni sangre y persistencia del dolor torácico intenso en la región precordial, por lo que acudió al servicio de Urgencias de otra unidad y, al no contar con sala de hemodinamia, se realizó traslado en ambulancia a esta unidad.

A la exploración física se encontró a la paciente hipotensa con 94/63 mmHg, frecuencia cardiaca de 81 lpm, saturación de oxígeno del 92%, temperatura de 36°C y frecuencia respiratoria de 18 rpm, consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, sin alteraciones en la cabeza y el cuello. El tórax con adecuada mecánica respiratoria y murmullo vesicular en ambos hemitórax. En cuanto a la exploración cardiaca, ápex en quinto EIC, primer ruido normal, segundo ruido con desdoblamiento fisiológico, sin ruidos agregados ni soplos audibles, con un cuadro de dolor torácico, sin irradiación, con sensación de palpitaciones y disnea en reposo. En el resto de la exploración no se observaron alteraciones.

Los estudios de laboratorio al ingreso mostraron los siguientes resultados: hemoglobina 10.9, hematócrito 35.7, plaquetas 248 mil, glucosa 109, urea 27, BUN 12.8, creatinina 0.64. CPK 257, CK-MB 32.56, Na 140, K 4.1, Cl 108, TP 14.5, TTP 58 y troponina I ultrasensible 0.98.

El electrocardiograma inicial a 12 derivaciones mostró ritmo sinusal, con ondas T invertidas en

cara lateral (DI y avL) y fue sugerente de bloqueo intraventricular de bajo grado e isquemia subepicárdica lateral alta. La paciente ingresó a la unidad de hemodinamia con el diagnóstico de síndrome coronario agudo, en espera de un cateterismo diagnóstico para confirmarlo. **Figuras 1 y 2**

El estudio mostró las arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas, un VI no dilatado, discinesia anterobasal, acinesia anterolateral e inferior, con FEVI de 35%, D2VI 12 mmHg.[9,10] **Figura 3**

La paciente se encuentra asintomática y estable. Se realizó una nueva medición de enzimas cardiacas 24 y 48 horas posteriores a su ingreso, con el fin de valorar su evolución que mostraron disminución significativa.

De acuerdo con Templin y su grupo, se ha visto que en los estudios de laboratorio al ingreso, el 87% de los pacientes con síndrome de takotsubo muestran elevación de troponinas.[6]

Debido a esto, tras no encontrar lesiones de relevancia en las arterias coronarias mediante el cateterismo diagnóstico y al encontrar la imagen característica por acinesia del ventrículo izquierdo, en conjunto con los cambios electrocardiográficos y la elevación de las enzi-

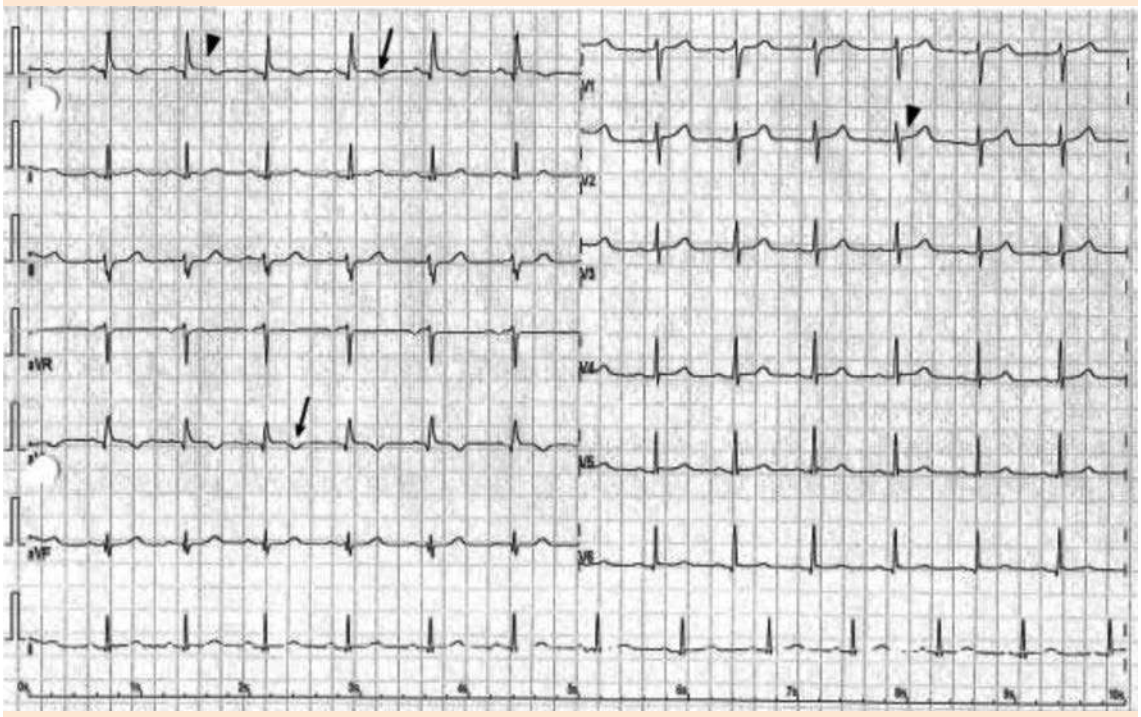


Figura 1. Ritmo sinusal, T negativa en D1 y avL (flechas), y elevación del segmento ST (puntas de flecha).
Previa anestesia local, se puncionó la arteria radial derecha bajo la técnica de Seldinger modificada, se obtuvo acceso a la arteria radial para registro inicial y continuo de la arteria aorta. La angiografía coronaria bilateral y selectiva en diversas proyecciones ortogonales detectó una presión de la aorta de 109/69 mmHg y presión del VI de 100/12 mmHg.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3652

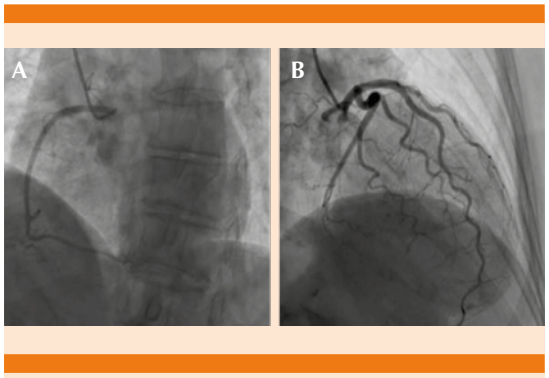


Figura 2. Arteria coronaria derecha (A) e izquierda (B), ambas sin lesiones angiográficas significativas.

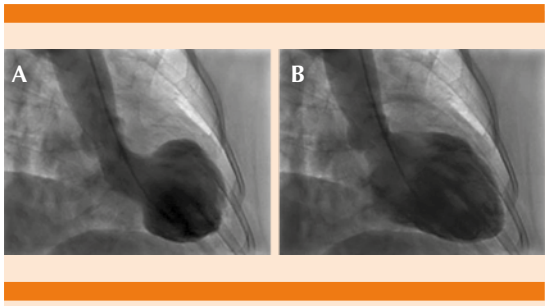


Figura 3. VI no dilatado, discinesia anterobasal, acinesia anterolateral e inferior. **A.** Se aprecia en sístole, dando lugar a la típica forma en jarrón de takotsubo. **B.** Se muestra en diástole.

mas cardiacas, se estableció el diagnóstico de síndrome de takotsubo, por el que se prescribió tratamiento dual antiplaquetario, estatinas, enoxaparina y manejo del dolor con paracetamol. Además, se estableció control glucémico con insulina y cuatro días posteriores a su ingreso se inició enalapril 5 mg cada 24 horas para control de las comorbilidades descritas y para mejoría de la remodelación ventricular.

Caso 2

Paciente femenina de 69 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial de diez años de diagnóstico en tratamiento con telmisartán/hidroclorotiazida, estreñimiento crónico en tratamiento con bisacodilo, cáncer de mama izquierda, con tratamiento quirúrgico y farmacológico, última quimioterapia en 2006, actualmente en aparente remisión. Entre los antecedentes quirúrgicos, se había sometido a cuatro intervenciones de columna cervical y dos plastias de pared abdominal. Era alérgica a ciprofloxacino, aciclovir, sulfas, opiáceos y a antisépticos tópicos.

Inició su padecimiento actual 24 horas previas a su ingreso al sufrir caída desde su propio plano de sustentación que causó contusión directa sobre el tórax lateral derecho, provocando un dolor valorado como 8/10 en la escala numérica del dolor, que disminuyó al cabo de unos minutos sin necesidad de consumir fármacos analgésicos. Aproximadamente diez horas posteriores al traumatismo, la paciente interrumpió su ciclo del sueño por padecer dolor torácico intenso, de inicio súbito, valorado como 9/10 en la escala numérica del dolor, acompañado de disnea de pequeños esfuerzos, motivo por el que acudió a valoración al servicio de urgencias.

A la exploración física se encontró a la paciente saturando al 89%, los demás signos vitales estaban dentro de parámetros normales, despierta, consciente, orientada dentro de las tres esferas, bradilálica, sin alteraciones en la cabeza y el cuello. Tórax asimétrico, con deformidad costal en el hemitórax derecho, a nivel del quinto y sexto espacio intercostal, con equimosis generalizada hasta la mama ipsilateral, refirió dolor a la palpación superficial, a la auscultación se encontró con adecuada mecánica respiratoria y murmullo vesicular en ambos hemitórax. Ruidos cardiacos rítmicos, primer ruido normal, segundo ruido con desdoblamiento fisiológico, ambos de adecuada intensidad y frecuencia, sin ruidos agregados. El abdomen y las extremidades sin alteraciones.

Durante su estancia en el servicio de urgencias, como manejo inicial, se administró ketoprofeno 100 mg vía IM y se solicitó una radiografía de tórax.

La radiografía reportó fracturas costales del quinto al décimo arcos costales y un hemotórax derecho, por lo que se solicitó valoración por el servicio de cirugía cardiotorácica. El cirujano cardiotorácico estableció el diagnóstico de tórax inestable; se programó para manejo quirúrgico y manejo del dolor.

Además, como parte del abordaje por traumatismo cerrado, se solicita USG Fast, que se reportó positivo para líquido libre subhepático, motivo por el que se solicitó valoración por cirugía general por probable afectación de la cavidad abdominal, encontrando aproximadamente 15 cc de líquido perivesicular, secundario al proceso inflamatorio del traumatismo descrito.

Los estudios de laboratorio preoperatorios (biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación) se encontraron dentro de parámetros normales.

La paciente ingresó a quirófano para la realización de una toracoscopia derecha para drenaje de hemotórax más una osteosíntesis con fijación de seis procesos costales. Se encontró un hemotórax derecho de aproximadamente 450 cc, un hematoma de pared en la región torácica que abarcaba de la cuarta a la octava costilla y una lesión de aproximadamente 2 x 1.5 cm de dimensión, localizada en el lóbulo medio, sugerente de lesión metastásica. Se procedió a la fijación de los procesos costales de la cuarta a la octava costilla y la sexta en su porción posterior con barras de titanio, se observó estabilidad torácica, se verificó hemostasia, se colocó sonda pleural del número 36 y se procedió al cierre por planos de la manera habitual.

Durante el posoperatorio inmediato se observó hipotensión persistente por lo que no se logró extubación orotraqueal y se procedió a la colocación de un catéter central por venodisección cefálica del brazo derecho, así como línea arterial radial izquierda.

Se ingresó a la unidad de terapia intensiva para manejo con apoyo vasopresor. Se encontró con intubación orotraqueal, bajo efectos de sedación, palidez de tegumentos, disminución de ruidos respiratorios en ambos hemitórax, peristalsis disminuida; el resto sin alteraciones.

Durante su estancia intrahospitalaria la paciente tuvo infradesnivel en ondas electrocardiográficas, durante el monitoreo cardiaco, por lo que se le realizó un electrocardiograma, determinación de enzimas cardiacas y un ecocardiograma transtorácico.

El electrocardiograma a 12 derivaciones mostró ritmo sinusal con ondas T invertidas en D1, avL y derivaciones precordiales (V1 a V6). Se determinaron enzimas cardiacas que reportaron: CPK 1192.5, CK-MB 48.24, TGO 159.3 y LDH 370.75. La paciente ingresó a estudio ecocardiográfico con sospecha de síndrome coronario agudo. **Figura 4**

El ecocardiograma transtorácico reportó un ventrículo izquierdo con acinesia y adelgaza-

Figura 4. Ritmo sinusal, T negativa en V1 a V5.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3652

miento de la región posteroinferior en relación con infarto antiguo. Tuvo acinesia con grosor conservado de la región anterior en sus tres segmentos: anteroseptal, latreromedial y lateroapical y todo el septum inferior; con movilidad conservada en la región lateral basal; FEVI de 15%, lo que sugirió isquemia de la región anterior en reposo.

Se ingresó a la unidad de hemodinamia para la realización de un cateterismo diagnóstico. Se realizó asepsia y antisepsia de la región inguinal derecha, se colocaron campos estériles y se infiltró xilocaína al 2% con técnica de Seldinger modificada, se puncionó la arteria femoral derecha, se colocó introductor 6 Fr y con ayuda de guía teflonada y catéter Judkins 6 Fr se realizó angiografía coronaria con los siguientes hallazgos: TCI corto bifurcado sin lesiones ateromatosas con flujo TIMI 3, DA tipo 3 sin lesiones ateromatosas significativas con flujo TIMI 3, CX no dominante sin lesiones ateromatosas con flujo TIMI 3, CD dominante sin lesiones ateromatosas con flujo TIMI 3, DP sin lesiones ateromatosas con flujo TIMI 3. **Figura 5**

La ventriculografía evidenció hipercontractilidad de las regiones basales y discinesia de la región apical, anterolateral e inferior, con FEVI calculada del 25%, sin insuficiencia mitral por este método sin gradiente transvalvular. Por ello, se concluyó el diagnóstico de cardiomiopatía de takotsubo. **Figura 6**

La paciente ingresó a la unidad de cuidados coronarios estable, con intubación orotraqueal y bajo efectos de sedoanalgesia. Con signos vitales estables, se inició tratamiento con levosimendan, enoxaparina y diurético (furosemida-espironolactona).

Durante su evolución cursó con síndrome doloroso mixto, por lo que se mantuvo con gabapentina y buprenorfina, egresando después de seis días de hospitalización, estable y en vigilancia de las comorbilidades.

DISCUSIÓN

Este trabajo comprueba la existencia de importantes diferencias en el síndrome de takotsubo en función al sexo, ya que la incidencia tiene una relación 9:1 con respecto a su aparición en mujeres frente a varones. En cuanto a la causa del síndrome de takotsubo, investigaciones recientes nos han orientado a conocer cómo un evento emocional o físico representa riesgo de disfunción de las células miocárdicas, desencadenando un cuadro como el que se reportó en este artículo.

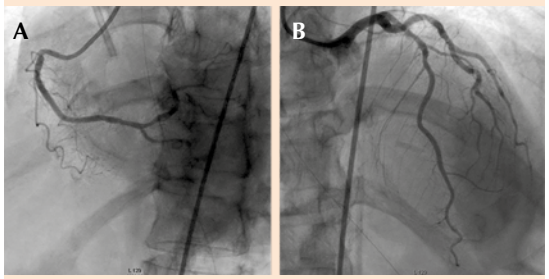


Figura 5. Arteria coronaria derecha (A) e izquierda (B), ambas sin lesiones angiográficas significativas.

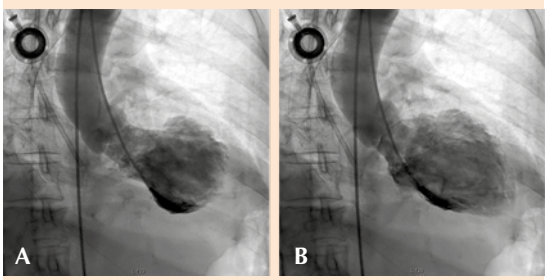


Figura 6. A. En sístole, que da lugar a la típica forma en jarrón de takotsubo. B. En diástole.

El síndrome de takotsubo primario es más frecuente que el secundario, con menor incidencia de complicaciones y mejor pronóstico, tal como se expone en el primer caso, en el que notamos una diferencia significativa en la progresión de la enfermedad y en los días de hospitalización. Asimismo, los casos secundarios son provocados en su mayor parte por desencadenantes físicos, como crisis asmáticas, cirugías recientes, traumatismos, como en el caso expuesto, por tanto, el pronóstico de estos pacientes es variable, con mayor deterioro hemodinámico y con esto mayor probabilidad de complicaciones y de hospitalización más prolongada.

El diagnóstico del síndrome de takotsubo aún representa un reto, porque puede confundirse con un síndrome coronario agudo de diferente causa. Debido a esto, establecer la relación de la clínica con la evidencia electrocardiográfica es decisivo para el diagnóstico, con especial atención en los antecedentes psiquiátricos o, bien, un evento estresante previo a la manifestación de los síntomas.

En esta enfermedad es indispensable una ventriculografía que respalde el diagnóstico, en donde se encuentre discinesia o acinesia transitoria del segmento ventricular izquierdo apical produciendo una constricción clásica en la pared lateral del ventrículo izquierdo y el tabique ventricular durante la sístole ventricular y dando lugar a la forma del característico jarrón de takotsubo, como se muestra en las imágenes expuestas de ambos casos.

El tratamiento para revertir el daño por esa acinesia transitoria es fundamental, sin importar si se trata de un síndrome de takotsubo primario o secundario; sin embargo, el tratamiento del segundo puede ser más complejo, de acuerdo con el factor desencadenante, por lo que es de suma importancia mantener un monitoreo cardiaco estrecho, así como el adecuado funcionamiento del músculo cardiaco.

CONCLUSIONES

El diagnóstico del síndrome de takotsubo es un reto debido a la similitud del cuadro clínico con un síndrome coronario agudo. El diagnóstico definitivo requiere una ventriculografía que muestre el patrón característico en la forma de la vasija que le da nombre al síndrome. Esto, en conjunto con un cateterismo que muestre la integridad de las arterias coronarias y, con menos especificidad, un electrocardiograma con evidencia de inversión de la onda T, elevación del segmento ST (o ambas), así como la elevación de enzimas cardiacas.

En esta serie de casos se comunican dos casos con un cuadro clínico típico de síndrome coronario agudo, acompañado de un evento emocional en el primer caso y de un evento físico en el segundo caso, estableciendo un panorama más amplio respecto a la manifestación de esta enfermedad y orientándonos hacia una sospecha clínica de la misma, a pesar de su baja incidencia en México. Asimismo, es importante conocer el adecuado control, seguimiento y manejo de esta enfermedad. Esto, en conjunto con las herramientas diagnósticas que deben cumplir con las características mencionadas; la piedra angular del diagnóstico es la ventriculografía, lo que coincide con otros casos reportados en la bibliografía. Por último, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado mejoran el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes posterior a la aparición de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Dawson D. Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. Heart 2017; 104 (2): 96-102. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311579.
2. Morales-Hernández A, Valencia-López R, Hernández-Salcedo D, Domínguez-Estrada J. Síndrome de Takotsubo. Med Int Méx 2016; 32 (4): 475-491.
3. Núñez-Gil IJ, Almendro-Delia M, Andrés M, Sionis A, et al. Secondary forms of takotsubo cardiomyopathy: a whole different prognosis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2016; 5 308-316. doi: 10.1177/2048872615589512.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3652

4. García de la Villa B, Díaz-Buschmann I, Jurado J, García R, Parra F, Medina J. Valor de la troponina I cardíaca como prueba diagnóstica en el estudio del dolor torácico. Rev Esp Cardiol 1998; 51 (2): 122-128.
5. Hernández L. Takotsubo cardiomyopathy: how much do we know of this syndrome in children and young adults. Cardiol Young 2014; 24 (4): 580-592. doi: 10.1017/S1047951114000080. Epub 2014 Feb 13.
6. Templin C, Ghadri J, Diekmann J, Napp L, Bataiosu D, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015; 373 (10): 929-938.
7. Markis J, Joffe C, Cohn P, Feen D, Herman M, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. Am J Cardiol 1976; 37 (2): 217-22. doi: 10.1016/0002-9149(76)90315-5.
8. Bardají A. El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos. Revista Española de Cardiología Suplementos 2005; 5 (3): 19C-25C. https://doi.org/10.1016/S1131-3587(05)74109-1.
9. Ahmadjee A, Herzallah K, Saleh Y, Abela G. Takotsubo cardiomyopathy presenting with different morphological patterns in the same patient: A case report and review of the literature. Cardiovasc Pathol 2020; 47: 107204. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107204.
10. Ramaraj R, Sorrell V, Reza-Movahed M. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. Exp Clin Cardiol 2009; 14 (1): 6-8.
11. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy. J Am Acad Phys Assistants 2020; 33 (3): 24-29. doi:10.1097/01.jaa.0000654368.35241.fc.
12. Waterbury TM, Tarantini G, Vogel B, Mehran R, Gersh BJ, Gulati R. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes. Nature Reviews Cardiol 2020; **17**: 229-241. doi:10.1038/s41569-019-0273-3.
13. Doyen S, Moschietto S, Squara F, Moceri P, et al. Incidence, clinical features and outcome of Takotsubo syndrome in the intensive care unit. Arch Cardiovasc Dis 2020; 113 (3): 176-188. doi: 10.1016/j.acvd.2019.11.005.
14. Guzmán DA, Quiroga GT. Troponina en el diagnóstico de infarto al miocardio: Consideraciones desde el laboratorio clínico. Rev Med Chile 2010; 138 (3): 379-382. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000300020.
15. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. Eur Heart J 2010; 32 (4): 404-411. doi: 10.1093/eurheartj/ehq456.

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.

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 884-889.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3712

Infarto renal idiopático

Idiopathic renal infarct.

Andrés Felipe Zuluaga-Reyes,[1] Mario Andrés Hernández-Somerson,[2] Camilo A Cortés[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El infarto renal es una enfermedad poco frecuente en la práctica clínica, en la mayoría de los casos es desencadenado por factores tromboembólicos predisponentes, la fibrilación auricular es el principal factor de riesgo, solo una minoría de casos se asocia con vasculitis de pequeño vaso y otro gran porcentaje es idiopático. Semiológicamente cursa con dolor lumbar intenso, súbito, que simula cólico renoureteral; esta manifestación clínica obliga a descartar urolitiasis, por lo que el diagnóstico suele ser tardío y de exclusión. El estudio de elección diagnóstico es la tomografía axial computada de abdomen contrastada. La base del tratamiento es la anticoagulación, principalmente con cumarínicos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 41 años de edad, sin factores de riesgo, previamente sano, que inició con dolor lumbar izquierdo súbito de gran intensidad, el diagnóstico se estableció con tomografía abdominal contrastada y se determinó que la causa del infarto renal finalmente fue idiopática tras descartar fibrilación auricular, trombofilia y vasculitis.

CONCLUSIONES: Hacen falta más estudios que permitan dar directrices en el tratamiento de este porcentaje de pacientes con infarto renal idiopático.

PALABRAS CLAVE: Infarto renal; fibrilación auricular; anticoagulación.

Abstract

BACKGROUND: Renal infarction is a rare disease in clinical practice, in most cases it is triggered by predisposing thromboembolic factors, with atrial fibrillation being the main risk factor, only a minority of cases is associated with small vessel vasculitis and another large percentage is idiopathic. Semiologically it presents with severe, sudden low back pain that simulates reno-ureteral colic; this clinical presentation obligates to rule out urolithiasis, so the diagnosis is usually late and by exclusion. The diagnostic study of choice is the contrast computed axial tomography of abdomen. The basis of treatment is anticoagulation, mainly with coumarins.

CLINICAL CASE: A 41-year-old male patient, without risk factors, previously healthy, who debuted with sudden intense left lumbar pain, the diagnosis was made with contrasted abdominal tomography and it was determined that the etiology of the renal infarction was finally idiopathic after ruling out atrial fibrillation, thrombophilia and vasculitis.

CONCLUSIONS: More studies are needed to provide guidelines in the treatment of this idiopathic percentage of patients.

KEYWORDS: Renal infarction; Atrial fibrillation; Anticoagulation.

[1] Residente de Medicina crítica y cuidado intensivo.
[2] Internista, Hospital Universitario Mayor, Méderi, Bogotá, Colombia. Docente.
Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Recibido: 25 de noviembre 2019

Aceptado: 26 de junio 2020

Correspondencia
AF Zuluaga Reyes
afzr4@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Zuluaga-Reyes AF, Hernández-Somerson MA, Cortés CA. Infarto renal idiopático. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 884-889.

ANTECEDENTES

El infarto renal es una enfermedad poco frecuente, cuya manifestación clínica es similar al cólico renoureteral desencadenado por litiasis,[1] lo cual frecuentemente lleva al clínico a un diagnóstico tardío y por exclusión. La tomografía computada de abdomen contrastada mejora el rendimiento diagnóstico, por lo que es el patrón de referencia, capaz de identificar casos de manera temprana. La bibliografía describe reportes de casos y series de casos;[2] no se documentan estudios con distribución al azar o ensayos clínicos, falta conocimiento para dar una directriz de tratamiento en este tipo de pacientes. Describimos un caso de infarto renal agudo, revisamos las características clínicas, el diagnóstico y las opciones de tratamiento.

Problema de estudio

La causa más común de infarto renal es la predisposición a enfermedad tromboembólica debido a fibrilación auricular.[1,2,3] Raramente se reporta en la bibliografía médica el infarto renal idiopático. Hazanov y su grupo identificaron una de las series más grandes de casos con 44 pacientes, todos tenían antecedentes de fibrilación auricular como causa desencadenante.[3] Bourgault y colaboradores reportaron la serie más grande de casos, 94 pacientes con diagnóstico de infarto renal en la que resaltó que hasta el 28% de los pacientes tienen causa idiopática.[4] Bolderman, en una serie de 27 pacientes, identificó a 16 de éstos como idiopáticos.[5] En Latinoamérica hay reportes de casos aislados asociados con fibrilación auricular como factor desencadenante.[6] En Colombia no se han comunicado series de casos ni reportes individuales de pacientes con infarto renal agudo; surge la necesidad de nutrir las bases de datos y describir nuestra experiencia local documentando un paciente con infarto renal idiopático.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad, natural de Bogotá, conductor de tractocamión. Consultó por padecer dolor lumbar de aproximadamente 3 horas de evolución; a su ingreso al departamento de urgencias tenía dolor súbito, de intensidad 10/10 en la escala análoga del dolor, irradiado al flanco izquierdo y la fosa iliaca izquierda, no cedía con la administración de acetaminofén. Era el primer episodio de dolor con estas características.

Revisión por sistemas: tenía orina más oscura de lo habitual, negó hematuria, síntomas irritativos urinarios, fiebre y pérdida de peso. Hábito intestinal normal, a diario. Negó otros síntomas.

Antecedentes

- *Patológicos:* negativos.
- *Quirúrgicos:* vasectomía.
- *Farmacológicos:* consumo de acetaminofén y diclofenaco de manera ocasional.
- *Alérgicos:* negativos
- *Tóxicos:* negativos.
- *De exposición:* negativos.

Examen físico: el paciente tenía signos vitales normales, mucosa oral seca, conjuntivas rojas, cuello sin adenopatías. Ruidos cardiacos rítmicos no agregados. Ruidos respiratorios claros, sin agregados. Abdomen: blando, doloroso a la palpación en la fosa iliaca izquierda y el flanco derecho, sin signos de irritación peritoneal, puño percusión renal izquierdo positivo. Extremidades sin edemas, bien perfundidas. *Neurológico:* facies de dolor, sin déficit sensitivo ni motor. Con base en lo anterior se consideró inicialmente diagnóstico de urolitiasis izquierda, se practicó

tomografía de vías urinarias con reconstrucción multicorte (UroTAC) (**Figura 1**). Reportó normalidad en toda la anatomía de la vía urinaria, no se identificaron litos en el examen. Se ampliaron los estudios paraclínicos de ingreso, reporte de uroanálisis: proteinuria no significativa de 25 mg/dL, hematíes de 6 µL, nitritos negativos, leucocitos 2 por campo (**Cuadro 1**). A pesar del tratamiento analgésico el paciente persistía con dolor de gran intensidad, se sospechó enfermedad diverticular complicada, se solicitó tomografía computada de abdomen contrastada que reportó hipodensidad corticomedular, de morfología en cuña, en la corteza lateral región interpolar izquierda infarto renal segmentario izquierdo. **Figura 2**

Como parte del tratamiento se inició anticoagulación plena con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) 1 mg/kg/cada 12 horas como terapia puente a warfarina meta de INR de 2 a 3. Con el fin de identificar la causa del infarto renal se realizaron: electrocardiograma en ritmo sinusal sin alteraciones. Ecocardiograma transtorácico: examen realizado en ritmo

Cuadro 1. Resultados paraclínicos

Laboratorio	Resultado
Nitrógeno ureico en sangre	14.4 mg/dL, normal
Creatinina sérica	1,37 mg/dL, normal
Sodio	138mmol/L, normal
Potasio	4,7 mmol/L, normal
LDH	742 U/L, elevada
Hemograma	Normal
Tiempos de coagulación	Normales
Cardiolipina IgG	Negativa
Cardiolipina IgM	Negativa
Beta 2 glicoproteína IgG	Negativa
Beta 2 glicoproteína IgM	Negativa
Anticoagulante lúpico	Negativo
Proteína S	Negativa
Proteína C	Negativa
Factor V de coagulación	Negativo
ANAS	Negativos
P- ANCAS	Negativos
C- ANCAS	Negativos

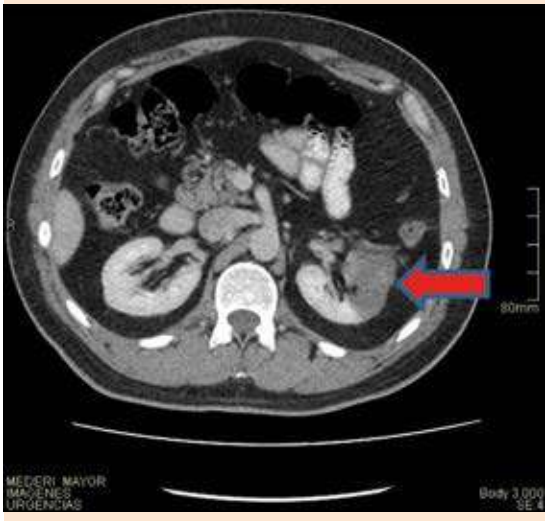


Figura 1. Corte coronal comparativo de tomografía computada contrastada de abdomen (flecha) captación de medio de contraste y UroTAC (asterisco) sin medio de contraste.

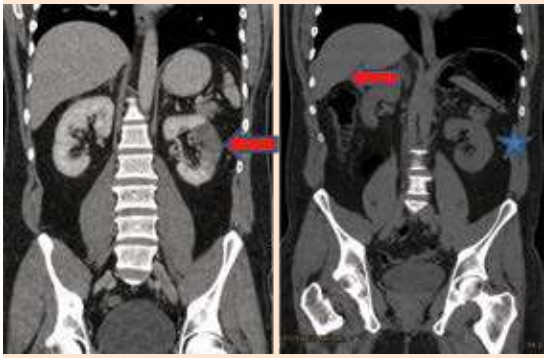


Figura 2. Corte axial de tomografía computada abdominal contrastada. La flecha muestra hipodensidad corticomedular.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3712

sinusal: *1)* función sistólica ventricular izquierda conservada, sin trastornos segmentarios de contractilidad; *2)* ventrículo derecho función sistólica limítrofe; *3)* insuficiencia tricuspídea leve; *4)* derrame pericárdico leve, sin repercusión hemodinámica; *5)* leve dilatación de la aurícula izquierda; *6)* sin masas ni trombos intracavitarios evidentes. El electrocardiograma Holter de 24 horas evidenció extrasístole auricular aislada. No se encontraron otras alteraciones del ritmo. Se excluyó como causa la fibrilación auricular. Los estudios para determinar vasculitis de pequeño vaso y trombofilia resultaron negativos. **Cuadro 1**

Se realizó ultrasonido Doppler de arterias renales en busca de estenosis de arterias renales que evidenció: infarto cortical segmentario en el tercio medio del riñón izquierdo, sin evidencia de estenosis de las arterias renales. Con todos los estudios paraclínicos anteriores se concluyó la impresión diagnóstica de infarto renal idiopático. El paciente egresó asintomático, anticoagulado con warfarina e INR en rango terapéutico sin eventos adversos reportados al egreso.

DISCUSIÓN

El infarto renal agudo es una afección poco frecuente que se caracteriza por oclusión a la circulación arterial renal, ésta puede ser unilateral o bilateral y afectar las arterias segmentarias o subsegmentarias.[1] Del grado de daño isquémico depende la afectación de la función renal; la fibrilación auricular es el factor de riesgo más importante, se identifica hasta en el 64% de los casos.[1-4] Entre otras causas se distinguen: hipercoagulabilidad hereditaria o adquirida, aquel asociado con lesión de arteria renal, idiopático y asociado con traumatismo, entre otras causas.[4] El origen idiopático puede ser responsable de, incluso, el 59% de los casos.[5] Por lo general ocurre hacia la séptima u octava década de la vida; en este grupo etario se asocia con la fibrilación auricular con evento embólico previo en la mayoría de los casos.[6] La proporción de infarto renal debido a procedimientos endovasculares o quirúrgicos se ha incrementado en la última década. Con el uso más amplio de cirugía endovascular de la aorta y sus ramas, el infarto renal y la trombosis de la arteria renal pueden convertirse en un problema cada vez mayor.[7]

La manifestación clínica típicamente es similar a la litiasis renal, cursa con dolor abdominal agudo de gran intensidad localizado hacia los flancos abdominales (93%), dolor lumbar, náuseas (63%) y emesis (33%),[8] fiebre o febrículas o síntomas irritativos urinarios se observan hasta en un 15% de los casos. Puede ocurrir hipertensión arterial, lo que explica que el infarto renal puede estar mediado por liberación de renina.[9] Los hallazgos de laboratorio generalmente incluyen concentraciones elevadas de deshidrogenasa láctica (LDH), que en nuestro caso fue marcador para sospechar infarto renal, proteína C reactiva elevada, leucocitosis, hematuria microscópica, proteinuria, creatinina sérica elevada y creatinina cinasa; también puede haber oliguria.[6,8]

La tomografía computada de abdomen contrastada es la herramienta por elección para establecer el diagnostico.[4,6,8] El tiempo entre el inicio del infarto y los hallazgos tomográficos positivos es de 5 a 7 días en promedio,[4] no existe diferencia significativa entre la afectación renal derecha o izquierda.[8] Debido a los síntomas de nuestro paciente se realizó primero la urotomografía, en la que no se administra medio de contraste; ante la persistencia del dolor y hallazgo negativo en UroTAC se solicitó tomografía computada contrastada de abdomen. El diagnóstico definitivo se establece por arteriografía renal; el hallazgo típico en la tomografía computada contrastada es una zona en forma de cuña con densidad periférica disminuida sin realce.[6,8] La ecografía renal tiene muy bajo rendimiento diagnóstico (11%) y no se usa en la práctica clínica.[9] Una vez establecido el diagnóstico de infarto renal, ex-

plorar la causa precipitante es el siguiente paso; esto incluye electrocardiograma, ecocardiografía transtorácica, monitoreo de Holter y panel de trombofilia. A pesar de las investigaciones exhaustivas, la causa sigue siendo desconocida hasta en el 28.7% de los casos.[10]

No hay una guía o pauta establecida para el tratamiento, solo se dispone de series de casos y estudios retrospectivos; el enfoque del tratamiento depende de su causa subyacente, el pilar fundamental es la anticoagulación, inicialmente con heparinas y, según la causa, puente a warfarina (trombofilias e idiopáticos) o anticoagulantes directos (fibrilación auricular no valvular).[4,5,6,8] La terapéutica incluye tratamiento conservador, manejo del dolor, antihipertensivo o revascularización según la causa del infarto renal.[7] La trombolisis intraarterial es una terapia de elección cuando el trombo se extiende a las arterias intrarrenales sin que exista una recomendación específica para tal procedimiento. La combinación de trombolisis local y tromboaspiración o trombectomía parece útil en caso de infarto renal bilateral. El *stent* en la arteria renal y la terapia antiplaquetaria a veces se recomiendan en caso de lesiones ateroscleróticas asociadas.[11]

El pronóstico de estos pacientes comúnmente es benigno, se ha encontrado que hasta un 61% de los pacientes continúan con una función renal normal en el seguimiento después del infarto.[3] La hipertensión aguda en infarto renal tiene un pronóstico favorable en cuanto a cifras tensionales a largo plazo, éstas tienden a la normalización sin dejar mayores complicaciones.[12]

CONCLUSIONES

El infarto renal es una enfermedad rara, poco frecuente, cuya causa principal es la enfermedad tromboembólica debido a fibrilación auricular, el origen idiopático abarca el otro gran espectro de esta enfermedad; su manifestación clínica simula litiasis renal, lo que obliga a realizar tomografía de vía urinaria. En nuestro paciente la urotomografía fue negativa para litiasis, no es el examen idóneo para diagnosticar infarto renal, de elección se practica tomografía contrastada de abdomen, después de múltiples estudios no se concluyó la causa. Puede ocurrir en individuos de mediana edad, sin factores de riesgo para cardioembolismo; el diagnóstico de infarto renal debe considerarse especialmente si el valor de lactato deshidrogenasa sérica está elevado en ausencia de fibrilación auricular; el tratamiento depende de la causa y se basa en la anticoagulación. Hacen falta más estudios para dar directriz en el tratamiento de este porcentaje de pacientes con origen idiopático de infarto renal.

REFERENCIAS

1. Decoste R, Himmelman JG, Grantmyre J. Acute renal infarct without apparent cause: A case report and review of the literature. Can Urol Assoc J 2015; 9: 237-239. doi: 10.5489/cuaj.2466.
2. Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, Kaufman JJ. Renal artery embolism: clinical features and long-term follow-up of 17 cases. Ann Intern Med 1978; 89: 477-82. doi: 10.7326/0003-4819-89-4-477.
3. Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, Mouallem M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 292-299. doi: 10.1097/01.md.0000141097.08000.99.
4. Bourgault M, Grimbert P, Verret C, Pourrat J, Herody M, Halimi JM, et al. Acute renal infarction: A case series. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 392-398. doi: 10.2215/CJN.05570612.
5. Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A, Knockaert D, Vanderschueren S. Idiopathic renal infarction. Am J Med 2006; 119: 356-361. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.049.
6. Becerra-Herrejón H, Álvarez-Tovar LM, Sedano-Valencia GJ. Infarto renal agudo segmentario con resolución espontánea, reporte de un caso. Revista Mexicana de Urología 2015; 75: 162-166. DOI: 10.1016/j.uromx.2015.02.004
7. Lengelé JP, Christophe JL, Persu A. Renal infarction management: towards an etiological approach? J Hypertension 2018; 36: 490-492. doi: 10.1097/HJH.0000000000001629.
8. Eltawansy SA, Patel S, Rao M, Hassanien S, Maniar M. Acute renal infarction presenting with acute abdominal pain secondary to newly discovered atrial fibrillation: A case report and literature review. Case Rep Emerg Med 2014; 47: 1-5. doi: 10.1155/2014/981409.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3712

9. Norman RA, Galloway PG, Dzielak DJ, Huang M. Mechanisms of partial renal infarct hypertension. J Hypertens 1988; 6: 397-403.
10. Leong FT, Freeman LJ. Acute renal infarction. J R Soc Med 2005; 98: 121-122. https://doi.org/10.1177%2F014107680509800311.
11. Oh YK, Yang CW, Kim YL, Kang SW, Park CW, Kim YS, et al. Clinical characteristics and outcomes of renal infarction. Am J Kidney Dis 2016; 67: 243-250. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.019.
12. Paris B, Bobrie G, Rossignol P. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. J Hypertens 2006; 24: 1649-54. doi: 10.1097/01.hjh.0000239302.55754.1f.

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.

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 890-895.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3729

Pericarditis purulenta, taponamiento cardiaco e hipotiroidismo

Purulent pericarditis, cardiac tamponade and hypothyroidism.

Eduardo Josué Milian-Hernández,[1] Liset Betancourt-Castellanos,[2] Carlos Romero-Cedeño[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La pericarditis purulenta es una infección localizada del espacio pericárdico, con producción de exudado macro o microscópicamente purulento, se manifiesta generalmente como una enfermedad grave; debe tratarse de forma agresiva e integral, de lo contrario, la muerte es inevitable.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 27 años de edad con antecedentes de hipotiroidismo que acudió al servicio de urgencias por padecer tos con expectoración verdosa, dolor en punta del costado en el hemitórax izquierdo, fiebre con escalofríos. Fue hospitalizado con el diagnóstico de neumonía de la comunidad, sin evolución satisfactoria al tratamiento prescrito con amoxicilina más ácido clavulánico, con deterioro del estado general, con signos de inestabilidad hemodinámica, taquicardia, hipotensión arterial, ingurgitación yugular, por lo que ameritó su ingreso en cuidados intensivos para soporte de las funciones vitales. El ecocardiograma y tomografía evidenciaron un derrame pericárdico severo; se realizó pericardiocentesis en la que se extrajeron 450 mL de líquido purulento; en los hemocultivos y en los cultivos del líquido pericárdico se aisló *Streptococcus pneumoniae*.

CONCLUSIONES: En casos de neumonía neumocócica complicada por pericarditis, el diagnóstico temprano es de suma importancia para evitar afectación hemodinámica grave. Entre las complicaciones más graves está el taponamiento cardiaco con sus consecuencias. El tratamiento con antibióticos combinado con la pericardiocentesis reduce drásticamente la mortalidad asociada con la pericarditis purulenta.

PALABRAS CLAVE: Pericarditis purulenta; neumonía; pericardiocentesis; hipotiroidismo; taponamiento cardiaco.

Abstract

BACKGROUND: Purulent pericarditis is a localized infection of the pericardial space, with the production of a macro or microscopically purulent exudate, it usually manifests as a serious disease, and must be managed aggressively and comprehensively, otherwise death is inevitable.

CLINICAL CASE: A 27-year-old male patient with a history of hypothyroidism who attended to the emergency department for presenting cough with greenish expectoration, pain on the side of the left hemithorax, fever with chills. He was hospitalized with the diagnosis of a community pneumonia, not having satisfactory evolution to the therapy prescribed with amoxicillin plus clavulanic acid, deteriorating his general condition, with signs of hemodynamic instability, tachycardia, arterial hypotension, jugular engorgement, meriting admission to care intensive to support vital functions. The presence of severe pericardial effusion was verified by echocardiography and tomography, performing pericardiocentesis where 450 mL of purulent fluid were extracted; in both the blood cultures and the pericardial fluid cultures *Streptococcus pneumoniae* was isolated.

CONCLUSIONS: In cases of pneumococcal pneumonia complicated by pericarditis, early diagnosis is of the utmost importance to avoid serious hemodynamic compromise. Among the most serious complications is cardiac tamponade with its consequences.

[1] Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Intensiva e Interna. Docente titular auxiliar.
[2] Doctor en Medicina. Especialista en Genética Clínica. Docente titular auxiliar.
[3] Médico cirujano.
Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

Recibido: 1 de diciembre 2019
Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia
Eduardo Josué Millán Hernández
emilian@utm.edu.ec

Este artículo debe citarse como: Milian-Hernández EJ, Betancourt-Castellanos L, Romero-Cedeño C. Pericarditis purulenta, taponamiento cardiaco e hipotiroidismo. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 890-895.

Antibiotic therapy combined with pericardiocentesis dramatically reduces the mortality associated with purulent pericarditis.

KEYWORDS: Purulent pericarditis; Pneumonia; Pericardiocentesis; Hypothyroidism; Cardiac tamponade.

ANTECEDENTES

La pericarditis bacteriana[1] es una infección rápidamente progresiva y sumamente mortal. A menudo se diagnostica *postmortem* en la mitad de los casos, incluso con drenaje y antibióticos, la tasa de mortalidad es alta. Los cocos grampositivos, específicamente *Streptococcus penumoniae*, han sido la causa más común de pericarditis bacteriana con un sitio primario de infección precedente. Después de la introducción de antibióticos en el decenio de 1940 y recientemente de la vacuna neumocócica conjugada, la incidencia ha disminuido drásticamente, reportándose una tasa de 1/18,000; la tasa de mortalidad sigue siendo alta (40%) incluso con tratamiento, generalmente debido a taponamiento cardiaco, constricción y choque séptico.

El hipotiroidismo en general afecta a alrededor del 4 al 10% de la población general[2] y hasta un 75% de los pacientes son mujeres; la causa más común de hipotiroidismo primario en el mundo es la deficiencia de yodo; sin embargo, en áreas donde no existe deficiencia de yodo, la tiroiditis crónica autoinmunitaria, también conocida como tiroiditis de Hashimoto, es la causa más frecuente. Las alteraciones cardiacas más comunes en pacientes hipotiroideos son: disminución de la contractilidad cardiaca, reducción del gasto cardiaco, disminución de la frecuencia cardiaca, disfunción diastólica ventricular que reduce la precarga y contribuye a insuficiencia cardiaca, algunos casos de hipotiroidismo severo pueden tener efusión pericárdica y taponamiento cardiaco.[3]

En España,[4] en un estudio de 20 años, se reportaron 33 pacientes que tuvieron diagnóstico de pericarditis purulenta. En 19 pacientes (grupo I), la condición fue diagnosticada durante la vida; en 14 (grupo II) se identificó en la autopsia. En el grupo I, se identificaron las posibles fuentes de infección pericárdica, la neumonía (6 pacientes) fue la fuente más frecuente; el empiema estuvo presente en 10 pacientes; 15 tenían taponamiento cardiaco. Los microorganismos más comunes fueron estreptococos, neumococos y estafilococos, se concluye que muchos pacientes no muestran los hallazgos clásicos de pericarditis y el diagnóstico se establece solo en la autopsia o después de que ocurre el taponamiento.

Otros investigadores[5] comunicaron el caso de un paciente previamente sano con pericarditis purulenta causada por *Streptococcus pneumoniae* en ausencia de un foco primario de infección, que se deterioró rápidamente con taponamiento cardiaco y choque séptico y se trató con éxito con abordaje médico y quirúrgico combinado.

El objetivo de este trabajo es describir la asociación de pericarditis purulenta y taponamiento

cardiaco en un paciente con hipotiroidismo primario.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad, con antecedentes patológicos de hipotiroidismo primario diagnosticado en la infancia (7 años), medicado con levotiroxina 50 µg diarios, que acudió al servicio de urgencias con síntomas de aproximadamente 40 días de evolución caracterizados por fiebre con escalofríos, palpitaciones, sensación de angustia, dolor en punta de costado en el hemitórax izquierdo, disnea de moderados esfuerzos que progresó a ortopnea en los últimos días y tos con expectoración verdosa.

Al examen físico se evidenció: temperatura 38ºC, frecuencia cardiaca 120 latidos por minuto, presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia respiratoria 23 respiraciones por minuto, mucosas húmedas e hipocoloreadas, ingurgitación yugular bilateral, estertores crepitantes y disminución de murmullo vesicular en la base del pulmón izquierdo, ruidos cardiacos hipofonéticos. Sin otros hallazgos relevantes en la exploración.

En la analítica sanguínea destacó anemia moderada, leucocitosis marcada con desviación a la izquierda, PCR 266 mg/L, urea 57 mg/dL, creatinina 0.74, VIH no reactivo.

Por todo lo anterior el paciente fue hospitalizado con el diagnóstico de neumonía de la comunidad complicada y se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina más ácido clavulánico por vía parenteral, sin evolución satisfactoria con el tratamiento prescrito y deterioro de su estado general, con signos de inestabilidad hemodinámica, taquicardia, hipotensión arterial, ingurgitación yugular, que ameritaron su ingreso en cuidados intensivos para soporte de las funciones vitales.

La valoración del perfil tiroideo indicó descompensación hipotiroidea T3 libre 0.54 pg/mL, T4 libre 0.90 ng/mL, TSH 21.21 ng/mL, por lo que se aumentó la dosis de levotiroxina a 100 µg, manteniendo esta dosis en toda la evolución, con lo que se evidenció satisfactoria evolución clínica desde el punto de vista tiroideo (eutiroideo).

La radiografía de tórax evidenció cardiomegalia grado 4 (índice cardiaco 0.7), infiltrados perihiliares, derrame pleural izquierdo **(Figura 1**). Ante estos hallazgos se indicó tomografía de tórax (**Figura 2**) que mostró cardiomegalia con densidad en pericardio compatible con derrame masivo, patrón en vidrio deslustrado, bronquiectasias (anillo de sello), consolidación del espacio aéreo con broncograma en la base del pulmón izquierdo, patrón nodulillar bilateral y engrosamiento pleural bilateral.

Se consultó al servicio de Cardiología, donde se hizo procedimiento ecocardiográfico que diagnosticó derrame pericárdico severo (**Figura 3**). El colectivo médico decidió realizar pericardiocen-

Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior. Se observa ensanchamiento del mediastino y silueta cardiaca en imagen de copa invertida, sugerente de derrame pericárdico masivo.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3729

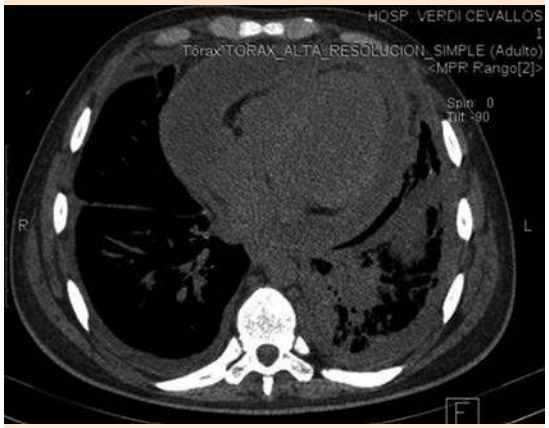


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax. Nótese área densa compatible con gran derrame pericárdico, bronquiectasias (anillo de sello), consolidación del espacio aéreo con broncograma en la base del pulmón izquierdo, patrón nodulillar bilateral y engrosamiento pleural bilateral.

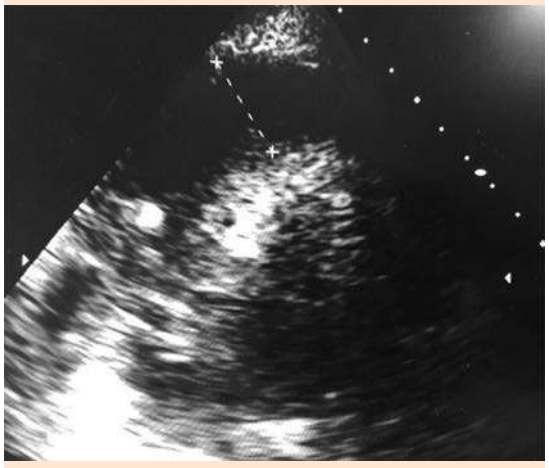


Figura 3. Ecocardiografía. Se observa gran derrame pericárdico.

tesis extrayéndose líquido de aspecto purulento en cuantía de 450 mL.

El estudio citopatológico del líquido extraído demostró inflamación aguda severa, negativo para neoplasia. En tinción de Gram se aisló *Streptococcus pneumoniae* cepa productora de betalactamasa sensible a vancomicina y levofloxacina; cultivo en medio de Nickerson negativo para *Candida albicans*; los valores elevados de adenosina deaminasa (ADA) 227 U/L indicaban alta sospecha de tuberculosis pericárdica. Los estudios de PCR (reacción cadena de polimerasa) en tiempo real MTB/RIF (GeneXpert) en muestra de esputo determinaron: no detectado. Además, el aspirado bronquial fue negativo para tuberculosis.

Se agregó tratamiento antibiótico con vancomicina y levofloxacina según protocolo establecido por la unidad asistencial, que se mantuvo por un periodo de 21 días.

Los síntomas se redujeron considerablemente luego de la pericardiocentesis y del tratamiento antibiótico.

DISCUSIÓN

La pericarditis purulenta es una infección localizada del espacio pericárdico, con producción de un exudado macro o microscópicamente purulento; es una enfermedad poco frecuente pero devastadora; incluso cuando se trata tiene mal pronóstico; el taponamiento cardiaco es la complicación más grave de la afección.[6] En lo referente a la patogenia de la pericarditis purulenta, se plantea que ocurre[7] como resultado de la extensión directa de una infección pleuro-pulmonar (neumonía o empiema), ocasionalmente resulta de una siembra hematógena, siendo la infección primaria muy rara; otros estudios han planteado, además, la diseminación desde un foco infeccioso intracardiaco (endocarditis, absceso miocárdico), inoculación directa (traumatismo penetrante, iatrogenia) y extensión desde un foco supurado subdiafragmático.[8]

Nuestro paciente, en relación con la patogenia, tenía dos padecimientos predisponentes para la enfermedad: tenía hipotiroidismo con elementos clínicos y humorales de descompensación, se sabe que el hipotiroidismo es causa de derrame pericárdico (con incidencia del 3 al 37%) y puede causar taponamiento cardiaco en casos graves;[9] la mayoría de los derrames son asintomáticos debido a la lenta acumulación de líquido, uno de los mecanismos mediante el cual el hipotiroidismo causa derrame pericárdico, es a través de mayor permeabilidad de los vasos epicárdicos y disminución del drenaje linfático de la albúmina, lo que resulta en acumulación de líquido en el espacio pericárdico.

La otra condición asociada con la aparición de pericarditis purulenta complicada con taponamiento cardiaco, en el paciente del caso comunicado, fue la neumonía con derrame pleural izquierdo, de origen extrahospitalario, planteada por los elementos clínicos y al examen físico que fueron descritos y confirmados mediante los estudios radiológico y tomográfico del tórax; se confirmó la existencia de *Streptococcus pneumoniae* en esputo y en el cultivo del líquido pericárdico. Entre los gérmenes implicados en la causa de la pericarditis purulenta, *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el patógeno más implicado, como lo demuestra un estudio realizado en París,[10] que reportó una neumonía neumocócica complicada con pericarditis purulenta y taponamiento cardiaco en una mujer embarazada de 36 años de edad, en la que se aisló en la punción pericárdica y pleural el patógeno mencionado.

La neumonía adquirida en la comunidad se asocia con alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo. *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causal de esa neumonía, es responsable del 20 al 40% de los casos. Si bien es poco frecuente, la pericarditis purulenta puede surgir como complicación de la neumonía neumocócica, aumentando significativamente la morbilidad y la mortalidad, especialmente en pacientes con factores predisponentes, como el derrame pericárdico preexistente, la inmunosupresión, la diabetes mellitus mal controlada, el alcoholismo y las enfermedades crónicas de la autoinmunidad.[11]

En otra investigación[12] se analizaron cuatro casos de neumonía neumocócica complicada por pericarditis, en tres de ellos, la principal complicación fue el taponamiento cardiaco, el cribado microbiológico (prueba de antígeno urinario y cultivo de líquido pleural) confirmó el diagnóstico de neumonía neumocócica grave complicada por pericarditis purulenta, dos pacientes fallecieron. En sus conclusiones los autores plantean que la baja especificidad de los síntomas dificulta el diagnóstico clínico temprano y, en ocasiones, el diagnóstico se establece después de que la enfermedad ya ha causado afectación hemodinámica grave.

En nuestro paciente es probable que el derrame pericárdico ya existiera (derrame pericárdico subclínico o asintomático), solo que en esta ocasión se infectó a partir de émbolos sépticos desde el foco pulmonar, teniendo en cuenta su antecedente de hipotiroidismo desde la infancia, con control y seguimiento inadecuados de su afección tiroidea.

CONCLUSIONES

En casos de neumonía neumocócica complicada por pericarditis, el diagnóstico temprano es de suma importancia para evitar afectación hemodinámica grave. Entre las complicaciones más graves está el taponamiento cardiaco con sus consecuencias.

El tratamiento con antibióticos combinado con la pericardiocentesis reduce de manera importante la mortalidad asociada con la pericarditis purulenta.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3729

REFERENCIAS

1. Patel H, Patel C, Soni M, Patel A, Banda V. Acute primary pneumococcal purulent pericarditis with cardiac tamponade: A case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2015; 94 (41): e1709. doi: 10.1097/MD.0000000000001709.
2. Espinosa A. Mujer, corazón y tiroides. Rev Colomb Cardiol 2018; 25 (S1): 42-8. DOI: 10.1016/j.rccar.2017.12.001.
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116 (15): 1725-35. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
4. Sagristá-Sauleda J, Barrabés JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (6): 1661-5. doi: 10.1016/0735-1097(93)90592-o.
5. Trpkov C, Nath E, Moon M, Windram J, Graham M. Fulminant pneumococcal pericarditis in a previously healthy patient. Can J Cardiol 2017; 33 (4): 556.e1-556.e3. doi: 10.1016/j.cjca.2016.11.011.
6. Gabler M. Cardiac tamponade secondary to purulent pericarditis diagnosed with the aid of emergency department ultrasound. Am J Emerg Med 2017; 35 (8): 1212.e1-1212.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.068.
7. Albalá N, Moneo A, Waez B, Argüelles A, Ferrero J, Martín JC. Pericarditis neumocócica: presentación de un caso y revisión de la literatura. Med Intensiva 2005; 29 (5): 308-12. DOI: 10.1016/S0210-5691(05)74247-9.
8. Arruvito L, Ber M, Martínez JA. Pericarditis purulenta con taponamiento cardiaco por asociación de *Streptococcus agalactiae* y *Salmonella enterica* no *typhi*. Medicina (B Aires) 2004; 64: 340-2.
9. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. Heart 2019; 105 (13): 1027-33. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314528.
10. Zoulati G, Maïga RY, Kerzaz R, Yahyaoui G, Harandou M, Mahmoud M. Péricardite purulente complication inhabituelle de pneumonie à pneumocoque : à propos d'un cas chez une femme enceinte. Ann Biol Clin (Paris). 2018; 76 (1): 111-3. DOI: 10.1684/abc.2017.1317.
11. File TM. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: A cause for concern. Am J Med 2004; 117 (3, Supplement 1): 39-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.07.007.
12. Cillóniz C, Rangel E, Barlascini C, Piroddi IM, Torres A, Nicolini A. *Streptococcus pneumoniae*-associated pneumonia complicated by purulent pericarditis: case series. J Bras Pneumol 2015; 41 (4): 389-94. doi: 10.1590/S1806-37132015000000010.

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.

Caso clínico
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 896-901.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4213

Agammaglobulinemia ligada a X: diagnóstico en la adultez

X-linked agammaglobulinemia: diagnosis at adulthood.

Karen Aída Ibarra-Stone,[1] Nora Hilda Segura-Méndez,[2] Juan Carlos Anda-Garay,[3] Patricia María O'Farrill-Romanillos,[4] Diana Andrea Herrera-Sánchez[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) es una inmunodeficiencia primaria humoral recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en una molécula de transducción de señales llamada tirosín-cinasa de Bruton. Los síntomas comienzan en varones entre los 3 y 18 meses de edad con susceptibilidad marcada a bacterias encapsuladas y enterovirus, debido a la disminución de linfocitos B y, por ende, de inmunoglobulinas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 28 años con antecedente familiar de primer grado de XLA; inició su cuadro clínico a los 5 años caracterizado por infección de las vías aéreas superiores e inferiores, recibió evaluaciones médicas hasta los 21 años sin abordaje integral. Debido a neumonía adquirida en la comunidad e ingreso hospitalario se realizaron estudios complementarios que concluyeron el diagnóstico de XLA. Recibió tratamiento óptimo inmediato con inmunoglobulina, cursó con daño pulmonar irreversible debido a manejo tardío.

CONCLUSIONES: La mayor parte de las muertes debidas a XLA pueden prevenirse con un diagnóstico temprano, el pronóstico previo a la aparición de complicaciones es similar al de la población general.

PALABRAS CLAVE: Inmunodeficiencia; agammaglobulinemia; agammaglobulinemia ligada a X; XLA.

Abstract

BACKGROUND: X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary humoral recessive immunodeficiency linked to the X chromosome, caused by a mutation of a transduction molecule called Bruton tyrosine kinase. Symptoms usually start on 3 to 18 months male individuals, with an enhanced susceptibility to encapsulated bacteria and enteroviruses due to a diminished function on B cells and subsequent immunoglobulin deficiency.

CLINICAL CASE: A 28-year-old male patient with a first-degree family member diagnosed with XLA. Symptoms started at the age of 5 years, with upper respiratory tract infections attending multiple consults till the age of 21 without diagnosis. He was admitted to our unit with a diagnosis of community-acquired pneumonia, during hospitalization the diagnosis of XLA was established. Even after optimal immunoglobulin replacement treatment irreversible lung damage was already done due to late diagnosis.

CONCLUSIONS: Most of the deaths due to XLA can be prevented with an early diagnosis and prior to the development of irreversible lung damage life expectancy is similar in this group as for general population.

KEYWORDS: Immunodeficiency; Agammaglobulinemia; X-linked agammaglobulinemia; XLA.

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Jefe del Servicio de Inmunología y Alergología.
[3] Jefe del Servicio de Medicina Interna.
[4] Servicio de Inmunología y Alergología.
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: enero 2021

Aceptado: junio 2021

Correspondencia
Juan Carlos Anda Garay
estumed@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ibarra-Stone KA, Segura-Méndez NH, Anda-Garay JC, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA. Agammaglobulinemia ligada a X: diagnóstico en la adultez. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 896-901.

ANTECEDENTES

La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) o de Bruton es una inmunodeficiencia primaria humoral recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en una molécula de transducción de señales llamada tirosín-cinasa de Bruton (BTK). Los individuos afectados tienen reducción de inmunoglobulinas séricas y de linfocitos B séricos.[1,2,3] Como resultado los pacientes tienen susceptibilidad a bacterias encapsuladas y enterovirus, microorganismos en los que los anticuerpos juegan un papel decisivo, con inmunidad celular preservada. Se ha considerado de manera clásica una enfermedad que se manifiesta en la infancia o en edades tempranas de la vida. Los síntomas clínicos generalmente se observan por primera vez entre los 3 y 18 meses de edad en pacientes con antecedentes familiares y, en promedio, a los 3.5 años en pacientes sin antecedentes familiares.[4] Es difícil obtener una estimación precisa de la incidencia o prevalencia de XLA porque es una enfermedad poco común y no se ha realizado cribado en la población. En el registro de pacientes de Estados Unidos se proporciona una estimación de 1 de cada 370,000 nacidos vivos.[5]

Con las diversas herramientas moleculares de la actualidad es posible examinar la expresión de BTK en pacientes con agammaglobulinemia o madres portadoras, revelando que pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia común variable en la infancia tardía o en la adultez en realidad padecen XLA. Estas formas de manifestación, consideradas atípicas, se relacionan con mutaciones que son muy similares a la forma clásica, incluso el mismo defecto genético puede causar formas típicas o atípicas en la misma familia.[6]

Se han publicado reportes de caso en todo el mundo con un total de 18 pacientes que fueron diagnosticados en la adultez, en edades comprendidas entre 21 y 60 años, con concentraciones de IgG que variaban entre 20 y 773 mg/dL, esto puede explicar por qué los síntomas fueron leves o subclínicos hasta su diagnóstico. Al comparar el cuadro clínico en los niños, la otitis media recurrente es la infección más común, seguida de neumonía y sinusitis. Es decir, la enfermedad se caracteriza por cuadros clínicos incipientes en vías aéreas, sin complicaciones asociadas con infecciones de repetición.[7]

Comunicamos el caso clínico de un paciente con manifestaciones clínicas tardías (a los cinco años de edad), manifestando infecciones de la vía aérea superior e inferior de repetición. Manifestó complicaciones pulmonares detectadas a los 21 años de edad, momento en el que se decidió iniciar abordaje diagnóstico de XLA.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, con un hermano de 16 años con diagnóstico de XLA, un familiar de segundo grado en rama materna fallecido a los 20 años por infección no especificada y un primo materno con XLA. **Figura 1**

Inició su cuadro clínico caracterizado por infección de las vías aéreas superiores de repetición a los cinco años de edad, con lo que recibió diagnóstico y tratamiento de rinitis alérgica. A partir de los 17 años padeció bronquitis aguda de repetición, aproximadamente cada dos a tres meses y recibió tratamiento antibiótico de manera frecuente, sin mejoría. A los 21 años tuvo neumonía asociada con la comunidad que ameritó ingreso hospitalario, se realizó abordaje diagnóstico de asma, recibiendo manejo y seguimiento. Debido a la persistencia de los síntomas, se indicaron estudios paraclínicos con descenso de inmunoglobulinas IgG 229 mg/dL, IgM 17 mg/dL, IgA < 2.3 mg/dL, IgE 1.76 mg/dL. Se valoró inmunidad celular con citometría de flujo y ausencia de linfocitos CD19 (0.22%). **Cuadro 1**

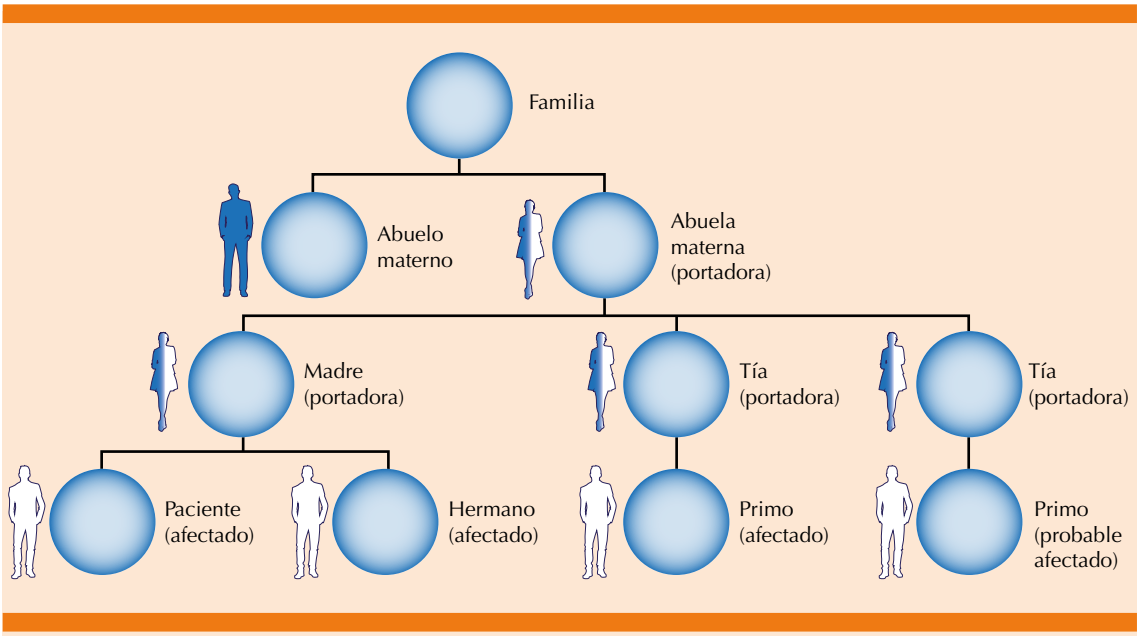


Figura 1. Árbol genealógico.

Cuadro 1. Función inmunológica al diagnóstico

Función inmunológica	Resultados	Intervalo de referencia
IgA (mg/dL)	1	70-400
IgG (mg/dL)	701	700-1600
IgM (mg/dL)	1	40-230
IgE (UI/mL)	1.06	0-100
C3 (mg/dL)	118	90-120
C4 (mg/dL)	23.5	10-40
CD3 +	83% (1328)	
CD4 +	39% (522)	
CD8 +	51.7% (687)	
CD19 +	0.22% (4)	
CD56 +	25% (401)	

Debido a sus antecedentes heredofamiliares se realizó búsqueda de mutación BTK que fue positiva, por lo que se estableció el diagnóstico de XLA, se inició tratamiento con inmunoglobulina (Ig) [**Cuadro 2**]. Fue referido a nuestra unidad en junio de 2014, continuando tratamiento intravenoso (Kedrigamma) calculado a 451 mg/kg cada 21 días.

Evolución

El paciente manifestó infección de las vías aéreas superiores en al menos una ocasión por año, con diversos estudios microbiológicos sin desarrollo.

La tomografía axial computada de alta resolución de tórax mostró bronquiectasias del lóbulo inferior y língula de pulmón izquierdo, el paciente recibió tratamiento con macrólido sin ameritar ingreso hospitalario **(Figura 2)**. Tuvo exacerbación de bronquiectasias por lo que se inició macrólido de manera ambulatoria a partir de 2018 como profilaxis, con un lapso de 6 y 7 meses entre los siguientes episodios, sin correlación con las concentraciones de IgG, la más baja detectada entre estos episodios fue de 928 mg/dL.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4213

Cuadro 2. Criterios diagnósticos ESID 2019 de agammaglobulinemia

Criterios diagnósticos ESID 2019/paciente	CD19 0.22%	IgA < 1 mg/ dL, IgM 1 mg/dL	Infecciones recurrentes a partir de los 5 años de edad
CD19 o CD20 < 2% en dos determinaciones CD3,CD4, CD8 en rangos de normalidad	X		
IgG sérica 200 mg/dL < 12 meses 500 mg/ dL > 12 meses o IgG normal, IgA o IgM < 2 DE		X	
Infecciones recurrentes en < 5 años de edad o antecedente de agammaglobulinemia materna			X

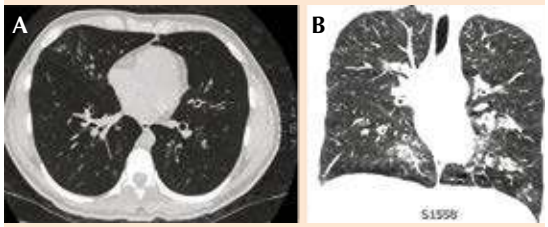


Figura 2. TAC de alta resolución de tórax. **A.** Corte sagital. **B.** Corte coronal.

La espirometría mostró un patrón obstructivo en la vía aérea pequeña (CVF 99%, FEV1/ CVF 92%, FEF 25-75% 66%).

La espirometría de control en 2019 evidenció: obstrucción moderada a grave de la vía aérea de mediano a pequeño calibre, sin respuesta positiva a broncodilatador (basal: CVF 101%, FEV1/CVF 86%, FEF 25-75% 59%, posbroncodilatador: CVF 98%, FEV1/CVF 89%, FEF 25-75% 64%).

Tuvo, además, dolor abdominal tipo cólico, evacuaciones disminuidas en consistencia, sin moco ni sangre en al menos cuatro ocasiones, remitiendo en 24 horas, asociado con consumo alimentario. Los estudios coproparasitoscópicos seriados fueron negativos, se catalogó como probable causa viral, estos episodios ocurrieron una vez al año a partir de 2016 y en dos ocasiones en 2018.

En la actualidad el paciente se encuentra en seguimiento mensual, a la exploración física destacan estertores tipo velcro predominantes en el lóbulo inferior del pulmón derecho. Recibió inmunoglobulina subcutánea a dosis de 130 mg/kg a la semana, esteroide nasal, lubricante nasal, esteroide inhalado, broncodilatador de acción prolongada, de acción corta de rescate y profilaxis con macrólido. No ha ameritado hospitalizaciones en los últimos cuatro años, con concentraciones de IgG estables.

El paciente se encuentra en condiciones clínicas adecuadas, realiza sus actividades de la vida diaria, estudió licenciatura y tiene un empleo estable, refiere limitación para la actividad física intensa.

DISCUSIÓN

Debido a que la XLA, es poco común, representa con frecuencia un reto diagnóstico para el médico internista o que trata adultos.

En el registro nacional de Estados Unidos, con un total de 201 varones, el 50% de los pacientes manifestó síntomas durante el primer año de vida, el resto a la edad de cinco años y solamente el 1.7% después de esta edad. El 50% fue diagnosticado de agammaglobulinemia/hipogammaglobulinemia a los dos años, en sujetos con antecedente familiar positivo a una media de 2.5 años, a diferencia de los pacientes sin antecedentes, con media de 5.3 años. Siete pacientes (4%) fueron diagnosticados en la edad adulta, de ellos solamente uno no tenía antecedentes familiares. Catorce de estos pacientes fallecieron, la causa de mortalidad en los que llegaron a la vida adulta fue enfermedad pulmonar crónica (n = 3), sepsis (n = 2), hepatitis C por Ig (n = 1), encefalitis por adenovirus (n = 1), SIDA (n = 1), hepatitis no A, no B (Nn = 1), sin especificar la edad de diagnóstico.[8] A pesar de que el paciente tuvo síntomas de manera tardía acorde con lo observado en estos pacientes, la evolución clínica fue similar a la de los pacientes que son diagnosticados de manera temprana, por lo que es probable que no se identificaran durante los primeros años de vida o se consideraran afecciones habituales.

En ocasiones, el retraso en la sospecha de XLA se debe a que las manifestaciones clínicas son leves o moderadas. En este caso, las infecciones recurrentes se interpretaron como atopia, por lo que padeció afección pulmonar con retraso en el diagnóstico de 16 años. El incremento en la susceptibilidad a infecciones puede alertar la posibilidad de XLA, incluso en ausencia de antecedentes familiares.

En un estudio multicéntrico italiano, se incluyeron 73 varones con media de edad de 14 años y XLA, el diagnóstico se estableció a los 3.5 años en promedio, con seguimiento durante 6 años, en los que las complicaciones pulmonares ocurrieron después de 2.6 años. Casi el 50% de los pacientes con sinusitis crónica tenía complicaciones pulmonares caracterizadas por engrosamiento beribronquial, atelectasias segmentarias y bronquiectasias, lo que sugiere que la persistencia de secreción en vía aérea superior incrementa el riesgo de padecer infecciones de las vías respiratorias inferiores.[9] En este caso, la manifestación inicial fue sinusitis crónica y agudizaciones frecuentes, con posterior afección pulmonar hasta la aparición de complicaciones irreversibles.

El manejo efectivo de los pacientes con deficiencias humorales y sinusitis crónica debe enfocarse a eliminar la infección bacteriana, restaurar la integridad de la mucosa y el aclaramiento mucociliar, en la mayoría de los casos es necesaria la intervención quirúrgica.[10]

La tasa de mortalidad en los pacientes con XLA es del 17%, de los que el 38% se asocia con lesión pulmonar irreversible y bronquiectasias, fibrosis o ambas, que condicionan un círculo vicioso de infecciones recurrentes. Si la concentración sérica de IgG se mantiene mayor de 800 mg/dL, los pacientes tienen descenso en las infecciones bacterianas.[11] En este paciente la concentración sérica mínima de IgG durante su seguimiento fue de 928 mg/ dL, por lo que se infiere que tenía daño irreversible a pesar del tratamiento óptimo inmediato al diagnóstico.

En un estudio realizado para examinar el efecto de esta enfermedad en la calidad de vida, estado educativo y socioeconómico de pacientes con XLA del registro nacional de Estados Unidos, se incluyeron 21 pacientes, de los que el 52% había sido hospitalizado en los últimos 5 años, el 71% debido a infecciones. El 92% tenía una vida laboral o académica activa. La mayoría realizaba actividad física regular, sin limitaciones. El 28% había recibido un grado académico y el 24% un título de posgrado con un ingreso anual de 30,000 a 49,900 dólares.[12] En esta cohorte el diagnóstico se estableció en la infancia, siendo notable una buena calidad de vida tras el manejo oportuno. El seguimiento de estos pacientes

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4213

y el análisis del curso clínico pueden proveer información útil para el desarrollo de medidas preventivas y la reducción de complicaciones.

CONCLUSIONES

El médico deberá sospechar inmunodeficiencias en todo paciente varón en edad adulta con infecciones de repetición y habrá de descartar XLA en los sujetos con antecedentes familiares o afección pulmonar inespecífica. Deberá ser referido para su evaluación con un especialista en inmunología y alergología, con el fin de evitar la progresión de las complicaciones ya establecidas. La mayor parte de las muertes pueden prevenirse, el pronóstico previo a la aparición de complicaciones es similar al de la población general, lo que denota la importancia del tratamiento multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952; 9 (6): 722-8.
2. Edvard-Smith C, Conley M. X-linked agammaglobulinemia and autosomal recessive agammaglobulinemia. Primary Immunodeficiency Diseases 2013; 299-323.
3. Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. Adv Immunol 1995; 59: 135-223. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60631-8.
4. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999; 118 (Suppl 1): 1-28. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00109.x.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006; 85 (4): 193-202. https://doi.org/10.1097/01.md.0000229482.27398.ad.
6. Bykowsky MJ, Haire RN, Ohta Y, Tang H, Sung SS, Veksler ES, et al. Discordant phenotype in siblings with X-linked agammaglobulinemia. Am J Hum Genet 1996; 58 (3): 477-83.
7. Morwood K, Bourne H, Gold M, Gillis D, Benson EM. Phenotypic variability: clinical presentation between the 6th year and the 60th year in a family with X-linked agammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol 2004; 113 (4): 783-5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.061.
8. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. J Pediatr 2002t; 141 (4): 566-71. doi: 10.1067/mpd.2002.127711.
9. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato G, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with x-linked agammaglobulinemia: An Italian multicenter study. Clin Immunol 2002; 104 (3): 221-230. doi: 10.1006/clim.2002.5241.
10. Kornfeld S, Good R, Litman G. Atypical X-linked agammaglobulinemia. N Engl J Med 1994; 331 (14): 949-951.
11. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. J Pediatr 1999; 134 (5): 589-96. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70246-5.
12. Sigmon J, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. Clin Mol Allergy 2008; 6: 5. doi: 10.1186/1476-7961-6-5.

Carta al editor
Med Int Méx. 2021; 37 (5): 902-903.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5735

Otras formas de diagnosticar el síndrome de poliuria y polidipsia

Other ways to diagnose polyuria and polydipsia syndrome.

Jhajahira Arroyo,[1] Janet Berto,[1] Claudia Saldaña-Díaz[2,3]

Sr. Editor:

Estimado editor, hemos leído con mucho interés metodológico el artículo titulado "Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)" con autoría de Ramírez Rayón EM y colaboradores, publicado en el año 2020, en el cual nos muestra el diagnóstico de la prueba de privación de agua en una serie de pacientes con síndrome poliuria-polidipsia en un periodo de 4 años, resaltando que el estudio usado consiguió un 70% de exactitud. Considerando que la prueba realizada para el síndrome poliuria-polidipsia actualmente no tiene un patrón de referencia. La presente carta al editor tiene como objetivo describir con evidencia actualizada otros métodos diagnósticos más exactos.

En los últimos años se han empezado a utilizar novedosas técnicas diagnósticas, como el dosaje de arginina vasopresina (AVP) y copeptina. Esta última es un glucopéptido secretado por la AVP que se aplicaría como marcador predictivo en el incremento de diabetes insípida luego de métodos quirúrgicos en la región selar.[1] Siendo una de las técnicas elaboradas que se mide de forma sencilla, donde los péptidos muestran una correlación en la circulación y su medición otorga un marcador significativo en el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida.[2]

Se sabe que el diagnóstico diferencial de la polidipsia primaria (PP) incluye primordialmente la diabetes insípida, central o nefrogénica. La prueba tradicional que han utilizado los proveedores durante mucho tiempo es la prueba de privación de agua indirecta que mide indirecta-

[1] Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Filial Lima, Perú.
[2] Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Filial Chincha, Perú.
[3] Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú.

Recibido: 18 de mayo 2021
Aceptado: 26 de mayo 2021

Correspondencia
Jhajahira Arroyo
jesi_ali12@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Arroyo J, Berto J, Saldaña-Díaz C. Otras formas de diagnosticar el síndrome de poliuria y polidipsia. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 902-903.

mente la actividad de AVP. Esta prueba se inicia una vez confirmada la poliuria hipotónica y un sodio sérico entre 135 y 147 mEq/dL.[1]

Una de las pruebas utilizadas para el diagnóstico es con la copeptina, éste puede establecerse por medio de dos procedimientos, uno mediante la implementación de infusión salina hipertónica, que se apoya en la estimulación osmótica por medio de la inducción de hipernatremia y el segundo mediante la infusión de arginina, que es un estimulador de la hipófisis anterior para la liberación de copeptina, cuya prueba de diagnóstico es todavía más corta y segura.[3]

Concluimos que hay varias formas de diagnosticar el origen de un síndrome de poliuria polidipsia que, si bien suele manifestarse transitoriamente, tiene múltiples causas prevenibles.[4] Es importante poder distinguir entre las tres causas de este síndrome: diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia primaria ya que su tratamiento y causas son bastante diferentes entre sí.[5] Por ello es necesario conocer las nuevas pruebas diagnósticas como las descritas en esta carta que están reemplazando a la prueba de privación de agua en la evaluación final del síndrome de poliuria-polidipsia para el manejo temprano y adecuado de estos pacientes.[6]

REFERENCIAS

1. Kotagiri R, Kutti Sridharan G. Primary polydipsia. StatPearls 2021.
2. Christ-Crain M, Fenske WK. Copeptin in the differential diagnosis of hypotonic polyuria. J Endocrinol Invest 2020; 43 (1): 21-30. doi: 10.1007/s40618-019-01087-6.
3. Refardt J, Christ-Crain M. Copeptin-based diagnosis of diabetes insipidus. Swiss Med Wkly 2020; 150: w20237. doi: 10.4414/smw.2020.20237.
4. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. Eur J Endocrinol. 2019; 181 (1): R11-21. doi: 10.1530/EJE-19-0163.
5. Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, Levy R V, Turner S, Ledbetter DH, et al. 17q12 recurrent deletion syndrome. GeneReviews® 1993.
6. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. J Intern Med 2021; joim.13261. doi: 10.1111/joim.13261.

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.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.5751

Estimado Editor:

Con respecto al término "electrocardiograma celular", utilizado en un reciente artículo[1] refiriéndose al electrocardiograma en donde para su realización interviene un dispositivo como el llamado teléfono celular, dado que el electrocardiograma es el registro gráfico de las corrientes eléctricas de las células cardiacas, quizá hubiera sido mejor llamarle a este tipo de electrocardiograma, electrocardiograma móvil, portátil o, incluso, de bolsillo.[2]

REFERENCIAS

1. De la Torre-Paz JE, Mo-Ye G, Elenes-Zazueta N, Lagunas-Uriarte OA, Triano-Doroteo JL, De los Ríos-Ibarra JR y col. Electrocardiograma *vs* electrocardiograma celular en el servicio de Urgencias. Med Int Mex 2021; 37 (2): 173-181. https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3694
2. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2005: 166 (ítem: cellphone).

Guillermo Murillo-Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

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.

Med Int Méx. 2021; 37 (5): 905.

Manuel Ramiro H

María Guadalupe Castro Martínez, Alberto Francisco Rubio Guerra
Diabetes y Corazón
Facultad de Medicina UNAM, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle, Colegio de Medicina Interna de México. Editorial Alfil. México 2021

Este libro, escrito y coordinado por Guadalupe Castro y Alberto Rubio, nos acerca al grave problema que significan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. Con un punto de vista integral e integrador que permite enfocar adecuadamente la fisopatología del problema, el panorama epidemiológico que surge como una paradoja que al aumentar la esperanza de vida del enfermo diabético se incrementan las complicaciones tanto en la microcirculación como en la macrocirculación. El libro reúne información reciente, actualizada, alguna de ésta producto de la investigación de varios de los participantes. Nos acerca a la problemática creada con la asociación de algunas entidades, como la hipertensión arterial o la dislipidemia, trata de situaciones presintomáticas, como la prediabetes y el riesgo cardiovascular o la fisiopatología de la disfunción endotelial en la cardiopatía; tiene un enfoque de género al tratar la menopausia, la diabetes melitus y la cardiopatía; lo mismo hace al tratar el infarto de miocardio particularmente en las mujeres. Trata precisamente las caracteristícas de la insuficiencia cardiaca, el infarto de miocardio y la neuropatía autonómica cardiovascular en el caso del paciente con diabetes mellitus; desde luego, trata la asociación de diabetes y obesidad y la asociación de hiperuricemia y síndrome metabólico. Todo con un enfoque fisiopatológico detallado y un acercamiento a la terapéutica, dos capítulos tratan en específico de los efectos cardiovasculares de los fármacos antiabéticos y los posibles beneficios cardiacos que se alcanzan con la administración de algunos de ellos. Por último, hacen un estudio de la participación del SARS-CoV-2 en la asociación de diabetes y cardiopatía y en la hipertensión arterial.

Un libro novedoso que permite acercarnos a una problemática muy compleja cada vez más frecuente.

Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Jorunal System*), junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Debe ingresar a: **www.revisionporpares.com**, registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página *www.medicinainterna.org.mx*

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

2. El manuscrito comprende:

2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), dirección postal completa (calle, número, código postal, ciudad y estado), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.

2.2. **Resumen**. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.

2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página *www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm*

2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los resultados.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad 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 que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2, T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

Conclusiones. Sólo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incomprensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

2.5. **Figuras y cuadros**. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas. Ambos deben incluirse en forma secuencial enseguida de la lista de referencias y nunca en imagen.

2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. 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.

4. 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.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. En el archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final, después de las referencias.

6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.

7. En los cuadros también deberán evitarse las abreviaturas y si fueran estrictamente necesarias, se especificarán al pie del cuadro.

8. Sólo deben incluirse las referencias bibliográficas consultadas para sustentar una afirmación, negación o divergencia en algún concepto. Las referencias deben ser del autor que se cita y no del artículo de éste citado por terceros. Las citas re-referenciadas son motivo de rechazo del artículo. Lo mismo que las que sólo se agregan por ser recientes y que en el cuerpo del texto no están suficientemente sustentadas o aludidas. Su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas".

8.1. Los artículos, capítulos de libros, portales de internet, entre otros, deben citarse tal como aparecen en la fuente consultada.

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Portal de internet

Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control and maternal prognosis. Massachusetts: Uptodate Waltham. [en línea]. Dirección URL: <http://www.uptodate.com/> (Consulta: mayo 2016).

Nueva forma de citación

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.

2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

10. Artículos de revisión

Los artículos de revisión deben reunir los siguientes requisitos:

10.1. El autor principal debe tener publicado, al menos, un artículo relacionado con el motivo de la revisión.

10.2. El resumen debe señalar claramente el estado del conocimiento actual y justificar por qué fue necesario revisarlo y cuáles son los aportes más sobresalientes al conocimiento.

10.3. Debe señalar claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra estrategia (pregunta PICO, etc.), bases de datos consultadas y periodo en el que se realizó la búsqueda.

10.4. Debe especificar el número de artículos localizados, seleccionados y rechazados, además de mencionar los criterios empleados para la selección o rechazo de los mismos. Los criterios empleados para la selección de los artículos a revisarse deben ser congruentes con los objetivos de la revisión, es decir, la pregunta que trata de responder el artículo. Otro de los aspectos que determina la selección de los artículos es su calidad metodológica y si cumplen con los criterios de calidad científica buscada.

10.5. Las referencias bibliográficas serán tantas como sean necesarias para sustentar todas las afirmaciones que se manifiesten.

11. Reporte de casos clínicos

Éstos deberán reunir los siguientes requisitos:

11.1. Resumen estructurado: antecedentes, objetivo de reportar el caso, descripción del caso y conclusiones.

11.2. En el cuerpo del texto los antecedentes deben ser breves, con exposición igualmente concisa del estado actual del conocimiento de la patología motivo de comunicación. Si es un caso excepcional cuál es la epidemiología internacional y nacional reportada.

11.3. Debe señalarse claramente cómo se sospechó, cómo se estableció el diagnóstico, tipos de estudio indicados, tratamiento y resultados de éste.

11.4. Si el caso tiene revisión bibliográfica, debe señalarse claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra estrategia, bases de datos consultadas, periodo en el que se realizó; número de artículos encentrados, seleccionados y motivo de la selección.

12. Cartas al editor

Éstas deberán reunir los siguientes requisitos:

12.1. Las Cartas al editor comprenden los siguientes propósitos:

- Emitir un juicio crítico acerca de un hecho médico de dominio público.
- Opinar acerca de algunos aspectos de la política editorial de la revista médica en cuestión.
- Ampliar, interpretar o explicar algunos aspectos de un trabajo de investigación publicado recientemente en la revista.
- Discutir los resultados de un estudio o señalar defectos metodológicos o de interpretación de los resultados de un trabajo, también recientemente publicado.
- Comunicar en forma breve los resultados de un estudio semejante a otro publicado en la revista.
- Exponer un hallazgo clínico o experimental no descrito previamente en la literatura.

12.2. En el orden metodológico, el texto de una carta enviada al editor debe tener una extensión no mayor a 800 palabras o una cuartilla y media.

12.3. Pueden incluir, aunque no es habitual, cuadros, figuras o ambos.

12.4. Es importante anexar referencias bibliográficas que sustenten los comentarios emitidos.

12.5. Las Cartas al editor se revisarán por el Comité Editorial con el mismo rigor que se exige para el resto de los artículos enviados por los autores.

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- Título del artículo _____
- Nombre completo del autor o autores _____
- Los autores certifican que se trata de un trabajo original, que no ha sido previamente publicado ni enviado para su publicación a otra revista. Manifiestan que no existe conflicto de intereses con otras instancias.
- También aceptan que, en caso de ser aceptado para publicación en Medicina Interna de México, los derechos de autor serán transferidos a la revista.
- Nombre y firma de todos los autores:

Nombre	Firma

- Visto bueno (nombre y firma) de autorización de la institución donde se realizó el trabajo:

Nombre	Firma

Lugar: _____ Fecha: _____