MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

3

Volumen 34
mayo-junio, 2018

EDITORIAL

357 **El médico del futuro**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

359 **Evaluación de la disfagia en pacientes con enfermedades neurológicas y su relación con riesgo de desnutrición**
Elizabeth Pérez-Cruz, Alejandro González-Muñoz, Mirlene Barrientos-Jiménez, Claudia Daniela Camacho-Guerra, Yvett Tapia-Gómez, Karen Oslit Torres-González, Gabriela Uribe-Quiroz

366 **Bacteriemias en pacientes con VIH en un hospital de tercer nivel en Colombia, 2014-2016**
Santiago Sánchez-Pardo, Andrés Ochoa-Díaz, Reynaldo Rodríguez, Elsa Marina Rojas

373 **Apnea obstructiva del sueño valorada con los cuestionarios Epworth y Stop-Bang y su relación con síndrome metabólico**
María Teófila Vicente-Herrero, Luisa Capdevila-García, María del Carmen Bellido-Cambrón, María Victoria Ramírez-Iñiguez de la Torre, Silvia Lladosa-Marco

381 **Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia**
Darío Borraz-Noriega, Julio César Robledo-Pascual, Jorge Alonso Torres-Pérez, Oscar Israel Flores-Barrientos

388 **Trombosis del seno venoso cerebral durante el puerperio**
Víctor Cruz-Hernández, Samuel León-Tapia, Pastor López-Gómez, Diego A Cruz-Acevedo, Ángeles Arango-Díaz

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

394 **Síndrome hemolítico urémico atípico: papel del perfil genético**
Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Camilo Ruiz-Mejía

403 **Síndrome de la vena cava superior: diagnóstico y tratamiento**
Baltazar Pech-Alonso, Pedro Arredondo-Ruiz, Luis Mario González-Galván, Cruzilet Fermín-Hernández

412 **Colitis neutropénica**
María José Ortega-Chavarría, Diana Camila Jiménez-Arrieta, Areli Denisse Hinojos-Armendáriz, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber

418 **Amplificación de ADN isotérmica mediada por horquillas para el diagnóstico de tuberculosis en el contexto mexicano**
José Alberto Choreño-Parra, Nayeli Martínez-Zúñiga

423 **Efecto en el control glucémico y modificación del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía bariátrica**
Elba Luz Villena-López, Lucero Barreda-Zaleta, Juan Pablo Sánchez-Luna, Jorge Osvaldo Isaías Camacho, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene

435 **Biología molecular del virus de la hepatitis C**
Santiago Dueñas-Carrera, Nelson Acosta-Rivero, Juan Morales-Grillo, Waldo O García-Ferrera

443 **Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias**
Rolando Espinosa-Morales, Jesús Alcántar-Ramírez, César Alejandro Arce-Salinas, Luis Miguel Chávez-Espina, Jorge A Esquivel-Valerio, Jaime José Gutiérrez-Gómez, Laura De la Lanza, José Luis Martínez-Hernández, Carlos Méndez-Medina, Manuel Robles-San Román, Ernesto Santillán-Barrera, Fernando Torres-Roldán, Jesús Ojino Sosa-García, Jorge Aldrete-Velasco, Alejandra Romero-González

ARTÍCULO DE OPINIÓN

477 **Principios y valores, nuevas generaciones y la práctica médica**
Federico L Rodríguez-Weber

CASOS CLÍNICOS

480 **Vasculitis reumatoidea como primera manifestación de artritis reumatoide**
Daniela Marín-Hernández, Mauricio Orrantia-Vértiz, Jorge Alberto Barragán-Garfias, Jesús Duarte-Mote

486 **Angina mesentérica en un paciente con linfoma de colon y adenocarcinoma prostático**
Raúl Aguilera-Zárate, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Dulce Reneé-Soto

490 **Tuberculosis peritoneal**
Juan José Gómez-Piña

497 **Enfermedad de chikunguña**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Alejandra Alarcón-Sotelo, Erika Salinas-Lezama

CARTA AL EDITOR

506 **Edulcorantes no-calóricos (ENC): ¿"paradoja", causalidad, casualidad o concurrencia de factores?**
Jorge A Aldrete-Velasco

RINCÓN DEL INTERNISTA

511 **El fin del mundo ya pasó**
Manuel Ramiro H

511 **Cita en el azul profundo. Un caso de Cayetano Brulé**
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

Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

Para corazones con alto riesgo

Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos de difícil control con alto RCV [1-4]

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

Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

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

MÁXIMA ECONOMÍA
100% CALIDAD
SIEGFRIED RHEIN

Medicina Interna
de México

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo 2018-2019

Presidente
Jorge Alberto Rodríguez García
Vicepresidente
Roberto López Espinosa
Primer Secretario (Secretaría General)
Eva María Perusquía Frías
Segundo Secretario (Actividades Científicas)
Rosalía García Peña
Tesorero
Carlos Reyes Zavala
Primer Vocal (Comunicación Social)
Julio César Dávila Valero
Segundo Vocal (Admisión y Filiales)
Javier Pedraza Chávez
Primer Secretario Suplente
Virginia Hipólita Sánchez Hernández
Protesorero
Ángel González Romero
Segundo Secretario Suplente
Edith Flores Hernández
Primer Vocal Suplente
Alfredo Torres Viloria
Segundo Vocal Suplente
Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Editor
Manuel Ramiro H.
Coeditores
Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

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

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

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica
César Alejandro Arce Salinas
Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética
María del Carmen Cedillo Pérez
María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional
Joaquín Zúñiga Madrazo
Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial
Alberto Lifshitz
José Halabe Ch.
Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia
Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales
Víctor Huggo Córdova Pluma
Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación
Guadalupe Castro Martínez
Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

3

Volumen 34
mayo-junio, 2018

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

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

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

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

Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

cicatrizante y regenerador

Líder en el mercado

En heridas infectadas que requieran reepitelización

- **Rápida y completa formación de tejido de granulación** [1]

Triple acción

Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica

Tubo con 10 g

Tubo con 30 g

Aplicar 2 veces al día.

Italmex PHARMA

Medicina Interna
de México

Volumen 34, Núm. 3, mayo-junio, 2018

CONTENIDO

EDITORIAL

357 **El médico del futuro**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

359 **Evaluación de la disfagia en pacientes con enfermedades neurológicas y su relación con riesgo de desnutrición**
Elizabeth Pérez-Cruz, Alejandro González-Muñoz, Mirlene Barrientos-Jiménez, Claudia Daniela Camacho-Guerra, Yvett Tapia-Gómez, Karen Oslit Torres-González, Gabriela Uribe-Quiroz

366 **Bacteriemias en pacientes con VIH en un hospital de tercer nivel en Colombia, 2014-2016**
Santiago Sánchez-Pardo, Andrés Ochoa-Díaz, Reynaldo Rodríguez, Elsa Marina Rojas

373 **Apnea obstructiva del sueño valorada con los cuestionarios Epworth y Stop-Bang y su relación con síndrome metabólico**
María Teófila Vicente-Herrero, Luisa Capdevila-García, María del Carmen Bellido-Cambrón, María Victoria Ramírez-Íñiguez de la Torre, Silvia Lladosa-Marco

381 **Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia**
Darío Borraz-Noriega, Julio César Robledo-Pascual, Jorge Alonso Torres-Pérez, Oscar Israel Flores-Barrientos

388 **Trombosis del seno venoso cerebral durante el puerperio**
Víctor Cruz-Hernández, Samuel León-Tapia, Pastor López-Gómez, Diego A Cruz-Acevedo, Ángeles Arango-Díaz

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

394 **Síndrome hemolítico urémico atípico: papel del perfil genético**
Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Camilo Ruiz-Mejía

403 **Síndrome de la vena cava superior: diagnóstico y tratamiento**
Baltazar Pech-Alonso, Pedro Arredondo-Ruiz, Luis Mario González-Galván, Cruzilet Fermín-Hernández

412 **Colitis neutropénica**
María José Ortega-Chavarría, Diana Camila Jiménez-Arrieta, Areli Denisse Hinojos-Armendáriz, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber

418 **Amplificación de ADN isotérmica mediada por horquillas para el diagnóstico de tuberculosis en el contexto mexicano**
José Alberto Choreño-Parra, Nayeli Martínez-Zúñiga

CONTENTS

EDITORIAL

357 **The physician of the future**
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

359 **Assessment of dysphagia in neurological disease patients and its relation to risk factor for malnutrition**
Elizabeth Pérez-Cruz, Alejandro González-Muñoz, Mirlene Barrientos-Jiménez, Claudia Daniela Camacho-Guerra, Yvett Tapia-Gómez, Karen Oslit Torres-González, Gabriela Uribe-Quiroz

366 **Bacteremias en HIV-patients in a third level hospital in Colombia, 2014-2016**
Santiago Sánchez-Pardo, Andrés Ochoa-Díaz, Reynaldo Rodríguez, Elsa Marina Rojas

373 **Obstructive sleep apnea assessed with Epworth and Stop-Bang questionnaires and its relationship with metabolic syndrome**
María Teófila Vicente-Herrero, Luisa Capdevila-García, María del Carmen Bellido-Cambrón, María Victoria Ramírez-Íñiguez de la Torre, Silvia Lladosa-Marco

381 **Utility of nucleic acids detection GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) in respiratory and non-respiratory hospital reference samples**
Darío Borraz-Noriega, Julio César Robledo-Pascual, Jorge Alonso Torres-Pérez, Oscar Israel Flores-Barrientos

388 **Cerebral venous sinus thrombosis during puerperium**
Víctor Cruz-Hernández, Samuel León-Tapia, Pastor López-Gómez, Diego A Cruz-Acevedo, Ángeles Arango-Díaz

REVIEW ARTICLES

394 **Atypical hemolytic uremic syndrome: role of the genetic profile**
Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Camilo Ruiz-Mejía

403 **Superior vena cava syndrome: Diagnosis and treatment**
Baltazar Pech-Alonso, Pedro Arredondo-Ruiz, Luis Mario González-Galván, Cruzilet Fermín-Hernández

412 **Neutropenic colitis**
María José Ortega-Chavarría, Diana Camila Jiménez-Arrieta, Areli Denisse Hinojos-Armendáriz, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber

418 **Loop-mediated isothermal amplification of DNA for the diagnosis of tuberculosis in the Mexican context**
José Alberto Choreño-Parra, Nayeli Martínez-Zúñiga

423 **Efecto en el control glucémico y modificación del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía bariátrica**
Elba Luz Villena-López, Lucero Barreda-Zaleta, Juan Pablo Sánchez-Luna, Jorge Osvaldo Isaías Camacho, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene

435 **Biología molecular del virus de la hepatitis C**
Santiago Dueñas-Carrera, Nelson Acosta-Rivero, Juan Morales-Grillo, Waldo O García-Ferrera

443 **Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias**
Rolando Espinosa-Morales, Jesús Alcántar-Ramírez, César Alejandro Arce-Salinas, Luis Miguel Chávez-Espina, Jorge A Esquivel-Valerio, Jaime José Gutiérrez-Gómez, Laura De la Lanza, José Luis Martínez-Hernández, Carlos Méndez-Medina, Manuel Robles-San Román, Ernesto Santillán-Barrera, Fernando Torres-Roldán, Jesús Ojino Sosa-García, Jorge Aldrete-Velasco, Alejandra Romero-González

ARTÍCULO DE OPINIÓN

477 **Principios y valores, nuevas generaciones y la práctica médica**
Federico L Rodríguez-Weber

CASOS CLÍNICOS

480 **Vasculitis reumatoidea como primera manifestación de artritis reumatoide**
Daniela Marín-Hernández, Mauricio Orrantia-Vértiz, Jorge Alberto Barragán-Garfias, Jesús Duarte-Mote

486 **Angina mesentérica en un paciente con linfoma de colon y adenocarcinoma prostático**
Raúl Aguilera-Zárate, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Dulce Reneé-Soto

490 **Tuberculosis peritoneal**
Juan José Gómez-Piña

497 **Enfermedad de chikunguña**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Alejandra Alarcón-Sotelo, Erika Salinas-Lezama

CARTA AL EDITOR

506 **Edulcorantes no-calóricos (ENC): ¿"paradoja", causalidad, casualidad o concurrencia de factores?**
Jorge A Aldrete-Velasco

RINCÓN DEL INTERNISTA

511 **El fin del mundo ya pasó**
Manuel Ramiro H

511 **Cita en el azul profundo. Un caso de Cayetano Brulé**
Manuel Ramiro H

423 **Effect on glycemic control and modification of treatment in patients submitted to bariatric surgery**
Elba Luz Villena-López, Lucero Barreda-Zaleta, Juan Pablo Sánchez-Luna, Jorge Osvaldo Isaías Camacho, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Juan Díaz-Greene

435 **Molecular biology of hepatitis C virus**
Santiago Dueñas-Carrera, Nelson Acosta-Rivero, Juan Morales-Grillo, Waldo O García-Ferrera

443 **Multidisciplinary meeting of experts for diagnosis and treatment of osteoarthritis. Up-to-date based on evidence**
Rolando Espinosa-Morales, Jesús Alcántar-Ramírez, César Alejandro Arce-Salinas, Luis Miguel Chávez-Espina, Jorge A Esquivel-Valerio, Jaime José Gutiérrez-Gómez, Laura De la Lanza, José Luis Martínez-Hernández, Carlos Méndez-Medina, Manuel Robles-San Román, Ernesto Santillán-Barrera, Fernando Torres-Roldán, Jesús Ojino Sosa-García, Jorge Aldrete-Velasco, Alejandra Romero-González

OPINION ARTICLE

477 **Principles and values, new generations and the medical practice**
Federico L Rodríguez-Weber

CLINICAL CASES

480 **Rheumatoid vasculitis as first manifestation of rheumatoid arthritis**
Daniela Marín-Hernández, Mauricio Orrantia-Vértiz, Jorge Alberto Barragán-Garfias, Jesús Duarte-Mote

486 **Mesenteric angina in a patient with colonic lymphoma and prostatic adenocarcinoma**
Raúl Aguilera-Zárate, Juan Miguel Guerrero-Hernández, Dulce Reneé-Soto

490 **Peritoneal tuberculosis**
Juan José Gómez-Piña

497 **Chikungunya disease**
Víctor Huggo Córdova-Pluma, César Augusto Vega-López, Alejandra Alarcón-Sotelo, Erika Salinas-Lezama

LETTER TO THE EDITOR

506 **Not-caloric sweeteners: "paradox", causality, coincidence or concurrence of factors?**
Jorge A Aldrete-Velasco

THE INTERNIST'S CORNER

511 **El fin del mundo ya pasó**
Manuel Ramiro H

511 **Cita en el azul profundo. Un caso de Cayetano Brulé**
Manuel Ramiro H

neocholal®-s

Silybum marianum

Silibina con nanotecnología fitosomal[1]

Complejo Silibina + Fosfatidilcolina que brinda un aporte estandarizado de Silibina por dosis.[2]

El hepatoprotector con doble mecanismo de acción y alta biodisponibilidad [3]

Cápsulas de gelatina blanda

Italmex PHARMA

Editorial
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):357-358.

El médico del futuro

The physician of the future.

Alberto Lifshitz

El abrumador desarrollo de la tecnología médica ha permitido alcanzar resultados nunca antes imaginados en beneficio de los pacientes y en términos de salud poblacional. Una parte sustancial del incremento en la esperanza de vida tiene que ver con estos avances. Hoy ya no se concibe una práctica clínica sin los rayos X, el laboratorio, el ultrasonido, la tomografía computada y la resonancia magnética; ya es posible tener acceso directamente a cualquier tejido mediante una aguja y poder examinarlo mediante el microscopio. Se han podido diseñar fármacos dirigidos específicamente hacia objetivos muy concretos. Se puede estimar quién responderá y quién no a un determinado tratamiento antes de administrarlo y se puede predecir quién padecerá efectos adversos que limitarían su administración. Con un chaleco y una diadema puede uno tener un monitoreo permanente de los signos vitales sin necesidad de tener un acercamiento al paciente. Varios servomecanismos administran los medicamentos automáticamente en cuando detectan que una determinada variable rebasa concentraciones críticas. Un programa compite ventajosamente con los médicos para establecer un diagnóstico y otro para estimar con relativa precisión la supervivencia que alcanzará un individuo. La robótica y la telemedicina permiten atender a los pacientes aún sin tener contacto directo con ellos.

Todo esto plantea algunas reflexiones y cuestionamientos. ¿Para qué serviremos los médicos en el futuro? ¿Se puede prescindir de la clínica tradicional, la propedéutica ante la eficiencia y multiplicación de recursos tecnológicos? Más que a explorar pacientes ¿tendremos que aprender a manejar artefactos? ¿Cabe efectivamente una especialidad en medicina virtual? ¿Es la tecnología un sustituto de las habilidades clínicas o, como se ha dicho, tan sólo son complementarias? Varias de estas interrogantes se plantearán en este escrito aventurando algunas respuestas.

Correspondencia
Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Lifshitz A. El médico del futuro. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):357-358. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.2168

Es obvio que el modelo de médico clínico va a cambiar, y ello no sólo por influencia de la tecnología, sino por cambios conceptuales profundos. Ideas como la complejidad, la no linealidad, la multicausalidad, la anticipación, la medicina personalizada y otras tendrán indudables influencias en el desempeño de los médicos del futuro.

Probablemente éstas serán algunas de las funciones de los médicos:

1. Vigilar a las máquinas. En términos de seguridad y riesgos y de la pertinencia de los procedimientos.
2. Dar valor a los resultados. Seguirá siendo el médico el que interprete los datos crudos y fríos, quien pondere su importancia y quien tome decisiones a partir de ellos, evitando estudios superfluos, peligrosos o costosos.
3. Ofrecer explicaciones a los pacientes. Éstos no tienen por qué entender y percatarse de la trascendencia de los estudios. El médico tendrá que seguir siendo un intermediario entre la tecnología y las personas enfermas.
4. Acompañamiento y seguimiento. Esta función tradicional de los médicos tendrá que seguir siendo fundamental aún en las nuevas épocas.
5. Gestión clínica. Planear y programar lo que sigue, tramitar consultas, ofrecer soluciones intermedias, coordinar acciones, etc.
6. Sutilezas de la terapéutica. Si bien las guías, algoritmos, reglas y protocolos podrán ayudar a definir una terapéutica, el papel de adaptarla a las precisas condiciones del paciente tiene que ser una función de los médicos.
7. Contestar dudas. Generalmente las máquinas acaso prevén las dudas más frecuentes y tienen contestaciones preformadas, pero la respuesta precisa a la inquietud del paciente la seguirá teniendo el médico.
8. Empatía, comprensión, compasión, solidaridad. Estos elementos nunca podrán ser instrumentados por las máquinas.

Más que imaginar al médico del futuro como totalmente deshumanizado, mecanizado y tecnificado, creo que habrá de destacar precisamente por sus cualidades humanitarias, como contrapeso a la frialdad de los instrumentos con los que interactuará el paciente.

Lurmivi

Simple, seguro y eficaz

Triple combinación a base de:

Fluconazol + Tinidazol + Clindamicina

Para infecciones cérvico-vaginales mixtas.

2 tabletas cada 12 h, UN SOLO DÍA.

90 años Senosiain®

Itra®

Artículo original
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):359-365.

Evaluación de la disfagia en pacientes con enfermedades neurológicas y su relación con riesgo de desnutrición

Assessment of dysphagia in neurological disease patients and its relation to risk factor for malnutrition.

Elizabeth Pérez-Cruz,[1] Alejandro González-Muñoz,[2] Mirlene Barrientos-Jiménez,[3] Claudia Daniela Camacho-Guerra,[3] Yvett Tapia-Gómez,[3] Karen Oslit Torres-González,[3] Gabriela Uribe-Quiroz[3]

Resumen

ANTECEDENTES: Los pacientes con enfermedades neurológicas son susceptibles a padecer disfagia frecuentemente no diagnosticada.

OBJETIVO: Determinar la existencia de disfagia en pacientes con enfermedad neurológica atendidos en la consulta externa y su relación con el riesgo de desnutrición.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo transversal, efectuado de enero a diciembre de 2016. Se realizó valoración clínica de las fases de la deglución, se aplicó el cuestionario EAT-10 versión en español, se tomaron medidas antropométricas, se estimó la ingesta calórica y se determinó el riesgo nutricional, el índice de Quetelet y la Evaluación Global Subjetiva.

RESULTADOS: Se analizaron 55 pacientes, 54.5% mujeres, con edad media de 47.29 años. La disfagia afectó a 49.1% de los pacientes; los pacientes con riesgo de desnutrición representaron 25.5%. Los pacientes con disfagia representaron 33.3% y tuvieron mayor riesgo de desnutrición *vs* 17.9% sin disfagia ($p < 0.001$). El género femenino (OR 1.23; IC95% 0.42-3.58; $p = 0.451$), la diabetes mellitus (OR 2.95; IC95% 0.52-16.75; $p = 0.196$), el antecedente de neumonía (OR 2.12; IC95% 1.59-2.81; $p = 0.236$) y la enfermedad neurológica crónica (OR 1.65; IC95% 0.49-5.53; $p = 0.301$) se relacionaron con incremento de disfagia.

CONCLUSIONES: La prevalencia de disfagia no diagnosticada es elevada y se asocia con mayor desnutrición.

PALABRAS CLAVE: Disfagia; desnutrición; diabetes mellitus.

Abstract

BACKGROUND: Neurological diseases patients are susceptible to dysphagia, frequently not diagnosed.

OBJECTIVE: To determine the presence of dysphagia in patients attending for neurological pathology of extern consult and its relation with malnutrition.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, cross-sectional study, performed from January to December 2016, that evaluated dysphagia symptoms, clinically phases of swallowing, and EAT-10 questionnaire validated to Spanish was applied. Risk factors were determined, as well as nutritional risk, Quetelet Index, Global Subjective Assessment, and demographics data.

RESULTS: Of the 55 patients, 54.5% were women; mean age was of 47.29 years. The prevalence of dysphagia was 49.1%; patients with risk malnutrition represented 25.5%. Dysphagia patients accounted for 33.3% and had a higher risk of malnutrition *vs* 17.9% without dysphagia ($p < 0.001$). The risk of dysphagia increased in women (OR 1.23, 95% CI 0.42-3.58, $p = 0.45$), diabetes mellitus (OR 2.95, 95 % CI 0.52-16.75, $p = 0.19$), patients with history of pneumonia (OR 2.12, 95% CI 1.59-2.81; $p = 0.236$) and chronic neurological disease (OR 1.65, 95% CI 0.49-5.53, $p = 0.30$).

CONCLUSIONS: There is high prevalence of undiagnosed dysphagia and it's associated with greater risk of malnutrition.

KEYWORDS: Dysphagia; Malnutrition; Diabetes mellitus.

[1] División de Medicina Crítica, Unidad de Soporte Nutricional y Metabolismo.
[2] Servicio de Neurología.
Hospital Juárez de México, Ciudad de México.
[3] Nutrición Clínica. Universidad del Valle de México.

Recibido: 26 de diciembre 2017

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia
Elizabeth Pérez Cruz
pece_liz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Pérez-Cruz E, González-Muñoz A, Barrientos-Jiménez M, Camacho-Guerra CD y col. Evaluación de la disfagia en pacientes con enfermedades neurológicas y su relación con riesgo de desnutrición. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):359-365.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1815

ANTECEDENTES

La deglución es una de las funciones básicas del organismo y tiene como objetivo nutrir al individuo con eficacia y seguridad. La eficacia de la deglución implica la posibilidad de ingerir la totalidad de las calorías y agua necesarias para mantener nutrición e hidratación adecuadas; en tanto, la seguridad de la deglución se refiere a la posibilidad de ingerir agua y alimentos sin que se produzcan complicaciones respiratorias.[1] Los trastornos de la deglución comprenden un amplio grupo de alteraciones que afectan las diferentes estructuras implicadas en esta función, entre ellas la disfagia. La disfagia corresponde a un trastorno para tragar alimentos sólidos, semisólidos o líquidos y desde el punto de vista anatómico se clasifica en orofaríngea y esofágica. La disfagia orofaríngea supone casi 80% de las disfagias diagnosticadas y su prevalencia en las enfermedades neurodegenerativas puede llegar a 60% en enfermedades como esclerosis lateral amiotrófica,[2] en pacientes con enfermedad de Parkinson se observan cifras entre 35 y 45%;[3] en esclerosis múltiple la prevalencia llega a 45%,[4] en enfermedad de Alzheimer a 84% y en pacientes institucionalizados o ancianos puede llegar a más de 60%.[5] En pacientes con enfermedades agudas, como eventos vasculares cerebrales, la disfagia alcanza 30% y puede prevalecer entre 2 y 6% en fases crónicas;[6] en tanto, en traumatismos craneoencefálicos las cifras varían entre 25 y 61%.[7]

La disfagia en enfermos neurológicos tiene importancia debido a que es un síntoma grave que pone en riesgo de desnutrición, deshidratación y complicaciones que pueden causar la muerte del paciente y aparecer en el periodo agudo de la enfermedad y en el crónico. La principal complicación que pone en peligro la vida de estos enfermos es la aspiración traqueobronquial, frecuentemente silente.[8] Al ser asintomáticas, las complicaciones pueden no ser detectadas clínicamente, lo que dificulta su diagnóstico temprano y su prevención. Entre los métodos diagnósticos más específicos están la videofluoroscopia (VFS); sin embargo, no existe un consenso en cuanto a su idoneidad de uso, además que es inaccesible para muchos pacientes.[1] Existen varios métodos clínicos y herramientas de cribado desarrolladas y validadas para reconocer a pacientes con riesgo de aspiración. La escala EAT-10 es una herramienta validada al español que ha probado su fiabilidad, validez y consistencia interna, fácil de comprender y rápida de completar, por lo que se considera útil en la detección de la disfagia.[9] El objetivo de este estudio fue determinar la existencia de disfagia en pacientes con enfermedad neurológica atendidos en la consulta externa y su relación con el riesgo de desnutrición, así como el estudio de factores propios de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo transversal efectuado de enero a diciembre de 2016, en el que se analizó a los pacientes que acudieron a la consulta externa de seguimiento de Neurología. Se excluyeron los pacientes que ya tenían el diagnóstico de disfagia y que hubieran sido hospitalizados en los últimos 30 días. Durante la visita en el consultorio, se registraron datos demográficos y comorbilidades, y según la enfermedad de base se clasificaron en enfermedades neurológicas agudas (traumatismos craneoencefálicos, evento vascular cerebral, lesiones medulares o afección tumoral) y crónicas (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, distrofias musculares, enfermedad de Parkinson y epilepsia). Se realizó una valoración clínica de las fases de la deglución y se aplicó el cuestionario EAT-10 versión en español como cribado de disfagia. Se determinaron datos de los hábitos alimenticios, evolución del peso corporal, toma de medidas antropométricas que incluyeron peso, estatura y cálculo del índice de Quetelet, finalmente se clasificó el riesgo de desnutrición mediante la evaluación global subjetiva y se determinó un estimado de ingesta calórica.

La valoración clínica incluyó exploración de: *a)* la fase oral preparatoria: competencia del esfínter labial, movimientos linguales, masticación, movilidad de la mandíbula y sensibilidad orofaríngea; *b)* la fase de transporte: fuerza en la propulsión, sello palatogloso y *c)* la fase faríngea: calidad de voz. Asimismo, se interrogó la existencia de tos involuntaria antes, durante y después de la deglución y se exploró la existencia del reflejo de la deglución y nauseoso. Se aplicó el cuestionario EAT-10 que consta de 10 preguntas, con puntuación de 0 a 4. El máximo son 40 puntos, un puntaje EAT-10 con 3 o más puntos indica problemas de deglución. Se calificó como disfagia a la existencia clínica de alteraciones en las fases de la deglución, un puntaje del cuestionario EAT-10 ≥ 3 o ambos.

El riesgo nutricional se determinó considerando la pérdida de peso en el último año, el índice de Quetelet (IMC) y la Evaluación Global Subjetiva (EGS). Se consideró riesgo nutricional a la pérdida de peso de más de 5%, IMC < 18.5 kg/m^2, Evaluación Global Subjetiva B o C o las tres situaciones. La Evaluación Global Subjetiva (EGS) se determinó mediante interrogatorio y exploración física, considerando la pérdida ponderal, cambios en la ingesta alimentaria, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, pérdida de masa grasa, magra y existencia de edema o ascitis. Se clasificó en: A: bien nutrido, B: moderadamente desnutrido y C: severamente desnutrido. También se estimó la ingesta calórica, mediante recordatorio de 24 horas. Por último, se calculó la prevalencia de disfagia y de forma secundaria se describió su relación con el riesgo de desnutrición.

Las variables estudiadas se describieron calculando medidas de tendencia central con sus medidas de dispersión para variables cuantitativas, frecuencias y proporciones para variables nominales. Como medidas de asociación se calcularon los coeficientes de Pearson y Sperman para variables continuas y ordinales, respectivamente. Para la comparación de variables se usaron pruebas de normalidad y posteriormente, la prueba χ^2 o t de Student. Para evaluar los factores asociados con la disfagia, se realizó la regresión logística multivariada. Se consideró un nivel de significación estadística a los valores de $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS v. 16.

RESULTADOS

se analizaron 55 pacientes, 54.5% mujeres (n=30); la edad media fue de 47.29 ± 18.95 años. Las principales características de la muestra se muestran en el **Cuadro 1**.

La prevalencia de disfagia encontrada fue de 49.1% (n = 27). Se observó manifestación clínica en 29% de los pacientes; en contraste, 36.4% fueron diagnosticados con el cuestionario EAT-10. La evaluación clínica mostró que la mayoría de los pacientes tuvieron alteraciones en la fase faríngea seguida por la oral.

Los pacientes diagnosticados con disfagia tuvieron media de edad mayor que los que no tuvieron disfagia (50.7 ± 17.9 *vs* 44 ± 19.6 años, $p < 0.05$). La distribución de comorbilidades en los pacientes estudiados fue la siguiente; en el grupo de disfagia: 18.5, 14.8 y 18.5% tuvo diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia, respectivamente. En el grupo sin disfagia: 21.4, 14.3 y 7.1% tuvo dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus, respectivamente. Las principales enfermedades neurológicas que afectaron a los pacientes con disfagia fueron las crónicas en 77.8%, entre las que destacaron epilepsia, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y miastenia gravis. El 22.2% restante fue a consecuencia de enfermedades agudas, como traumatismo craneoencefálico, eventos

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

	Con disfagia n = 27	Sin disfagia n = 28
Porcentaje de pacientes	49.1	50.9
Media de edad (años)	50.70 ± 17.91	44 ± 19.65
Género (mujeres)	14 (51.9%)	16 (57.1%)
Tabaquismo	8 (29.6%)	9 (32%)
Enfermedad neurológica aguda	6 (22.2%)	9 (32.1%)
Enfermedad neurológica crónica	21 (77.8%)	19 (67.9%)
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	5 (18.5%)	2 (7.1%)
Hipertensión arterial	4 (14.8%)	4 (14.3%)
Dislipidemia	5 (18.5%)	6 (21.4%)

vasculares cerebrales, lesiones medulares o enfermedad tumoral.

Los pacientes con riesgo de desnutrición representaron 25.5% (n = 14). En el análisis de subgrupos, los pacientes con disfagia representaron 33.3% (n = 9) *vs* 17.9% (n = 5) de pacientes sin disfagia ($p < 0.001$).

El riesgo de desnutrición y la pérdida de peso reportada en el último año fueron mayores en el grupo de pacientes con disfagia y el índice de masa corporal observado fue menor que en el grupo sin disfagia. En el **Cuadro 2** se resumen los resultados.

Se documentaron algunas correlaciones estadísticamente significativas entre las siguientes variables: padecer diabetes y pérdida de peso ($r = 0.449$, $p < 0.001$), diabetes y alteraciones en el reflejo nauseoso ($r = 0.327$, $p < 0.01$), diabetes y disfagia ($r = 0.356$, $p < 0.001$), neumonía y disfagia en la fase oral ($r = 0.276$, $p < 0.05$), cuestionario EAT-10 y valoración clínica integral ($r = 0.770$, $p < 0.01$).

Se consideraron posibles factores de riesgo la edad, el género, las enfermedades subyacentes, la intubación o requerimientos de intubación reciente; se observaron los siguientes datos; en el género femenino (OR 1.23; IC95% 0.42-3.58;

Cuadro 2. Comparación de las variables de acuerdo con la existencia de disfagia

	Con disfagia n = 27	Sin disfagia n = 28	Valor de p
Pérdida de peso	3.73 ± 6.6	2.17 ± 5.45	< 0.05
Índice de Quetelet	27.14 ± 5.08	35.34 ± 4.49	< 0.05
EGS B o C	8 (29.6%)	4 (14.3%)	<0.05
Riesgo global de desnutrición	9 (33.3%)	5 (17.9%)	<0.05
Consumo energético	1551.71 ± 515.25	1775.79 ± 528.98	< 0.05

EGS: evaluación global subjetiva.

p = 0.451), diabetes mellitus como comorbilidad (OR 2.95; IC95% 0.52-16.75; p = 0.196), antecedente de neumonía (OR 2.12; IC95% 1.59-2.81; p = 0.236), padecer una enfermedad neurológica crónica (OR 1.65; IC95% 0.49-5.53; p = 0.301).

DISCUSIÓN

La disfagia es un problema de salud muy frecuente. Existen varios métodos validados para la detección clínica de la disfagia, la gran mayoría de autores considera la videofluoroscopia el patrón de referencia; sin embargo no siempre está disponible, por ello se han diseñado varios métodos de exploración clínica e instrumentos de cribado.[8,10,11] Un instrumento de cribado diseñado para la detección de disfagia de manera rápida y fácil es el cuestionario EAT-10; que además de contar con validez, permite valorar la intensidad de los síntomas de disfagia. Estos hallazgos son relevantes debido a que si evaluamos el costo de un diagnóstico clínico falso negativo en pacientes con riesgo de aspiración (alto) en comparación con el costo de un diagnóstico falso positivo en un estudio de videofluoroscopia (bajo), la evaluación clínica sobrepasa la expectativa de método que favorece la sensibilidad diagnóstica. En nuestro estudio utilizamos el cuestionario EAT-10 aunado a la valoración clínica, capaz de detectar las posibles aspiraciones silentes. La prevalencia de disfagia en la población de estudio fue de 49.1%, algunas series de pacientes refieren 30% en pacientes con lesión cerebral traumática y llegan hasta 81% en enfermedad de Parkinson y 91.7% en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; un criterio de exclusión en nuestra muestra es que no tuvieran el diagnóstico, ni antecedentes de síntomas que hicieran sospechar la existencia de disfagia.[7]

La disfagia orofaríngea se reconoce como una de las principales causas de neumonía por aspiración, muchas de ellas silentes.[12] Los métodos que utilizamos en la exploración clínica han mostrado alta correlación con la existencia de alteraciones en la fase oral de la disfagia, aunado a la exploración del reflejo nauseoso, que nos permite determinar el riesgo de neumonía. Algunos autores han descrito el reflejo anormal de la tos como una manifestación de la disminución de las defensas del huésped y se ha validado para la detección de la disfagia, al igual que la concentración bacteriana y fragilidad.[13] El proceso de una enfermedad crónica incrementa, sin duda, la prevalencia de disfagia, se aprecia una relación directa con la edad, lo que observamos en concordancia con la descripción de otras publicaciones. La edad y la existencia de comorbilidades son factores de riesgo que incrementan las tasas de mortalidad prematura y la discapacidad funcional.[14] Estos hallazgos son importantes debido al incremento de la población geriátrica en nuestro país y a las necesidades de atención especializada para intervenir en esta enfermedad.

La disfagia tiene como complicaciones fundamentales la neumonía por aspiración, así como la deshidratación y desnutrición. La desnutrición se ha descrito como un factor de pronóstico adverso con alta mortalidad a 30 días. En nuestro estudio, la desnutrición estuvo claramente presente en 25.5% y estrechamente relacionada con la disfagia, en este subgrupo se observó en 33.3%. La desnutrición es reflejo de la disminución del estado inmunitario y debe considerarse indicador pronóstico importante, como lo señalan otros autores.[8,15] También observamos relación entre disfagia y diabetes mellitus, esto lo podemos explicar retomando los dos grandes estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus, el DCCT (por sus siglas en inglés de *Diabetes Control and Complications Trial*) y el UKPDS (por sus siglas en inglés de *United Kingdom Prospective Diabetes Study*), que mostraron la importancia de lograr el control correcto de la glucemia. Este control de la gluce-

mia, la duración de la diabetes y la existencia de otras complicaciones secundarias influyen en el grado de afectación del sistema nervioso autónomo y de los sistemas del organismo inervados por éste a nivel gastrointestinal, cardiovascular y urinario, entre otros. Así, la pérdida de fibras vagales favorece la disfagia y reduce la motilidad esofágica. Además, hay que considerar que las disfunciones autonómicas se exacerban por el deterioro funcional concomitante a la edad. Debido a que la disfunción autonómica puede aparecer en estadios tempranos de la diabetes y en situaciones más avanzadas, es importante considerar a los pacientes diabéticos aptos para someterse a pruebas de evaluación dirigidas para detectar disfagia. Es imprescindible aplicar las medidas terapéuticas adecuadas para lograr el control estricto de la glucemia como único tratamiento efectivo para frenar las disfunciones del sistema nervioso autónomo.

Por último, identificamos algunas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, la población de estudio no es representativa de la media poblacional; así, estos resultados pueden generalizarse a los pacientes con enfermedades neurológicas, que tienen cierto grado de dependencia y acuden a seguimiento en consulta externa. Segundo, si bien se prefiere el examen directo por videofluoroscopia para el diagnóstico de disfagia, no siempre es posible realizarlo y la combinación de herramientas del cuestionario EAT-10 con la valoración clínica puede incrementar la posibilidad diagnóstica.

CONCLUSIÓN

Encontramos elevada prevalencia de disfagia no diagnosticada en pacientes atendidos en la consulta externa de Neurología, que se vincula con pérdida de peso, reducción del índice de Quetelet y riesgo de desnutrición. Esto justifica aplicar instrumentos y realizar estudios de rutina para detectar disfagia en los pacientes con enfermedad neurológica, predominantemente en poblaciones de mayor edad y, probablemente, en los sujetos con comorbilidad relacionada con diabetes mellitus. Lo anterior tiene la finalidad de iniciar las medidas nutricionales y farmacológicas que disminuyan el riesgo de complicaciones; es imprescindible que estos pacientes sean atendidos por un equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Affoo RH, Foley N, Rosenbek J, Kevin Shoemaker J, Martin RE. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. J Am Geriatr Soc 2013;61(12):2203-2213.
2. Leder SB, Novella S, Patwa H. Use of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Dysphagia 2004;19(3):177-181.
3. Deane KHO, Whurr R, Clarke CE, Playford, E. D., & Ben-Shlomo, Y. Tratamientos no farmacológicos para la disfagia en la enfermedad de Parkinson (revisión Cochrane traducida). 2005.
4. Terre-Boliart R, Orient-Lopez F, Guevara-Espinosa D, Ramon-Rona S, Bernabeu-Guitart M & Clave-Civit P. Oropharyngeal dysphagia in patients with multiple sclerosis. Revista de neurologia 2004;39(8):707-710.
5. Kikawada M, Iwamoto T, & Takasaki M. Aspiration and infection in the elderly: epidemiology, diagnosis and management. Drugs Aging 2005;22(2):115-131.
6. FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;365(9461):764-772.
7. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, head injury, and pneumonia. Dysphagia 2016;31(3):434.
8. García-Peris P, Velasco C, & Frías Soriano L. Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia. Nutrición Hospitalaria 2014;29.
9. Burgos R, Sarto B, Segurola H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, Pérez-Portabella C. Traducción y validación de la versión en español de la escala EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) para el despistaje de la disfagia. Nutrición Hospitalaria 2012;27(6):2048-2054.
10. Foley N, Teasell R, Salter K, Kruger E, Martino R. Dysphagia treatment post stroke: a systematic review of randomised controlled trials. Age Ageing 2008;37(3):258-264.
11. Cámpora H, Falduti A. Evaluación y tratamiento de las alteraciones de la deglución. Revista Americana de Medicina Respiratoria 2012;12(3):98-107.

12. Bray BD, Smith CJ, Cloud GC, Enderby P, James M, Paley L, Rudd AG. The association between delays in screening for and assessing dysphagia after acute stroke, and the risk of stroke-associated pneumonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(1):25-30.

13. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. Age Ageing 2010;39(1):39-45.

14. Tau JA, Santana LFA. Esophageal disease in diabetes mellitus. In: Managing Gastrointestinal Complications of Diabetes. Springer, 2017;15-24.

15. Keusch G. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. J Nutr 2003;133(1):336S-340S.

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.

Lunarium
Bromuro de Pinaverio (Microonizado) / Dimeticona
Italmex
PHARMA

neocholal-s
Silybum marianum
Silibina-Fosfatidilcolina
Italmex
PHARMA

Artículo original
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):366-372.

Bacteriemias en pacientes con VIH en un hospital de tercer nivel en Colombia, 2014-2016

Bacteremias en HIV-patients in a third level hospital in Colombia, 2014-2016.

Santiago Sánchez-Pardo,[1] Andrés Ochoa-Díaz,[2] Reynaldo Rodríguez,[3] Elsa Marina Rojas[4]

Resumen

ANTECEDENTES: Las infecciones del torrente sanguíneo son un problema creciente y actualmente una amenaza para la salud pública. Las bacteriemias representan 15% de todas las infecciones nosocomiales. En los pacientes con VIH el grado de inmunosupresión continúa siendo el factor de riesgo más importante.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por VIH y bacteriemias.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, descriptivo, de pacientes mayores de 14 años con hemocultivos positivos del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Santander, Colombia, durante los años 2014 a 2016, con infección por VIH y que cumplieran los criterios del CDC para infección del torrente sanguíneo.

RESULTADOS: Se revisaron 450 expedientes, con 44 pacientes con el diagnóstico confirmado. El 59% eran hombres, el promedio de edad fue de 42 años. La mediana de linfocitos T $CD4^+$ fue de 29 cél/mm^3 y 55.8% no tenía tratamiento antirretroviral al ser diagnósticos nuevos. La mortalidad fue de 31.8%. El índice de severidad de PITT se clasificó como leve en 68.1%. El grupo de bacterias más frecuente fueron las enterobacterias, entre ellas destacó *K. pneumoniae* con 25%. El porcentaje de gérmenes resistentes (*E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, *P. aeuruginosa* MDR, *A. baumanii* MDR y *S. aureus* MR) fue de 26.9%.

CONCLUSIONES: El grupo de pacientes con VIH en la institución es superior al de otras series. Uno de cada cuatro pacientes con infección por VIH y bacteriemias tiene microorganismos resistentes.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia; infección hospitalaria; Enterobacteriaceae; farmacorresistencia bacteriana.

Abstract

BACKGROUND: Bloodstream infections are a growing problem and currently a threat to public health. Bacteremia accounts for 15% of all nosocomial infections. In patients with HIV, the degree of immunosuppression continues to be the most important risk factor.

OBJECTIVE: To describe the clinical microbiological and epidemiological characteristics of patients with HIV infection and bacteremia.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive observational study with patients over 14 years of age with positive blood cultures from the internal medicine service of the Hospital Universitario de Santander, Colombia, between 2014 and 2016, with HIV infection and who met the CDC criteria for torrent infection.

RESULTS: We reviewed 450 records, 44 patients with confirmed diagnosis. 59% were men; the mean age was 42 years. The median of $CD4^+$ T lymphocytes count was 29 cells/mm^3, 55.8% had no antiretroviral treatment because they were new diagnoses. The mortality rate was 31.8%. The PITT severity index was classified as mild at 68.1%. The most frequent group of bacteria was the Enterobacteriaceae including *K. pneumoniae* with 25%. The percentage of resistant germs (*E. coli* and *K. pneumoniae* BLEE, *P. aeuruginosa* MDR, *A. baumanii* MDR and *S. aureus* MR) was 26.9%.

CONCLUSIONS: The group of patients with HIV in our institution is superior to other series. One in four patients with HIV infection and bacteremia have resistant microorganism.

KEYWORDS: Bacteremia; Cross Infection; Enterobacteriaceae; Drug Resistance.

[1] Especialización en Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander, Santander, Colombia.
[2] Estudiante de Medicina.
[3] Médico Magister en Epidemiología.
[4] Internista e infectólogo.
Universidad Industrial de Santander, Santander, Colombia.

Recibido: 15 de enero 2018
Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Santiago Santiago Sánchez Pardo
sasanchez21@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Sánchez-Pardo S, Ochoa-Díaz A, Rodríguez R, Rojas EM. Bacteriemias en pacientes con VIH en un hospital de tercer nivel en Colombia, 2014-2016. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):366-372. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1912

ANTECEDENTES

Las infecciones del torrente sanguíneo causan mayor morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, y en los pacientes con infección por VIH esta última es aproximadamente de 50%, porcentaje mucho mayor que en pacientes sin esta condición.[1,2] Una revisión sistemática de la bibliografía de estudios en poblaciones africanas mostró razón de momios (OR) de 3.4 de infección del torrente sanguíneo en pacientes con infección por VIH de esta región ($p > 0.001$).[1]

A pesar de la disminución en la tasa de muertes relacionadas con el SIDA y de la tasa de infecciones oportunistas como consecuencia de la introducción del tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, de sus siglas en inglés), la infección por el VIH sigue siendo una causa de mayor riesgo de bacteriemias con mortalidad estimada a 30 días mayor que en pacientes que no tienen esta condición, según un estudio español efectuado en 2015.[3] En un estudio realizado en Tanzania en el Hospital Nacional Muhimbili, alrededor de 28% de los adultos con fiebre tenían bacteriemia. También se observó que los pacientes con infección por VIH tenían más probabilidades que los VIH negativos de tener estas infecciones y además, mayor mortalidad, lo que concuerda con los estudios previamente descritos.[4,5]

Muchos factores predisponen a los pacientes infectados por el VIH a infecciones severas por bacterias, hongos o micobacterias, de los que los más reconocidos son la inmunidad mediada por células, la disfunción e infección directa de las células B por el virus con la consiguiente falta de opsoninas séricas, así como los déficits cualitativos y cuantitativos de neutrófilos, entre otros, como las rutas de trasmisión de los microorganismos y las comorbilidades.[6-9]

El ensayo START-INSIGHT demostró que el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es decisivo para definir el estado inmunológico y para establecer el momento del inicio de HAART, en el que se señaló que los pacientes que comenzaron la terapia antirretroviral temprano tuvieron probabilidad significativamente menor de eventos de SIDA y no SIDA (por ejemplo, infecciones bacterianas), y no son completamente inmunes hasta que el recuento de linfocitos T $CD4^+$ aumenta a > 750 células/mL.[9-12]

En pacientes infectados por VIH con recuento de linfocitos T $CD4^+$ > 500 células/mL, el riesgo de enfermedades infecciosas e incluso de infecciones definitorias de SIDA (por ejemplo, neumonía recurrente y tuberculosis extrapulmonar) es mayor en comparación con la población general, incluso la probabilidad de tener diseminación hematógena de infecciones por micobacterias es mucho mayor.[13]

Los pacientes infectados por el VIH siguen siendo una población "frágil", incluso después de alcanzar un estado inmunológico aceptable, porque su mortalidad disminuye a niveles comparables a la población general sólo después de 6-10 años de inmunodepresión y supresión de la carga viral.[6,7] Sin embargo, en nuestro medio, y en especial en el nororiente colombiano, no hay descripciones de estas poblaciones, por lo que este estudio pretende describir sus características clínicas microbiológicas y epidemiológicas para complementar la información existente acerca de las infecciones del torrente sanguíneo especialmente en la población de pacientes con infección por VIH, en una institución de tercer nivel de complejidad de una ciudad de Colombia, en los años 2014-2016.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, con selección únicamente de los pacientes con hemocultivos positivos provenientes del servicio de medicina

interna del Hospital Universitario de Santander, Colombia. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 14 años que cumplieran los criterios de los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de infección del torrente sanguíneo: tener un agente patógeno de reconocida capacidad patógena aislado en una muestra para hemocultivo, que no incluye los microorganismos de la flora normal de la piel como *S. aureus, Enterococcus* spp, *E. coli, Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp, *Candida* spp y otros.

Se realizó un filtro para la exclusión de los servicios del hospital diferentes a Medicina Interna (Ginecología, Cirugía, Ortopedia) con un total de 926 registros en 2014, 1029 en 2015 y 1050 en 2016. Se excluyeron los pacientes de la unidad de cuidado intensivo, unidad de hematología con enfermedad hematológica activa o necesidad de quimioterapia y pacientes con dos o más ingresos hospitalarios durante el periodo de observación.

El registro de los aislamientos y patrones de resistencia se hizo mediante el programa WHONET que utiliza el Hospital Universitario de Santander. Las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se realizaron mediante métodos estandarizados de difusión y sistemas automatizados (Phoenix 1000™ de Becton Dickinson®) en concordancia con los criterios del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), que se verificaron usando los puntos de corte de la versión 2007 según referencia del laboratorio clínico de la institución.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante un análisis descriptivo de cada una de las variables de estudio. La información se presenta mediante estadísticas descriptivas (medidas de dispersión y de tendencia central) y se muestran en texto y figuras; se usaron Excel y Stata 2.0. Se midieron variables clínicas y de laboratorio importantes para el desenlace de interés, para las variables cuantitativas de laboratorio se realizó una prueba de Shapiro-Wilk para determinar su distribución normal, con expresión en medias y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes.

Consideraciones éticas

Éste es un estudio retrospectivo que utilizó datos de las historias clínicas de pacientes, por tanto, se considera sin riesgo de acuerdo con la clasificación establecida en la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993, y se condujo de acuerdo con los principios declarados en la XVIII Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964). El protocolo fue aprobado por el comité de ética hospitalaria y el comité de ética en investigación de la Universidad Industrial de Santander.

RESULTADOS

Se revisaron 450 historias clínicas, con 148 pacientes finales que cumplían los criterios de inclusión y para el análisis se incluyeron sólo 44 pacientes con el diagnóstico confirmado de infección por VIH (29.7%). De estos últimos, 59% eran hombres con promedio de edad de 42 ± 11.8 años. La mediana del recuento de linfocitos T $CD4^+$ fue de 29 cél/mm^3 (rango intercuartílico [RIQ] = 18.7-57), 55.8% no tenían tratamiento antirretroviral por ser diagnósticos nuevos; 92% tenía recuentos menores de 200 cél/mm^3. Además del recuento de linfocitos T $CD4^+$, 44.1% tenía neutropenia al momento del ingreso con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 células. Se encontró registro de carga viral en 77.2% de los pacientes (n = 34), con mediana de 112,429 copias (RIQ = 21,386-369,019).

El 40.9% de los pacientes habían estado hospitalizados previamente y, durante la hospitalización del episodio de bacteriemia, la duración de la

misma tuvo media de 39 días (RIQ = 25.2-67). El tiempo de hospitalización en el servicio de urgencias tuvo media de tres días. La mortalidad en este grupo fue de 31.8%. Se calculó el índice de severidad de Pitt, que se clasificó como leve en 68.1%, y moderado y severo en 15.9% en ambos grupos.

El porcentaje de gérmenes resistentes (*E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, *P. aeruginosa* MDR, *A. baumannii* MDR y *S. aureus* MR) fue de 26.9%, con 13.6% de infecciones polimicrobianas. La distribución por grupos de microorganismos se muestra en la **Figura 1**.

Los sitios más frecuentes de infección se muestran en la **Figura 2**; el abdomen como fuente primaria de infección fue el más frecuente, un paciente podía tener dos sitios como fuente primaria o el mismo aislamiento en dos sistemas diferentes. Las infecciones se clasificaron de acuerdo con el momento de la documentación microbiológica, la presentación mayor de 48 horas con respecto al ingreso se observó en 93.1% de los pacientes.

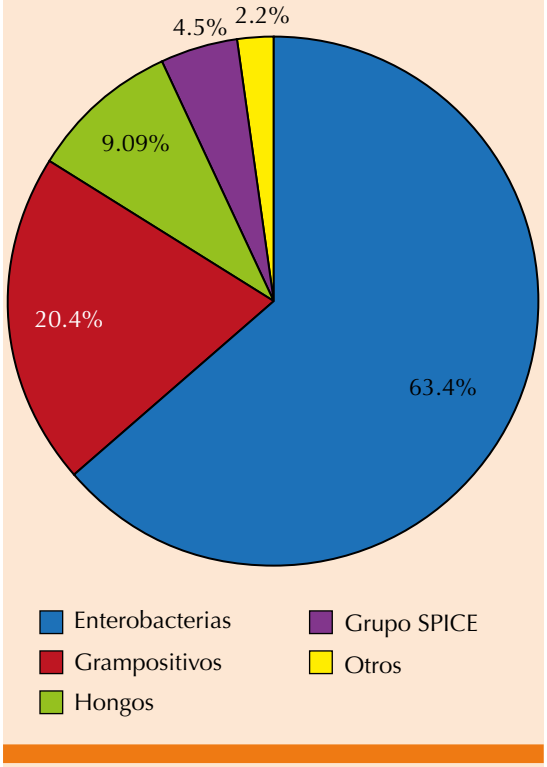


Figura 1. Distribución por grupos de microorganismos.

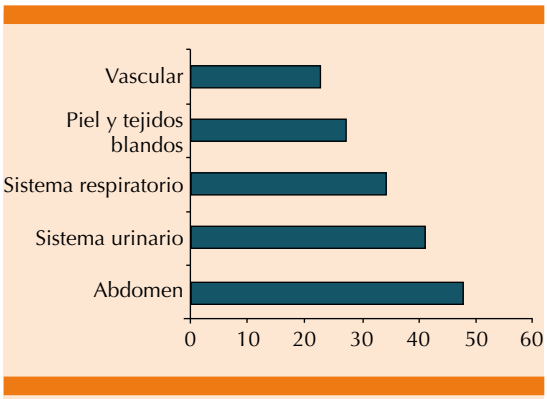


Figura 2. Distribución de los sitios anatómicos más frecuentes de infección.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos son diferentes con respecto a otras series, por ejemplo, en el estudio de Lee y su grupo, efectuado en Taiwán, se encontró que 50% de los pacientes habían recibido tratamiento antirretroviral previamente, lo que contrasta con lo encontrado. Sumado a lo anterior, el promedio de linfocitos T $CD4^+$ en ese estudio fue de 355 cél/mm^3, así como en otro estudio efectuado por Jaliff y colaboradores,[14] realizado en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* en Dinamarca, donde la mediana de éstos fue de 243 cél/mm^3 (RIQ: 47-421), lo que también deja ver que el estado de inmunosupresión del ámbito local puede ser mayor por ciertas variables, como las dificultades en el acceso a los medicamentos y el nivel socioeconómico. Sin embargo, la gran mayoría de nuestros pacientes tenía este diagnóstico *de novo*, con porcentaje mucho mayor comparado con una

serie africana en donde los diagnósticos nuevos representaron 30%.[2])

En el estudio de Lee y colaboradores[9] y el realizado por Jaliff y su grupo[14] el promedio de edad fue similar al encontrado en el estudio, lo que refleja que la infección por VIH continúa siendo predominante en la edad joven y media con las implicaciones en discapacidad y mortalidad de la población productiva para una ciudad o país.

Entre los sitios primarios de infección, llama la atención que el abdomen fue el primero en frecuencia en el estudio, lo que contrasta con las series asiáticas y africanas donde los sitios anatómicos de infección más frecuentes son las válvulas cardiacas y las bacteriemias primarias por el antecedente de consumo de drogas intravenosas,[2,5,9,14] lo que a su vez refleja que las rutas de trasmisión de la infección por VIH y de otras infecciones, entre ellas hepatitis B y C en Colombia pueden ser diferentes a las de Europa y Norteamérica.[11]

La mortalidad en este grupo de pacientes es elevada, con cifras cercanas a 30%, muy similar a la de otros estudios; sin embargo, esta cifra supera la mortalidad esperada para un paciente con una enfermedad potencialmente tratable;[9-13] y es así como se han reportado tasas de mortalidad a 30 días hasta de 14.6% en los pacientes con infección por VIH *versus* 9.8% en pacientes sin VIH,[14] lo que refleja que ser portador del virus le confiere peor desenlace a cualquier condición clínica.

El índice de Pitt tuvo predominio en este estudio de puntajes leves, lo que no está en discordancia con otros estudios, donde se han reportado proporciones mayores, con puntajes de gravedad en pacientes con infección por VIH hasta de 12.3%.[14] De las bacterias encontradas, no hay mayor discordancia entre series como la publicada por Bryce y su grupo,[15] quienes reportaron que las bacteriemias en sus pacientes con infección por VIH eran causadas predominantemente por *S. pneumoniae*, *E. coli* y *K. pneumoniae,* este último fue el más frecuente en este estudio. Por otro lado, este último reporte realizado en un país industrializado, como Reino Unido, encontró que el sitio primario de infección más frecuente fue el tórax, seguido del abdomen, que fue el predominante en nuestro estudio.

Éste es el primer estudio realizado en el nororiente del país y en Colombia en describir una serie de pacientes con bacteriemia con el diagnóstico de infección por VIH y sus características clínicas, se reconocen las debilidades por ser un estudio efectuado en un solo centro y de carácter retrospectivo, por lo que no se establecieron medidas de asociación ni modelos de predicción; sin embargo, consideramos que complementa la información existente teniendo en cuenta la bibliografía disponible consultada hasta el momento.[7-13,16]

A pesar de que no era un objetivo del estudio, al medir la relación entre haber recibido tratamiento antirretroviral o no y la manifestación de estas infecciones es posible inferir que el comportamiento de la infección por VIH está variando en el ámbito local. Datos epidemiológicos de un informe de la situación actual del VIH en Colombia en 2015 evidenciaron que el número de personas que viven con VIH está en ascenso pasando de 37,325 casos en 2012 a 61,174 casos en 2015. En Colombia, 50% de los pacientes VIH positivos tienen edad entre 30 y 48 años, 73% son hombres y, sorprendentemente, hasta 61.9% de los pacientes reportados están afiliados a un régimen de seguridad social contributivo. Asimismo, en el departamento de Santander la prevalencia, tasa de incidencia y mortalidad por infección por VIH están por debajo del promedio nacional; no obstante, se encuentra entre los departamentos con mayores valores para estos indicadores del país.[17] Una vez más, es importante resaltar la

necesidad de realizar estudios epidemiológicos que suministren mayor información acerca del comportamiento clínico, microbiológico y los patrones de resistencia antibiótica de este tipo de infecciones en estos pacientes, con el fin de contar con información suficiente para guiar un manejo ideal en el ámbito asistencial.

A pesar de las limitaciones descritas para la extrapolación de los resultados, algunas características clínicas, los porcentajes de resistencia y la mortalidad son semejantes a los de las series africanas, asiáticas, de países industrializados, así como similares a los del ámbito local, por lo que se observa que aspectos como la resistencia bacteriana siguen en aumento en todo el mundo, las infecciones en pacientes con VIH están cambiando con respecto a los oportunismos clásicamente descritos, el grado de inmunosupresión continúa siendo uno de los factores de riesgo más importantes de padecer complicaciones relacionadas con la infección por VIH y en el departamento de Santander y probablemente en Colombia se deben reforzar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección por VIH debido a que una gran proporción de pacientes tienen diagnósticos nuevos con altos grados de inmunodepresión.

CONCLUSIONES

Éste es el primer estudio en describir una serie de pacientes con VIH y bacteriemia en Colombia, y complementa la información disponible hasta el momento. Hay resultados similares a otras series de pacientes con respecto a la mortalidad y la resistencia bacteriana, aunque el comportamiento de la infección por VIH puede variar por las características propias del sistema de salud, por lo que deben reforzarse las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección por VIH en Santander y en Colombia.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros pacientes por habernos permitido ser objeto de nuestro estudio y al Hospital Universitario de Santander.

REFERENCIAS

1. Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010;10: 417-432.
2. Moon TD, Silva WP, Buene M, Morais L, Valverde E, et al. Bacteremia as a cause of fever in ambulatory, HIV-infected Mozambican adults: Results and policy implications from a prospective observational study. PLoS ONE 2013;8(12):e83591. doi:10.1371/journal.pone.0083591.
3. García-Gómez M, et al. Bacteriemias por enterobacterias productoras de beta-lactamasas (BLEE, AmpC y carbapenemasas): asociación con los cuidados sanitarios y los pacientes oncológicos. Rev Esp Quimioter 2015;28(5):256-262.
4. Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, Reller LB. Fatal Mycobacterium tuberculosis bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. Clin Infect Dis 1998;26(2):290-296.
5. Meremo A, Mshana ES, Kidenya BR, Kabangila R, et al. High prevalence of non-typhoid *Salmonella* bacteraemia among febrile HIV adult patients admitted at a tertiary Hospital, North-Western Tanzania. Int Arch Med 2012;5:28.
6. Taramasso L, Tatarelli P, Di Biagio A. Bloodstream infections in HIV-infected patients Virulence 2016;7(3):320-328. http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1158359.
7. Zurlo JJ, Lane HC. Chapter 14.4, Other bacterial infections. AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;259-265.
8. Pino M, Erkizia I, Benet S, Erikson E, Fernández-Figueras MT et al, HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells, Retrovirology 2015;12:37. DOI 10.1186/s12977-015-0160-x
9. Lee CC, et al. Clinical predictors of the leading pathogens in human immunodeficiency virus-infected adults with community-onset bacteremia in the emergency department: The importance of transmission routes. J Microbiol Immunol Infect 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.001
10. INSIGHTSTART Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, F€atkenheuer G, Llibre JM, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med 2015;373:795-807; PMID:26192873; http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506816.
11. Afessa B, Morales I, Weaver B, Bacteremia in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: A prospective, cohort study. BMC Infectious Diseases 2001;1:13.

12. O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, Angus B, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per µL: secondary outcome results from a randomised controlled trial. Lancet HIV 2017;4:e105-112.
13. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L, Banura P, Baeten JM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in a cohort of HIV-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda–high frequency, low clinical sand derivation of a clinical prediction score. PLoS ONE 2013;8(8):e70305. doi:10.1371/ journal.pone.0070305.
14. Jaliff BS, Dahl-Knudsen J, Petersen A, Skov R, Benflied T. Outcome and reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in individuals with and without HIV-1 infection: a case-control study. BMJ Open 2014;4(4):e004075.
15. Bryce AN, Skittrall JP, Gilleece Y, Sargent C. The changing face of bacteraemia in an HIV-1 positive cohort in the United Kingdom. J Infect 2017;74(3):325-8.
16. Meyer CN, Skinhoj P, Prag J. Bacteremia in HIV-positive and AIDS patients: incidence, species distribution, risk-factors, outcome, and influence of long-term prophylactic antibiotic treatment. Scand J Infect Dis 1994;26:635e42.
17. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación actual del VIH en Colombia 2015 [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia;2015. Consultado: [11/01/2018]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacio%CC%81n%20del%20VIH%20en%20Colombia%202015.pdf

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.

RovartalNF®
Rosuvastatina

EL NIVEL IDEAL

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

Bibliografía: 1. Jones P. H., Davidson M. H., Stein A. E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial). The American Journal of Cardiology. 2003; 92: 152-160. 2. Calvolicchi F., [illegible] 3. Rehman A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids. 2014: 1-5. 4. Barakat L., Jayyousi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. Int J Pharmacology. 2013: 1-7. 5. Chuchlecka Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000: 1-2. 6. Yahav C., Chenggong J., Merlin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol. 2014; 42(11): 910-913. 7. Ogawa H., Matsui K., Saito Y., et al. Differences Between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal. 2014; 78: 2512-2515. 8. Scott L. J., Canan M. F. Pugh D. R. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4 (2): 117-140. 9. Adams S., Sehkon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published. 2014; 11:1-280. 10. Ulku M. S., Ayca I. Y., Atukeren R. B., et al. Comparative effects of high-dose pravastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in 27 years-to myocardial infarction. Atherosclerosis. 2015; 239: 439-443. 11. Fox K.M., Gandhi S.K., Ohlmann R.L., et al. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction After Switching Patients on Other Statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a Real-world Clinical Practice Setting. The american journal of managed care 2007; 13(10): 0270-0275. 12. Precio Máximo al Público Junio'16.

Reg. No. 422M2014SSAV Aviso No.: 163300202O6371

SIEGFRIED RHEIN
CARDIO Metabólico

Artículo original
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):373-380.

Apnea obstructiva del sueño valorada con los cuestionarios Epworth y Stop-Bang y su relación con síndrome metabólico

Obstructive sleep apnea assessed with Epworth and Stop-Bang questionnaires and its relationship with metabolic syndrome.

María Teófila Vicente-Herrero,[1] Luisa Capdevila-García,[2] María del Carmen Bellido-Cambrón,[3] María Victoria Ramírez-Íñiguez de la Torre,[4] Silvia Lladosa-Marco[5]

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome metabólico se define como un grupo de afecciones que implican incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Su prevalencia va en aumento y es una prioridad preventiva en la comunidad científica.

OBJETIVO: cuantificar las horas de sueño y conocer el riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y su relación con síndrome metabólico en trabajadores.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio epidemiológico transversal, efectuado en trabajadores de la Administración Pública española durante los reconocimientos de vigilancia periódica de la salud de enero a diciembre de 2015. Se valoró el riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño mediante los cuestionarios Epworth y Stop-Bang y su influencia en el síndrome metabólico con criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y Adult Treatment Panel III (ATP III).

RESULTADOS: Se incluyeron 1110 pacientes; se encontró que el número de horas de sueño no guarda relación con la existencia mayor de síndrome metabólico en población trabajadora. La detección de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño con la prueba Epworth y con Stop-Bang mostró relación significativa con la existencia de síndrome metabólico con ambos criterios (IDF y ATP III).

CONCLUSIONES: El mayor riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño muestra relación estadística con mayor prevalencia de síndrome metabólico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome metabólico; síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; salud laboral.

Abstract

BACKGROUND: Metabolic syndrome includes a group of conditions involving an increased risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes. Its growing prevalence makes it a preventive priority in the scientific community.

OBJECTIVE: To quantify sleep hours and to know the risk of sleep apnoea detected and the relationship with the metabolic syndrome in workers.

MATERIAL AND METHOD: An epidemiological cross-sectional study was done in 1110 workers in the Spanish Public Administration during periodic health surveillance from January to December 2015. The risk of presenting nocturnal apnoea was assessed using Epworth and Stop-Bang questionnaires, and their influence on metabolic syndrome with International Diabetes Federation (IDF) and Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria.

RESULTS: The number of hours of sleep is not related to the greater presence of metabolic syndrome in the working population. The detection of obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome with Epworth and Stop-Bang questionnaires showed significant relationship with metabolic syndrome with IDF and ATP III criteria.

CONCLUSIONS: The highest risk of obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome assessed shows statistic relation to a higher prevalence of metabolic syndrome.

KEYWORDS: Metabolic syndrome; Obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome; Occupational health.

[1] Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Medicina del Trabajo, Grupo Correos-Valencia, España.
[2] Servicio de Prevención Mancomunado de Riesgos Laborales, Medicina del Trabajo, MAPFRE, Valencia, España.
[3] Servicio de Prevención Propio de Riesgos Laborales, Medicina del Trabajo, Hospital de Castellón, España.
[4] Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Medicina del Trabajo, Grupo Correos-Albacete, España.
[5] Estudios bioestadísticos, Valencia, España.

Recibido: enero 2018

Aceptado: marzo 2018

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

Este artículo debe citarse como
Vicente-Herrero MT, Capdevila-García L, Bellido-Cambrón MC, Ramírez-Íñiguez de la Torre MV y col. Apnea obstructiva del sueño valorada con los cuestionarios Epworth y Stop-Bang y su relación con síndrome metabólico. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):373-380.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1906

ANTECEDENTES

El síndrome metabólico es condicionante de riesgo cardiovascular y se define por la existencia de obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina.[1] El aumento de su prevalencia plantea a la comunidad científica la duda de si la identificación de las personas con este síndrome debe ser una prioridad asistencial y preventiva.[2]

Aunque existen múltiples definiciones, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF), está aceptado que las personas con esta combinación de factores tienen mayor riesgo de sufrir cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes[3] y tienen peor pronóstico después de un infarto de miocardio.[4]

En 2009 se unificaron los criterios y su definición consensuada por la IDF, el Instituto Nacional de Corazón, Pulmones y Sangre de Estados Unidos (NHLBI), la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Americana del Corazón (AHA),[5] estableciendo puntos de corte para cada uno de los componentes del síndrome metabólico, excepto para el perímetro de cintura, que continúa teniendo distintos valores según el país en que se realice el estudio.

En 2010, la OMS propuso excluir a los sujetos con enfermedad cardiovascular (ECV) ya establecida o con diabetes mellitus ya diagnosticada (o glucemia basal > 126 mg/dL), definiendo así el síndrome metabólico premórbido.[6] De esta forma, los diagramas de predicción del riesgo cardiovascular propuestos por la OMS deben usarse en las personas con síndrome metabólico para predecir su riesgo cardiovascular total y prescribir el tratamiento apropiado, si bien no parece justificado que se utilice como otro medio de predicción del riesgo.[7]

La relación entre síndrome metabólico y trastornos del sueño ha sido objeto de estudio y la bibliografía científica parece orientar hacia una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño siendo tanto mayor el riesgo de síndrome metabólico cuanto más alto es el riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Se considera específicamente que la tasa de obesidad central, medida por el perímetro abdominal, predice ambos: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y síndrome metabólico.[8]

En España se manejan cifras de incidencia de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño de 6.5%.[9] Estas cifras varían según los estudios, así en 11 estudios epidemiológicos publicados entre 1993 y 2013, la prevalencia fue de 6% en hombres y 4% en mujeres, cifras que han ido en aumento. Estudios publicados en 2008 y 2013, respectivamente, cifran esta prevalencia en 37% de los hombres y en 50% de las mujeres. Como norma general, la apnea es más frecuente en hombres y aumenta con la edad y con la obesidad. El consumo de tabaco y el de alcohol también se consideran factores de riesgo, aunque a este respecto los resultados son divergentes.[10]

En términos de salud pública el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño ocasiona hipersomnolencia diurna, déficit cognitivo y disminución de la calidad de vida[11] y aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares y accidentes de tráfico.[12]

Para su evaluación se dispone de pruebas clínicas objetivas, como la prueba de latencias múltiples del sueño y la del mantenimiento de la vigilia. Entre los cuestionarios subjetivos más utilizados en la práctica destaca la escala de somnolencia de

Epworth, como cuestionario autoadministrado de fácil aplicación que mide la propensión al sueño y ha demostrado ser muy útil para detectar la hipersomnolencia diurna en los pacientes con sospecha de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, en la cuantificación de la gravedad de la somnolencia y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.[13] Junto con el cuestionario de Epworth se utiliza en la clínica el cuestionario Stop-Bang, una herramienta simple que permite la detección de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y que resulta fácil de implementar como herramienta de escrutinio.[14]

El objetivo de este estudio es cuantificar las horas de sueño y evaluar el riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en una población laboral utilizando los cuestionarios de Epworth y Stop-Bang, comparando sus resultados, y valorar su relación con el síndrome metabólico definido según los criterios IDF y *Adult Treatment Panel III* (ATP III).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio epidemiológico y transversal efectuado en una población global de trabajadores de empresas del sector servicios de la Administración Pública española. Los datos se recolectaron de enero a diciembre de 2015 y durante los reconocimientos de vigilancia periódica de la salud. La participación fue voluntaria, sin selección previa, con consentimiento informado e información previa a los comités de seguridad y salud de las empresas, según marca la normativa preventiva.[15]

Se cuantificaron las horas de sueño referenciadas por el trabajador. Para la valoración del riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño se utilizaron los cuestionarios validados autoadministrados Stop-Bang y Epworth.

Los resultados del cuestionario Stop-Bang se clasifican en: bajo riesgo si responde afirmativamente 0 a 2 preguntas, riesgo intermedio si responde afirmativamente 3 a 4 preguntas y alto riesgo si responde afirmativamente 5 a 8 preguntas o si respondió "sí" a 2 o más de las primeras 4 preguntas y es del sexo masculino o si respondió "sí" a 2 o más de las primeras 4 preguntas y su índice de masa corporal es de más de 35 kg/m^2 o si respondió "sí" a 2 o más de las primeras 4 preguntas y la circunferencia de su cuello es 17 in/43 cm en hombres o 16 in/41 cm en mujeres.[16]

En el cuestionario Epworth el sujeto responde cada reactivo en una escala de 0-3, donde 0 significa nula probabilidad de quedarse dormido y 3 alta probabilidad. La suma de las calificaciones en cada reactivo proporciona la calificación total, con intervalo de 0 a 24. Una puntuación total menor de 10 se considera normal, 10-12 es indicativa de somnolencia marginal y por arriba de 12 es sugerente de somnolencia excesiva.[17]

El síndrome metabólico se valora atendiendo a los criterios de ATP III[18] y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF).[19] Las características específicas de cada uno se muestran en el **Cuadro 1**.

Se realizó estudio estadístico mediante análisis descriptivo, con frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas y la media y la desviación estándar para las variables continuas. En el análisis bivariante se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones. El nivel de significación utilizado fue de 0.05. El análisis se realizó con el programa estadístico R (versión 3.3.2).

RESULTADOS

De una población global de 4325 trabajadores aceptaron participar en el estudio 1110 (25.6%). El número medio de horas de sueño diarias de los trabajadores del estudio fue de 6.90 con

Cuadro 1. Síndrome metabólico. Criterios ATP III-IDF

Parámetros	NCEP-ATP III	Federación Internacional de Diabetes (IDF)
Obesidad abdominal: perímetro cintura abdominal	> 88 cm en mujeres > 102 cm en varones	≥ 80 cm en mujeres ≥ 94 cm en varones
Trigliceridemia	> 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
c-HDL	< 50 mg/dL en mujeres < 40 mg/dL en varones	< 50 mg/dL en mujeres < 40 mg/dL en varones
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glucemia basal	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
	Deben cumplirse al menos tres condiciones	Debe darse el criterio de obesidad abdominal, más dos de los otros cuatro requisitos

intervalo de 3 a 10 horas/día. La mayoría de la población se englobó en el periodo de 6-8 horas/día (**Figura 1**). Las características sociodemográficas de la muestra poblacional se presentan en el **Cuadro 2**.

No se encontró relación estadística entre la existencia de síndrome metabólico con ninguno de los dos criterios utilizados y las horas de sueño diarias del trabajador (**Cuadro 3**).

Se encontró relación significativa entre la existencia de síndrome metabólico, con los criterios IDF y los de ATP III, y el riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño valorado con el cuestionario Stop-Bang (valor p < 0.001). **Cuadro 4**

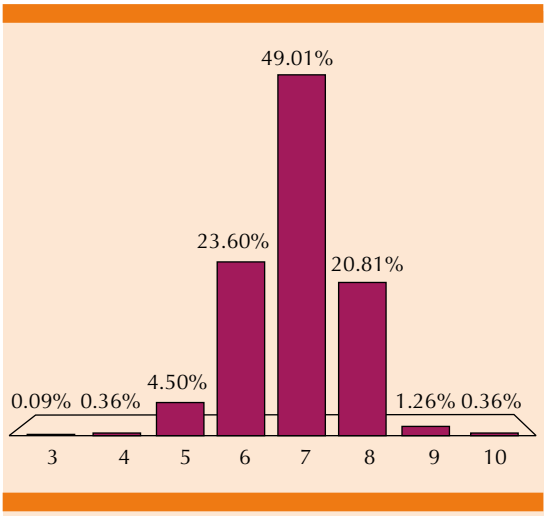


Figura 1. Distribución porcentual de los trabajadores según las horas de sueño al día.

Cuadro 2. Características sociodemográficas de la población de estudio

	Núm. (%) n = 1110
Edad en años	46.15 ± 8.72, intervalo: 22-65
Sexo	
Hombres	577 (52)
Mujeres	533 (48)
Clase social	
I	4 (0.3)
II	152 (13.6)
III	954 (85.9)
Tipo de trabajo	
Manual	928 (83.6)
No manual	182 (16.4)
Consumo de tabaco	
No fumador	796 (71.7)
Fumador	314 (28.3)

También se observó dependencia estadística entre la existencia de síndrome metabólico y el riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño con el cuestionario Epworth. Hubo dependencia estadística de ambas variables con los criterios IDF (valor p < 0.001) y con los de ATP III (valor p = 0.014).

Cuadro 3. Relación de las horas de sueño con síndrome metabólico (criterios ATP III-Federación Internacional de Diabetes [IDF])

Síndrome metabólico	Núm.	Horas de sueño						Valor p
Criterios ATP III		Mínimo	P25	Mediana	Media	P75	Máximo	
No	896	3	6	7	6.92	7	10	0.197
Sí	214	5	6	7	6.84	7	10	
Criterios IDF		Mínimo	P25	Mediana	Media	P75	Máximo	
No	854	3	6	7	6.92	7	10	0.457
Sí	256	5	6	7	6.86	7	10	

Cuadro 4. Clasificación del riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) según los cuestionarios Stop-Bang y Epworth y síndrome metabólico (Federación Internacional de Diabetes [IDF] y ATP III)

Riesgo de SAHS-cuestionario Stop-Bang y síndrome metabólico (criterios IDF y ATP III)						
Síndrome metabólico		Riesgo bajo		Riesgo intermedio-alto		p-valor
		Núm.	%*	Núm.	%*	
Criterios IDF	Sí	726	85.4%	128	49.2%	< 0.001
	No	124	14.5%	132	50.7%	
Criterios ATP III	Sí	751	88.3%	145	55.7%	< 0.001
	No	99	11.6%	115	44.2%	

Riesgo de SAHS-cuestionario Epworth y síndrome metabólico (criterios IDF y ATP III)										
Síndrome metabólico		Riesgo leve		Riesgo moderado		Riesgo severo		Sin puntuación-ningún riesgo		Valor p
		Núm.	%*	Núm.	%*	Núm.	%*	Núm.	%*	
Criterios IDF	No	609	74.2%	111	88.8%	24	92.3%	110	79.1%	< 0.001
	Sí	211	25.7%	14	11.2%	2	7.6%	29	20.8%	
Criterios ATP III	No	646	78.7%	113	90.4%	23	88.4%	114	82%	0.014
	Sí	174	21.2%	12	9.6%	3	17.9%	25	17.9%	

*Porcentaje respecto al total en cada uno de los grupos de riesgo.

DISCUSIÓN

Es admitido por la comunidad científica que la agrupación de factores de riesgo que componen el síndrome metabólico predispone al aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Si bien existe consenso general de los principales componentes del síndrome (intolerancia a la glucosa, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y triglicéridos elevados y bajas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad), hay notables diferencias entre las sociedades y organizaciones internacionales en los puntos de corte y criterios de definición. Aunque la resistencia a la insulina se considera una importante influencia patológica, sólo la OMS y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) lo incluyen entre los criterios diagnósticos y únicamente en la definición de la Federación Internacional de Diabetes (FID) figura como un componente obligatorio.

De esta forma, la prevalencia de síndrome metabólico varía en función de la definición utilizada,

aunque en todos los casos aumenta con la edad y varía con el género y la etnia. En la actualidad existe un debate abierto acerca de la validez del término síndrome metabólico, pero hay acuerdo en que la existencia de un factor de riesgo cardiovascular debe plantear la sospecha de que también pueden estar presentes factores de riesgo adicionales y fomentar la investigación.[20]

De entre los distintos criterios utilizados para el diagnóstico de síndrome metabólico se han elegido para este trabajo los dos más valorados en la bibliografía, los de ATP III e IDF, aunque no existe un acuerdo en la comunidad científica acerca de cuál es el método más sensible o más específico para la detección del riesgo y algunos trabajos apuntan a que ninguna de las definiciones de síndrome metabólico permite la discriminación adecuada de qué sujetos son resistentes a la insulina. Con los criterios diagnósticos IDF se obtuvo la sensibilidad más alta, pero la especificidad más baja, mientras que los criterios ATP II muestran ser más específicos, pero con menor sensibilidad. Con ambos criterios se identifican menos de la mitad de las personas resistentes a la insulina, lo mismo ocurre con las que tienen síndrome metabólico.[21]

Tampoco existe acuerdo en distintos aspectos de los trastornos del sueño. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos realizada entre 2007 y 2008 se tipificó la duración del sueño autodeclarada como muy corta (< 5 h), corta (5-6 h), normal (7-8 h) o larga (≥ 9 h), por lo que se concluye que la duración corta del sueño se asocia con resultados cardiometabólicos de riesgo, aunque varía dependiendo de la raza-etnia.[22]

En nuestro trabajo, la duración media del sueño se sitúa mayoritariamente entre 7 y 8 horas (duración normal), si bien 29% de los participantes afirma dormir entre 5 y 6 horas (corta duración), pero no muestra una relación estadísticamente significativa con la existencia o no de síndrome metabólico.

Debido a que nuestro estudio se realiza con trabajadores, en este ámbito laboral, la mayor preocupación se centra no tanto en la duración del sueño como en su repercusión y relación con determinados trastornos, de los que el principal es el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

La bibliografía actual identifica cuatro herramientas usadas frecuentemente para el despistaje inicial de la apnea obstructiva del sueño: *STOP Questionnaire*, *Stop-Bang Questionnaire*, *Berlin Questionnaire* y *Epworth Sleepiness Scale*. Cada profesional debe determinar qué método de cribado es válido, confiable y tiene evidencia suficiente para apoyar su uso.[23] En nuestro estudio se utilizaron Epworth y Stop-Bang.

Stop-Bang es un cuestionario de alto rendimiento[24] y recomendado por su utilidad en el despistaje y ser fácil de implementar en la detección de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.[25]

La Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) es uno de los más utilizados,[26] aunque sus propiedades psicométricas aún no están claras y en algunos estudios se afirma que la puntuación estándar de la ESS debe interpretarse con cautela.[27] En algunas revisiones de la bibliografía se sugiere que es sólo marginalmente útil en la predicción de la aparición de síndrome de apnea obstructiva del sueño.[28]

Los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto una clara relación entre la detección de riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño con el uso de ambos cuestionarios y la existencia de síndrome metabólico utilizando cualquiera de los dos criterios diagnósticos, IDF o ATP III. Por ello, ambos cuestionarios se con-

sideran igualmente válidos para ser utilizados como escrutinio inicial en población trabajadora, cada investigador debe hacer uso de uno u otro método en función de su experiencia en el manejo de las pruebas y de los objetivos marcados en su trabajo.

Nuestros resultados apoyan el uso de estos cuestionarios para la detección de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y como herramienta preventiva de valoración de riesgo cardiovascular por su concordancia con la existencia de síndrome metabólico en los mismos pacientes, a lo que se une el hecho de ser métodos de escrutinio sencillos, accesibles y de gran interés en población laboralmente activa, controlada regularmente y con opciones de prevención primaria y secundaria por los médicos del trabajo.[29]

CONCLUSIONES

No se ha encontrado relación entre el número de horas/día de sueño y la mayor existencia de síndrome metabólico en trabajadores.

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño se relaciona con mayor prevalencia de síndrome metabólico.

Los cuestionarios Epworth y Stop-Bang resultan de utilidad para la detección inicial del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. El mayor riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño valorado con ambos cuestionarios muestra relación estadística con mayor prevalencia de síndrome metabólico, con criterios IDF y con criterios ATP III.

REFERENCIAS

1. Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated risk factors. Am J Epidemiol 2000;152(10):908-11.
2. Reavan GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37(12):1595-607.
3. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol 2002;156(11):1070-7.
4. Koren-Morang N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack. A prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Stroke 2005;36(7):1366-71.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120(16):16405.
6. Simons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation. Diabetologia 2010;53(4):600-5.
7. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. Diabetologia 2006;49(1):41-8.
8. Novoa MT, Fernández AA, Perez MT, et al.Metabolic syndrome and its components in patients with sleep apnea síndrome. An Sist Sanit Navar 2011 Sep-Dec;34(3):363-72.
9. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30-70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001 Mar;163 (3 Pt 1):685-9.
10. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis 2015 Aug;7(8):1311-22.
11. Yang EH, Hla KM, McHorney CA, et al. Sleep apnea and quality of life. Sleep 2000 Jun 15;23(4):535-41.
12. Anker SD, von Haehling S, Germany R. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Indian Heart J 2016 Apr; 68 Suppl 1:S69-76.
13. Ferrer M, Vilagut G, Monasterio C, et al. Medida del impacto de los trastornos del sueño: las versiones españolas del cuestionario del impacto funcional del sueño y de la escala de somnolencia de Epworth. Med Clin (Barc) 1999 Sep 11;113(7):250-5.
14. Borsini E, Salvado A, Bosio M, et al. Utilidad de los componentes del cuestionario Stop-Bang para identificar pacientes con apneas del sueño. Rev Am Med Respir Dic. 2014;14(4): CABA.

15. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado nº 269, de 10 de noviembre de 1995;32590-611.
16. Chung F, Yang Y, Brown R, et al. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2014 Sep 15;10(9):951-8.
17. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, et al. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. Arch Bronconeumol 1999 Oct;35(9):422-7.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-92.
19. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Consultado el 15 de febrero de 2014. Disponible en: [http://www.idf.org/metabolic-syndrome].
20. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. Diab Vasc Dis Res 2007 Mar;4(1):32-8.
21. Kocełak P, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese women according to the different diagnostic criteria. Minerva Endocrinol 2012 Sep;37(3):247-54.
22. Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, et al. Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. Sleep Med 2014 Jan;15(1):42-50.
23. Burns N. An integrative review of screening for obstructive sleep apnea in commercial vehicle drivers. Workplace Health Saf 2014 Mar;62(3):114-20.
24. Nagappa M, Liao P, Wong J, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(12):e0143697.
25. Baldini M, Chiapella MN, Fernández MA, et al. Stop-Bang, a useful and easy tool for the screening of obstructive sleep apnea. Medicina (B Aires) 2017;77(3):191-5.
26. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991 Dec;14(6):540-5.
27. Smith SS, Oei TP, Douglas JA, et al. Confirmatory factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) in patients with obstructive sleep apnoea. Sleep Med 2008 Oct;9(7):739-44.
28. Sil A, Barr G. Assessment of predictive ability of Epworth scoring in screening of patients with sleep apnoea. J Laryngol Otol 2012 Apr;126(4):372-9.
29. Ramírez Íñiguez de la Torre MV. Determinación del Riesgo Cardiovascular en una población laboral aparentemente sana. Relación con Variables Sociodemográficas y Laborales. UIB. Palma de Mallorca: Universidad Islas Baleares; febrero 2017.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Potencia

ANTIHIPERTENSIVA[1]

SIEGFRIED RHEIN
CARDIO Metabólico

DIOVAN®

Presentaciones

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

Co-Diovan®

Presentaciones

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

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

NP4: MX1705647551
No. Aviso SSA: 173300202C3556

SIEGFRIED RHEIN

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

EXFORGE® besilato de amlodipino/valsartán

EXFORGE® HCT besilato de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

DESCENSO QUE LLEVA AL CONTROL

Presentaciones

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

EXFORGE®

EXFORGE® HCT

Presentaciones

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

SIEGFRIED RHEIN
CARDIO Metabólico

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

NP4: MX1705648248
No. Aviso SSA: 173300202C3904

SIEGFRIED RHEIN

Artículo original
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):381-387.

Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia

Utility of nucleic acids detection GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) in respiratory and non-respiratory hospital reference samples.

Darío Borraz-Noriega,[1] Julio César Robledo-Pascual,[2] Jorge Alonso Torres-Pérez,[3] Oscar Israel Flores-Barrientos[4]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la sensibilidad y valores predictivos de BAAR-Ziehl-Neelsen y GeneXpert (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en población general y con VIH.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio clínico abierto, sin distribución al azar, prospectivo, descriptivo y observacional efectuado de mayo de 2016 a enero de 2017. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con datos clínicos epidemiológicos radiológicos que sugirieran tuberculosis en la evaluación diagnóstica o riesgo de padecerla. Se hizo toma simultánea de expectoración o muestra extrapulmonar para determinación de BAAR-Ziehl-Neelsen, GeneXpert MTB y cultivo; se utilizó como patrón de referencia el cultivo.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio 120 pacientes, 88 (73.3%) hombres. La justificación de la realización de la prueba fue enfermedad aguda grave 76 (63.3%), el factor de riesgo de mayor prevalencia fue el VIH-SIDA 54 (45.5%). El mayor porcentaje correspondió a la forma respiratoria (n = 75, 62.5%). El total de las muestras (n = 89, 74.2%) fueron negativas respecto a BAAR en contraste con GeneXpert y cultivo, que fueron positivos en 94 casos (78.3%).

CONCLUSIONES: Los indicadores estables evaluados en la prueba GeneXpert mostraron que es una prueba útil, sobre todo en muestras extrapulmonares de pacientes con VIH-SIDA.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis; tuberculosis fármaco-resistente.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the sensitivity and predictive values of BAAR Ziehl-Neelsen and GeneXpert (MTB/RIF) for respiratory and non-respiratory samples in the general population and HIV-patients.

MATERIAL AND METHOD: A clinical open, not-random, prospective, descriptive and observational study was done from May 2016 to January 2017. Inclusion criteria were: Patients with radiological, clinical and epidemiological data that suggested tuberculosis within the diagnostic evaluation or risk of having it. Simultaneous sputum or extrapulmonary sample was taken for determination of Ziehl-Neelsen, GeneXpert MTB and culture; the crop was used as a gold standard.

RESULTS: There were included 120 patients, 88 (73.3%) men; the justification for performing the test was severe acute disease (n = 76, 63.3%), the risk factor with the highest prevalence was HIV-AIDS (n = 54, 45.5%) The highest percentage was respiratory (n = 75, 62.5%). The total of samples 89 (74.2%) were negative with respect to BAAR in contrast to GeneXpert and culture, which reported positive in 94 (78.3%).

CONCLUSIONS: The stable indicators evaluated in the GeneXpert test showed that it is a useful test especially in extralung samples of patients with HIV-AIDS.

KEYWORDS: Tuberculosis; Tuberculosis drug resistant.

[1] Médico residente de cuarto grado de Medicina Interna.
[2] Jefe del Departamento de Neumología.
[3] Jefe del Departamento de Medicina Interna.
[4] Jefe del Departamento de Infectología.
Hospital de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa, Tabasco.

Recibido: 10 de febrero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Darío Borraz Noriega
gal_144@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Borraz-Noriega D, Robledo-Pascual JC, Torres-Pérez JA, Flores-Barrientos OI. Utilidad de la prueba de detección de ácidos nucleicos GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) en muestras respiratorias y no respiratorias en un hospital de referencia. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):381-387.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1994

ANTECEDENTES

La tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud pública en el país y en el mundo. En 2012 se reportaron cerca de 8.6 millones de casos nuevos de tuberculosis en todo el mundo, que fue causante de 940,000 muertes, en el continente americano se generaron 280,000 casos nuevos y 19,000 muertes por ese padecimiento.

La emergencia y diseminación de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a diferentes fármacos representan un serio problema de salud pública en todo el mundo, que dificulta el control de la enfermedad, por lo que el diagnóstico temprano de tuberculosis activa y la detección temprana de cepas multirresistentes (TB MDR) son fundamentales para interrumpir su trasmisión.

La principal limitación de los programas de control de tuberculosis son las dificultades para hacer el diagnóstico temprano de la enfermedad. Tradicionalmente la baciloscopia ha sido el método inicial para el diagnóstico de la tuberculosis por su simplicidad, rapidez de procesamiento y bajo costo. Sin embargo, su baja sensibilidad limita la utilidad de esta técnica aún más en los casos extrapulmonares, así como en los pacientes con VIH-SIDA en los que esta prueba tiene menor sensibilidad. Asimismo, los cultivos son más sensibles, pero requieren técnicas más complejas, que demoran entre 30 y 60 días para demostrar el desarrollo micobacteriano. Por eso en los últimos decenios se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico de la tuberculosis, que intentan superar las limitaciones de la baciloscopia y del cultivo, GeneXpert integra procesamiento de muestras y PCR en un cartucho de plástico desechable que contiene todos los reactivos necesarios para lisis bacteriana, extracción de ácidos nucleicos, amplificación y detección. El cartucho MTB/RIF se inserta en el dispositivo GeneXpert que proporciona resultados en un lapso de 1.45 horas.

El objetivo de este estudio es evaluar la sensibilidad y los valores predictivos positivos y negativos (VPP, VPN) de la baciloscopia (BAAR-Ziehl-Neelsen) y GeneXpert (MTB/RIF) de muestras respiratorias y no respiratorias de población general y de pacientes con VIH-SIDA.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico abierto, sin distribución al azar, prospectivo, descriptivo y observacional al que ingresaron todos los pacientes que acudieron al Hospital de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa, Tabasco, México, de mayo de 2016 a enero de 2017. El hospital es lugar de referencia de población de ese estado, así como de la región norte del estado de Chiapas, del noroeste del estado de Campeche y del suroeste de Veracruz.

Se incluyeron pacientes adultos, hombres y mujeres, que tenían síntomas e imágenes radiográficas sugerentes de tuberculosis pulmonar o tuberculosis multirresistente, que proporcionaron tres muestras de esputo con al menos 1.5 mL; las muestras se tomaron de manera consecutiva, lo que requirió hospitalización de al menos tres días para la realización de la tinción de Ziehl-Neelsen; las muestras fueron proporcionadas por la mañana y valoradas por un grupo de químicos en un área específica del laboratorio de esta unidad hospitalaria, quienes cuentan con la capacitación previa para la realización de la misma, así como su valoración por medio de microscopia. Respecto a la evaluación de ésta, se consideró positiva como mínimo la realización de las tres tinciones de manera consecutiva en la que se reporta de la manera siguiente: negativa cuando no se encuentran bacilos en por lo menos 100 campos observados, positiva (+) en la que se encuentran 10 a 99 BAAR en 100

campos, positiva (++) cuando se observan 1 a 10 BAAR por campo, positiva (+++) más de 10 BAAR por campo (**Cuadro 1**).

Además, se realizó el cultivo de la primera muestra utilizando medio sólido (Lowestein) en el laboratorio regional del estado de Tabasco, en el que se realizó prueba de sensibilidad a fármacos primarios. También ingresamos pacientes con datos clínicos sugerentes de tuberculosis extrapulmonar (líquido cefalorraquídeo, derrame pleural, derrame pericárdico, ganglio, líquido de ascitis), pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis bajo esquema de tratamiento, pacientes en tratamiento previo con conversión bacteriológica negativa, contactos sintomáticos, así como riesgo de multirresistencia, todos los pacientes con infección con VIH, que cursaron con datos clínicos y radiológicos de la enfermedad o riesgo de resistencia. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de bioética de esta área hospitalaria, se otorgó consentimiento informado a todos los pacientes que fueron ingresados en el periodo en el que se llevó a cabo la captura de información.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes ingresados con diagnóstico de tuberculosis

Variable	Núm.	%
Género		
Masculino	88	73.3
Femenino	32	26.7
Enfermedad aguda grave	76	63.3
Justificación de la prueba		
Prueba confirmatoria/resistencia	9	7.5
Parte de protocolo de estudio	8	6.5
VIH-SIDA		
Sí	54	44
No	66	55
Diabetes mellitus 2		
Sí	47	39.2
No	73	60.8
Inmunodepresión		
Sí	7	5.8
No	112	93.3
Muestra		
Expectoración	75	62.5
LCR	27	22.5
Ganglio	4	3.3
Derrame pleural	11	9.2
Pericárdico	2	1.7
Ascitis	1	8
Toma de decisión		
Inicio de tratamiento	91	76.5
Suspender tratamiento	1	8
No se tomó decisión	21	17.6

Diseño y supervisión del estudio

Se recolectaron los datos de todos los pacientes que ingresaron durante el periodo de mayo de 2016 a enero de 2017 de manera prospectiva. Se recolectaron los datos y se revisaron los resultados de cada prueba diagnóstica en la base de datos del sistema y red hospitalaria del Hospital Dr. Juan Graham Casasús respecto a la tinción Ziehl-Neelsen, cultivo y la prueba GeneXpert; el equipo encargado en el procesamiento del mismo cuenta con un programa independiente del usuario en el que se almacenan los resultados de cada prueba.

El análisis de datos lo realizó un grupo estadístico de investigadores, que no intervino en la recolección de datos. Los pacientes con diagnóstico reciente o que cumplieran con resultados positivos, así como fármaco-resistencia se evaluaron en conjunto de acuerdo con las características clínicas y los resultados de estudios realizados por el comité de tuberculosis estatal de Villahermosa, Tabasco, a los que se les otorgó tratamiento médico.

Categoría de análisis

Los pacientes ingresados se dividieron en dos grupos de manera general, los pulmonares y

los extrapulmonares; además, evaluamos la asociación con factores de riesgo importante, como infección por VIH y diabetes mellitus. La prueba GeneXpert (MTB/RIF) la realizó el personal de químicos del laboratorio del Hospital Dr. Juan Graham Casasús, que cuenta con la capacitación necesaria para la manipulación de esta prueba, así como la muestra de esputo. El material de muestra obtenido se colocó en un recipiente cerrado que contenía las muestras, por ejemplo esputo, se agitó de manera manual dos veces durante un periodo de 15 minutos a temperatura ambiente antes de realizar la transferencia de 2 mL al cartucho que contiene un ensayo en cadena de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para amplificar una secuencia específica de MTB del Gen rpoB. Se sondea con balizas moleculares para mutaciones dentro de la región que determina la resistencia a la rifampicina.

Criterios de inclusión

Pacientes de uno y otro género (masculino/femenino). Datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos que sugirieran tuberculosis en la evaluación diagnóstica. Con toma simultánea de expectoración o muestra extrapulmonar para la determinación de BAAR-Ziehl-Neelsen, GeneXpert tuberculosis (MTB/RIF) y cultivo para Lowestein-Jensen. Todas las baciloscopias se completaron con tres muestras de expectoración, que se recolectaron por la mañana, en días distintos y consecutivos. En pacientes con riesgo de resistencia se realizaron pruebas de sensibilidad a fármacos de primera y segunda líneas. Firma de consentimiento informado para la transfusión de hemoderivados.

Criterios de exclusión

Pacientes atendidos fuera de la unidad y con complicaciones asociadas. Pacientes a los que no se realizaron las pruebas evaluadas por parte del personal médico capacitado de esta área hospitalaria.

Criterios de eliminación

Alta voluntaria. Retirar el consentimiento informado.

Recolección de la información

Se basó en la recolección de variables fundamentadas en realizar la investigación como comorbilidades asociadas y las de interés mencionadas. Un residente de medicina interna recolectó los datos de todos los pacientes ingresados al servicio de Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos y al piso de Medicina Interna con diagnóstico o sospecha de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar. El registro de la información se hizo en una base de datos creada con el programa estadístico SPSS para Mac V21 con múltiples variables de estudio.

Análisis estadístico

Estimamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada muestra que se clasificó como respiratoria y no respiratoria (líquido cefalorraquídeo, derrame pleural, pericárdico, ganglio, ascitis) en pacientes con VIH-SIDA y diabetes mellitus tipo 2. Los datos se recogieron en una hoja de Excel y se analizaron utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales versión 21 (SPSS Inc.).

RESULTADOS

Se incluyeron 120 pacientes, de los que 88 eran hombres (73.3%); la justificación de la realización de la prueba desde el inicio fue enfermedad aguda grave en 76 pacientes (63.3%), 26 pacientes tenían diagnóstico previo de tuberculosis (21.7%), se encontraron factores de riesgo concomitantes, como infección por VIH-SIDA,

en 54 pacientes (45.5%), diabetes mellitus tipo 2 en 47 (39.2%) e inmunodepresión en 7 (5.8%).

La mayor parte de las muestras fueron respiratorias; 75 de ellas (62.5%) se obtuvieron por esputo; las muestras extrapulmonares se obtuvieron en el siguiente orden de frecuencia: 27 de líquido cefalorraquídeo (22.5%), 11 de líquido pleural (9.2%), 4 de ganglios (3.3%), 2 pericárdicos (1.7%) y uno de líquido de ascitis (0.8%). Los resultados obtenidos en el total de las muestras (n = 89, 74.2%) fueron negativos respecto al BAAR en contraste con GeneXpert y cultivo, que fueron positivos en 94 (78.3%), con mutación en 13 (10.8%) y 26 (21.7%) negativos del total de la población estudiada. El mayor porcentaje de BAAR negativo comparando los resultados de GeneXpert y cultivo de los que fueron positivos (falsos negativos) se generó en los pacientes con infección por VIH-SIDA, que fueron 54 (45%), 7 (8.4%) con inmunodepresión y 16 (19.2%) padecían diabetes mellitus tipo 2.

Se identificaron 13 pacientes (10%) con mutación a rpoB, todos fueron muestra de esputo pulmonar de las que 11 no cursaron con VIH-SIDA y dos pacientes eran VIH-SIDA positivos. Este grupo de pacientes conformaron 17.6% del total, en los que no se tomó decisión debido a que estaban en espera de resultados de sensibilidad específica para fármacos de primera y segunda líneas para posteriormente dictaminar tratamiento de acuerdo con el grupo líder de tuberculosis estatal y nacional.

En la evaluación de las pruebas diagnósticas se encontró que la baciloscopia tuvo sensibilidad de 35%, valor predictivo negativo de 30% de manera general, que disminuyó aún más los valores mencionados en pacientes con VIH-SIDA. Con muestras pulmonares la sensibilidad fue de 5%, valor predictivo negativo 22%; con muestras extrapulmonares la sensibilidad fue de 10%, valor predictivo negativo 25%, en comparación con GeneXpert y cultivo, que mostraron mayor estabilidad manteniendo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 100% en esta población evaluada (**Cuadros 2 a 4**).

En esta área hospitalaria la toma de decisión con el resultado de GeneXpert fue la siguiente: se inició tratamiento en 91 casos (76.5%), se suspendió el tratamiento a 1.4%. El tiempo medio de solicitud de la prueba diagnóstica fue de 2.05 días (26%), resultado 1.24 (16%), días de hospitalización: 11.53 ± 8.3, tiempo medio de la toma de decisión: un día (**Cuadro 5**).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, un ensayo diseñado y enfocado a la región del sureste de México, con alta prevalencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, además de alta asociación y prevalencia en los pacientes con comorbilidades como VIH-SIDA, diabetes mellitus tipo 2 e inmunodepresión, se demuestra que la prueba GeneXpert es rentable debido a que permite establecer el diagnóstico de ambas maneras y en los escenarios clínicos descritos, además, demostramos la baja sensibilidad, especificidad y los falsos negativos generados por las baciloscopias en el grupo de pacientes con VIH-SIDA, así como en las muestras extrapulmonares y el retraso en el diagnóstico, lo que afecta el estado general de salud de los pacientes e incrementa la morbilidad y mortalidad.

En el grupo de casos extrapulmonares el mayor porcentaje se localizó como sospecha diagnóstica de tuberculosis meníngea, en la que la prueba de ensayo GeneXpert resultó positiva en 27 (22.5%), de los que 20 cursaron con VIH-SIDA y 7 pacientes no tenían factores de riesgo determinado. Esta enfermedad implica mal pronóstico que se incrementa con el transcurso de las horas en las que no se asigna tratamiento médico debido al retraso en el diagnóstico,

Cuadro 2. Muestras pulmonares

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
VIH-SIDA positivo				
BAAR	5	100	100	22
GeneXpert	100	100	100	100
VIH- SIDA negativo				
BAAR	35	100	100	30
GeneXpert	100	100	100	100
Diabetes mellitus 2				
BAAR	29	100	100	18
GeneXpert	100	100	100	100

Todas las cifras representan porcentaje.

Cuadro 3. Muestras extrapulmonares

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
VIH-SIDA positivo				
BAAR	10	100	100	25
GeneXpert	100	100	100	100

Todas las cifras representan porcentaje.

Cuadro 4. Porcentaje de positividad y negatividad de acuerdo con el método utilizado

Método	Positivo	Negativo	Total
Baciloscopias	31 (25.9%)	89 (74.2%)	120 (100%)
GeneXpert	94 (78.3%)	26 (21.7%)	120 (100%)
Cultivos	94 (78.3%)	26 (21.7%)	120 (100%)

con lo que se incrementa la mortalidad en este grupo de población, que representa 15 a 40% de mortalidad a pesar de régimen de tratamiento eficaz, por lo que la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de GeneXpert MTB/RIF como prueba inicial para el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

En nuestra población encontramos sensibilidad y especificidad del 100% respecto a la evaluación de GeneXpert. Este patrón se comparó mediante el resultado de cultivo que mostró la misma sensibilidad y especificidad manteniéndose de manera estable; sin embargo, con GeneXpert obtenemos el resultado en 1.45 horas, lo que permite el inicio temprano del tratamiento médico.

Observamos la prevalencia de falsos negativos que genera la baciloscopia seriada en muestras pulmonares y extrapulmonares, que, a pesar de ser una prueba sencilla y de costo bajo, retrasa el diagnóstico, incrementa los contactos de trasmisión en la población, no detecta los pacientes con riesgo de fármaco-resistencia, incrementa los días de estancia intrahospitalaria aumentando los costos día/cama y tiene baja sensibilidad y especificidad en la población con VIH-SIDA, además de generar falsos negativos en este grupo de pacientes en muestras específicamente extrapulmonares.

Cuadro 5. Evaluación de tiempos y movimientos en el proceso diagnóstico

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Días de hospitalización	8.58	7.64	2	15
Solicitud de la prueba	2.05	1.09	1	15
Entrega de resultados	1.24	0.49	1	3

CONCLUSIONES

Este estudio demostró que el mayor porcentaje de pacientes que ingresan son graves, los indicadores estables evaluados en la prueba de detección de GeneXpert MBT/RIF mostraron que es una prueba útil, sobre todo en muestras extrapulmonares de pacientes con VIH-SIDA; la prueba es de utilidad para la toma oportuna de decisiones, y permite la reducción de costos hospitalarios directos, por lo que es una prueba rentable para nuestra institución hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna Vol. 2. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012.
2. Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol M, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010;363:1005-15 DOI: 10.1056/NEJMoa0907847.
3. Hernández-León C, Badial-Hernández F, Ponce-de-León A, Sierra-Madero JG, Martínez-Gamboa A, Crabtree-Ramírez B, et al. Tuberculosis activa en una cohorte de reclusos infectados por VIH en una cárcel de la Ciudad de México: características clínicas y epidemiológicas. Salud Pública Méx 2012;54(6):571-578.
4. Castellanos M, SalazarM, García M, Romero R, Avena A, Ricaño M.Guía para la atención de personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos. México 2015. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/guia_tb_mfr_ok.pdf
5. Kim YW, Kwak N, Seong M-W, Kim EC, Yoo CG, Kim YW, et al. Accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for the diagnosis of extra- pulmonary tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 19(1) 2015:81-86 http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0500
6. Shah S, Auld S, Brust J, Mathema B, Ismail N, Moodley P, et al. Transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. N Engl J Med 2017;376:243-253 DOI: 10.1056/NEJMoa1604544.
7. Omrani AS, Al-Otaibi MF, Al-Ateah SM, Al-Onazi FM, Baig K, El-Khizzi NA, et al. GeneXpert MTB/RIF testing in the management of patients with active tuberculosis; a real life experience from Saudi Arabia. Infect Chemother 2014;46:30-4. doi:10.3947/ic.2014.46.1.30
8. Caminero JA. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. Med Clin 2010;134:173-81. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.12.024
9. OMS. Guía para el monitoreo y la evaluación de las actividades de colaboración TB/VIH. 2015;2:44.
10. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. 2. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2016.

Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce significativamente la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia

Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas
Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función del nervio periférico

Artículo original
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):388-393.

Trombosis del seno venoso cerebral durante el puerperio

Cerebral venous sinus thrombosis during puerperium.

Víctor Cruz-Hernández,[1] Samuel León-Tapia,[2] Pastor López-Gómez,[3] Diego A Cruz-Acevedo,[4] Ángeles Arango-Díaz[5]

Resumen

ANTECEDENTES: La trombosis del seno venoso cerebral es un trastorno cerebrovascular caracterizado por obstrucción parcial o total de uno o más senos venosos o venas cerebrales.

OBJETIVO: Conocer la incidencia y las causas de la trombosis del seno venoso cerebral en el puerperio.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se revisaron expedientes de pacientes obstétricas ingresadas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Aurelio Valdivieso en un periodo de cinco años (2009-2014) que manifestaron clínica y radiológicamente el diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral.

RESULTADOS: Se encontraron seis pacientes con promedio de edad de 23 años con el diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral, las seis cursaban en periodo de puerperio. Las causas ocasionales fueron: tres por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos primario; una tenía trombofilia primaria por deficiencia de proteína C, un caso se debió a administración de hormonal oral y un caso fue idiopático. En relación con el tratamiento, todas recibieron anticoagulación con buena respuesta.

CONCLUSIÓN: Encontramos que la trombosis del seno venoso cerebral se observa en nuestro medio por lo menos una vez al año, la causa más frecuente es autoinmunitaria del tipo síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

PALABRAS CLAVE: Trombosis del seno venoso cerebral; periodo posparto.

Abstract

BACKGROUND: Cerebral venous sinus thrombosis is a cerebrovascular disorder characterized by partial or complete blockage of one or more venous sinuses or cerebral veins.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, observational and descriptive study was done in which records of obstetric patients admitted to the Internal Medicine service of Hospital Dr. Aurelio Valdivieso, Oaxaca, Mexico, were reviewed in a period of five years (2009-2014), who had a clinical and radiological diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis.

RESULTS: Six patients were found, with an average age of 23 years with the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis, six were enrolled in the postpartum period. Occasional causes were: three primary antiphospholipid antibodies syndrome, one had protein C deficiency, one case was receiving oral hormonal and one case of idiopathic etiology. In relation to treatment, all received anticoagulation with good response.

CONCLUSION: Cerebral venous sinus thrombosis presented in our midst at least once a year, the most common cause is autoimmune antiphospholipid antibodies syndrome/cerebral venous sinus thrombosis type.

KEYWORDS: Cerebral venous sinus thrombosis; Postpartum period.

[1] Hematólogo. Profesor de la Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca, México.
[2] Internista.
[3] Neurólogo.
[4] Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.
[5] Laboratorio Clínico.
División de Medicina Interna y Laboratorio de Hematología, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Sector Salud de Oaxaca, Oaxaca, México.

Recibido: agosto 2017
Aceptado: enero 2018

Correspondencia
Víctor Cruz Hernández
adulvictor@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Cruz-Hernández V, León-Tapia S, López-Gómez P, Cruz-Acevedo DA, Arango-Díaz A. Trombosis del seno venoso cerebral durante el puerperio. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):388-393. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1916

ANTECEDENTES

Los primeros casos de trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) los reportaron Ribes y Abercrombie a principios del siglo XIX, incluido el primer caso asociado con el puerperio. Esta enfermedad se define como un trastorno cerebrovascular caracterizado por obstrucción parcial o total de uno o más senos venosos o venas cerebrales. El mecanismo por el que ocurre es por la disminución del flujo venoso, por congestión o por incremento de la presión sanguínea; el riesgo es más elevado cuando existe un estado protrombótico primario o secundario.[1,2] La incidencia general anual es de 3-4 casos por millón de habitantes con predominio en el sexo femenino, con mortalidad asociada de 10%. Puede haber recurrencia de 2.8 casos por cada 100,000, a pesar del tratamiento de anticoagulación.[3,4] La trombosis del seno venoso cerebral predomina en la mujer, sobre todo en edad reproductiva, alcanza 75% de los casos y se incrementa en el tercer trimestre del embarazo, es mayor en el periodo del puerperio. La manifestación clínica puede ser aguda o subaguda; los síntomas más comunes son: cefalea (95%), crisis convulsivas (47%), alteraciones focales (43%), papiledema (41%), alteraciones del estado de conciencia (39%), coma (15%), rara vez ocurre fiebre. El diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral se confirma con la resonancia magnética, considerada el patrón de referencia. Por la existencia de trombosis de los senos venosos cerebrales, puede acompañarse de hemorragia subaracnoidea o hemorragia intraparenquimatosa. En mujeres puérperas con trombosis del seno venoso cerebral existe un estado protrombótico primario o secundario en 80% de ellas y sólo en 20% el origen es idiopático. En relación con el tratamiento de esta enfermedad, por consenso se prescribe anticoagulación, que da buen pronóstico.[5,6]

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de trombosis del seno venoso cerebral en pacientes obstétricas del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Sector Salud de Oaxaca, centro hospitalario de referencia de embarazo de alto riesgo o puerperio complicado. El periodo de estudio comprendió 5 años, de abril de 2009 a marzo de 2014. Se consultó la base de datos del registro de ingresos y egresos hospitalarios del servicio de Medicina Interna. Se consideraron los casos de las pacientes con diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral confirmado con resonancia magnética y las siguientes variables: edad, número de embarazos, dímeros D, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, determinación cuantitativa de proteína C (PC), proteína S (PS). Estos estudios se repitieron seis semanas después del evento.

RESULTADOS

Se encontraron ocho pacientes con el diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral en la base de datos de ingresos y egresos del servicio de Medicina Interna en un periodo de cinco años, dos de los cuales se eliminaron por no tener la confirmación de diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral; seis correspondieron a pacientes obstétricas en el periodo del puerperio; la edad tuvo intervalo de 17 a 35 años, con promedio de 23; el número de embarazos fue de uno a tres, con promedio de dos; una paciente tenía antecedente de aborto (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Características de las pacientes con trombosis del seno venoso cerebral

Paciente	Edad (años)	Núm. de embarazos	Puerperio	Abortos
1	17	1	+	-
2	20	1	+	-
3	23	2	+	+
4	26	2	+	-
5	35	3	+	-
6	19	2	+	-

Las manifestaciones clínicas que predominaron fueron: cefalea, déficit neurológico y crisis convulsiva (**Cuadro 2**).

Para determinar la causa de la trombosis del seno venoso cerebral se realizaron dos determinaciones de los siguientes estudios: proteína C, proteína S, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. La causa principal fue de origen autoinmunitario (n = 4), consumo de hormonal oral (n = 1) e idiopática (n = 1). **Cuadros 3 y 4**.

DISCUSIÓN

La trombosis del seno venoso cerebral en el puerperio es una complicación poco frecuente en la bibliografía médica norteamericana y europea, donde existen reportes de casos únicos, seguramente por los bajos índices de natalidad. Sin embargo, en países pobres o en vías de desarrollo, como el nuestro, la natalidad es elevada y no es tan raro encontrar esta enfermedad.

Cuadro 4. Causa de la trombosis del seno venoso cerebral

Paciente	Causa
1	Proteína C baja
2	Síndrome antifosfolipídico
3	Síndrome antifosfolipídico
4	Síndrome antifosfolipídico
5	Consumo de hormonal
6	Idiopática

Amaya y colaboradores, de Colombia, publicaron un estudio de cinco años con 38 casos de trombosis del seno venoso cerebral, 6 de ellas eran mujeres en periodo del puerperio.[7] Sidhom y su grupo, en África, en un estudio prospectivo de tres años, reportaron 41 casos de trombosis del seno venoso cerebral de los que 50% eran pacientes obstétricas.[8] Narayan y colaboradores, de la India, reportaron 428 casos de trombosis del seno venoso cerebral en un periodo de ocho años, en el que 9.8% eran puérperas, hubo 7.7% de mortalidad y 5.1% de recurrencia.[9] Asimismo,

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de pacientes con trombosis del seno venoso cerebral

Paciente	Cefalea	Déficit motor o sensitivo	Convulsión	Coma	Fiebre
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	+	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-

Cuadro 3. Factores predisponentes de trombosis del seno venoso cerebral

Paciente	Dímeros D	Anticuerpos anticardiolipina	Anticoagulante lúpico	Proteína C	Proteína S	Anticonceptivo oral
1	++	-	-	35%	-	-
2	++	+	-	-	-	-
3	+++	+	+	-	-	-
4	-	+	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	+
6	-	-	-	-	-	-

la mayoría de los autores coincide que en 80% de los casos existe un estado protrombótico y 20% de los casos pueden ser idiopáticos.

Esta complicación en el puerperio es generada por los cambios fisiológicos que sufre el sistema de la hemostasia durante el embarazo, que condicionan un estado protrombótico *per se*, en el puerperio es mayor el riesgo de trombosis. Con los cambios de la hemostasia en el embarazo más la existencia de trombofilia primaria o secundaria el riesgo trombótico se incrementa. En este reporte de pacientes puérperas se encontró como causa principal de trombosis del seno venoso cerebral el síndrome antifosfolipídico, enfermedad autoinmunitaria que corresponde a trombofilia secundaria que puede afectar al sistema venoso como el arterial; esta enfermedad se relaciona con múltiples complicaciones obstétricas, principalmente abortos recurrentes. La fisiopatología en esta enfermedad consiste en la formación de anticuerpos contra los anticoagulantes naturales dependientes de fosfolípidos, como son las proteínas C, S, ATIII, B2 glucoproteína I, protrombina, trombomodulina, FXII, FVII/VIIa, activador tisular del plasminógeno, cinicógeno de alto peso molecular y la anexina V, conocida como anticoagulante placentario, relacionado directamente con las pérdidas fetales. Para el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico es importante tener la positividad de los estudios de anticuerpos anticardiolipina (ACA), anticoagulante lúpico (AL) o anti B2 microglobulina I (anti-B2GPI); la positividad de uno de ellos o de todos indica riesgo de trombosis y a mayor número de estudios positivos el riesgo es más alto.[10-12] En el caso de las trombofilias primarias, las causas se deben a la resistencia a la proteína C activada (RPCa); mutación del gen de la protrombina A20210, la hiperhomocisteinemia, deficiencia de proteína C, proteína S y ATIII, consideradas las que más comúnmente complican el embarazo o puerperio con algún evento trombótico.[13] En nuestra revisión encontramos un solo caso de deficiencia de proteína C. Existen otras alteraciones moleculares más raras, que pueden causar trombosis en el periodo del puerperio, como el polimorfismo del factor VII R353Q,[14] el polimorfismo de la proteína Z G79A que también se ha vinculado con trombosis del seno venoso cerebral.[15]

Los anticonceptivos orales son medicamentos de consumo muy frecuente y son causantes de trombosis venosas durante el embarazo o el puerperio, por tal razón forman parte de las causas de trombosis del seno venoso cerebral; el mecanismo de acción de cómo afectan al sistema de la hemostasia es a través del incremento de las concentraciones plasmáticas de factores de la coagulación: I, II, VII, VIII, IX, X, XI y XIII, disminución de los anticoagulantes naturales proteína C, proteína S, así como también inducen resistencia a la RPCa adquirida;[16,17] en nuestro estudio sólo encontramos un caso. Existen otras causas, por ejemplo, Coutinho y colaboradores, en su estudio de casos y controles efectuado de 2006 a 2014, demostraron una fuerte asociación entre anemia severa y trombosis del seno venoso cerebral. Se considera anemia severa un valor de hemoglobina menor de 8 g/L en mujeres y en hombres, y el riesgo se incrementa durante el embarazo y el puerperio.[18] En nuestro estudio no hubo pacientes con anemia, por lo que la anemia no formó parte de las variables a estudiar.

En el estudio encontramos seis casos de trombosis del seno venoso cerebral durante el puerperio, que constituye un pequeño grupo de pacientes, en los que la causa principal fue el síndrome antifosfolipídico en tres casos; una de ellas tuvo antecedente de pérdida fetal y las otras dos no tenían antecedente de aborto o trombosis. Debido a que el embarazo puede ser detonante de enfermedades autoinmunitarias, como el síndrome antifosfolipídico que afecta a la madre y al feto con abortos o trombosis en la gestante, es importante buscar esta enfermedad en las pacientes obstétricas. En relación con la trombofilia primaria, hallamos un solo caso de

deficiencia de proteína C, un caso por consumo de anticonceptivo oral y uno de tipo idiopático. Los dímeros D no ofrecieron ninguna ventaja en el diagnóstico temprano de trombosis, esto coincide con lo reportado en la bibliografía.[19] Lo importante de este estudio es que en cinco pacientes pudo determinarse la causa desencadenante de la trombosis del seno venoso cerebral y que estos eventos ocurrieron entre la primera y segunda semanas del puerperio. La bibliografía médica sugiere que debe considerarse hasta la semana 6, tiempo para proteger a las pacientes con factores de riesgo.[20] Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea intensa, déficit motor y epilepsia; estos síntomas fueron el motivo de ingreso hospitalario, lo que permitió su estudio y manejo oportunos. La edad, el número de embarazos, partos o cesáreas no indujeron diferencia, tampoco hubo concomitancia con preeclampsia o eclampsia.

El tratamiento de la trombosis del seno venoso cerebral fue la anticoagulación en la fase aguda; todas las pacientes recibieron enoxaparina a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas. Al día 5 se realizó cambio a vía oral con cumarínico manteniendo un INR entre 2 y 3; a la paciente con deficiencia de proteína C después de la fase aguda, se le hizo el cambio con rivaroxaban, un anticoagulante oral anti-Xa a dosis de 15 mg cada 24 horas durante 8 meses, todas con buena respuesta y sin complicaciones. El tiempo que duró la anticoagulación fue de 8 a 12 meses, con recuperación neurológica completa a los dos a tres meses de iniciado el tratamiento. Las guías de trombosis del seno venoso cerebral indican 6 a 12 meses de tratamiento antitrombótico, por lo que consideramos que nuestro grupo de pacientes cumplieron con el tiempo necesario.[21-23] Existen otros tipos de tratamiento, como la trombólisis local en algunos centros hospitalarios; sin embargo, no es un tratamiento que esté bien estandarizado, por lo que no es una práctica común.[24] En este reducido número de pacientes se logró demostrar la causa de la trombosis del seno venoso cerebral; sin embargo, hacen falta más estudios para conocer con mayor profundidad a nuestra población mestiza e indígena en relación con las enfermedades trombóticas.[19]

CONCLUSIÓN

Ante síntomas que afecten el sistema nervioso central en una mujer embarazada o en el puerperio, en ausencia de preeclampsia o eclampsia, debe sospecharse trombosis del seno venoso cerebral y la resonancia magnética es el patrón de referencia para establecer el diagnóstico, esto define el inicio oportuno del tratamiento y, por ende, un buen pronóstico. También es necesario investigar la causa para prevenir futuras complicaciones.

REFERENCIAS

1. Ribes MF. Des recherches faites sur la phlébite. Revue Médicale Française et Etrangère et Journal de Clinique de l'Hôtel-Dieu et de la Charité de Paris 1825;3:5-41.
2. Abercrombie J. Pathological and practical researches on the diseases of the brain and spinal cord. 1828.
3. Kalbag R, Woolf A. Cerebral venous thrombosis. London: Oxford University Press; 1967.
4. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagar-Rementeria F. SCVT 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.
5. Hameed B, Syed NA. Prognostic indicators in cerebral venous sinus thrombosis. J Pak Med Assoc 2006;56:551-554.
6. Chater Cure G, García N, Peña G, Jiménez E. Hemorragia subaracnoidea: presentación inusual de una trombosis de senos venosos. Rev Chil Neurocirug 2008;30:68-72.
7. Amaya-González P, Ramírez SF, Hernán-Rodríguez J. Trombosis venosa cerebral, descripción clínica de una serie de casos en adultos de Bogotá-Colombia. Acta Neurol Colomb 2012;28:2.
8. Sidhom Y, Mansour M, Messelmani M, Derbali H, Fekih-Mrissa N, Zaouali J, Mrissa R. Cerebral venous thrombosis: clinical features, risk factors, and long-term outcome in a Tunisian cohort. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014 Jul;23(6):1291-5.
9. Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Bandaru VC, Mridula KR, Jabeen SA, Alladi S, Meena AK, Borgohain R. Risk factors, clinical profile, and longterm outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: insights

from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). Neurol India 2012 Mar-Apr;60(2):154-9.

10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
12. Devreese KM. Antiphospholipid antibody testing and standardization. Int J Lab Hematol 2014;36:352-363.
13. Coriu L, Ungureanu R, Talmaci R, Uscatescu V, et al. Hereditary thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. J Med Life 2014 Oct-Dec;7(4):567-71.
14. Kruthika-Vinod TP, Nagaraja D, Christopher R. Coagulation factor VII R353Q polymorphism and the risk of puerperal cerebral venous thrombosis. J Clin Neurosci 2012 Jan;19(1):190-1.
15. Yadav DD, De T, Nagaraja D, Christopher R. Protein Z G79A polymorphism and puerperal cerebral venous thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 2014 Jun 6.
16. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015 Aug 27;8.
17. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol 2015;6:7.
18. Coutinho JM, Zuurbier SM, Gaartman AE, Dikstaal AA, Stam J, Middeldorp S, Cannegieter SC. Association between anemia and cerebral venous thrombosis: case-control study. Stroke 2015 Aug 13.
19. Thammishetti V, Dharanipragada S, Basu D, Ananthakrishnan R, Surendiran D. A prospective study of the clinical profile, outcome and evaluation of d-dimer in cerebral venous thrombosis. J Clin Diagn Res 2016 Jun;10(6).
20. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med 2014 Apr 3;370(14):1307-15.
21. Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. Cerebrovasc Dis 2014 Apr;20:335-51.
22. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-2510.
23. Skeik N, Rumery KK, Rodriguez GT. The new era of anticoagulation. Ann Vasc Surg 2014;28(2): 503-14.
24. Guang-Jun Xu, Tuan-Zhi Chen, Gui-Sheng Jiang, Lu-Su Yao, Mei-Jia Zhu. Local thrombolytic therapy in severe cerebral venous sinus thrombosis during puerperium. Int J Clin Exp Med 2015;8(2):2621-2627.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante[3]
(Tiocolchicósido)

+

Antineurítica[3]
(Cobamamida)

En contracturas musculares agudas o crónicas[1]

- *Lumbalgias*
- *Dorsalgias*
- *Ciáticas*
- *Cervicalgias*
- *Algias cérvico-braquiales*

Neuroflax®
Cobamamida / Tiocolchicósido

Rompe el círculo vicioso
contractura - dolor - contractura[2,4]

Ofrece:

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

Núm. de entrada: 143300202C2148

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):394-402.

Síndrome hemolítico urémico atípico: papel del perfil genético

Atypical hemolytic uremic syndrome: role of the genetic profile.

Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Camilo Ruiz-Mejía

Resumen

El síndrome hemolítico urémico es una microangiopatía trombótica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo. El síndrome hemolítico urémico típico (el más común) es ocasionado por bacterias productoras de la toxina Shiga, típicamente por cepas de *Escherichia coli*. El término síndrome hemolítico urémico atípico se usa para referirse a los pacientes que padecen este cuadro por causas diferentes. Las manifestaciones clínicas y paraclínicas no son suficientes para diferenciar el síndrome hemolítico urémico atípico de otras microangiopatías trombóticas, por lo que la determinación de la actividad de ADAMTS13 y la prueba de la toxina Shiga resultan esenciales para establecer el diagnóstico preciso. Aunque en la actualidad el diagnóstico definitivo requiere confirmación genética, las pruebas genéticas son costosas y poco útiles para el diagnóstico inicial; sin embargo, más que importancia diagnóstica, tiene gran valor pronóstico, permite prescribir el tratamiento adecuado disminuyendo significativamente la morbilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome hemolítico urémico atípico; anemia hemolítica microangiopática; vía alternativa del complemento; trombocitopenia.

Abstract

The haemolytic uraemic syndrome is a thrombotic microangiopathy (TMA) characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal injury. The typical haemolytic uraemic syndrome (tHUS, the most common) is caused by bacteria that produce Shiga toxin, typically strains of *Escherichia coli*. On the other hand, the term atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) is used to refer to those patients who develop this condition due to different etiologies. The clinical and paraclinical manifestations are not enough to differentiate the aHUS from other thrombotic microangiopathies, so the determination of the activity of ADAMTS13 and the Shiga toxin test are essential to establish the precise diagnosis. Although currently the diagnosis requires genetic confirmation, the genetic tests are expensive and not very useful for the initial diagnosis; however, more than diagnostic importance, it has a great prognostic value allowing establishing an adequate management and significantly reducing the morbidity and mortality attributable to this condition.

KEYWORDS: Atypical hemolytic uremic syndrome; Microangiopathic hemolytic anemia; Complement pathway, alternative; Thrombocytopenia.

Grupo de Investigación de Medicina interna, Línea de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Medellín, Colombia.

Recibido: diciembre 2017

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia
Camilo Ruiz Mejía
camilo_ruiz_1295@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Roldán-Tabares MD, Ruiz-Mejía C. Síndrome hemolítico urémico atípico: papel del perfil genético. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):394-402.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1865

ANTECEDENTES

El síndrome hemolítico urémico es una microangiopatía trombótica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo.[1,2] El síndrome hemolítico urémico típico (el más común) es ocasionado por bacterias productoras de la toxina Shiga, típicamente por cepas de *Escherichia coli,* éste suele aparecer luego de un episodio de diarrea sanguinolenta por estos agentes y en pocos pacientes evoluciona a daño renal agudo.[2,3] El término síndrome hemolítico urémico atípico se usa para referirse a los pacientes que padecen este cuadro por causas diferentes, es la forma menos frecuente, representa únicamente 10% de los casos.[1-4]

El síndrome hemolítico urémico atípico es causado casi siempre por uno o varios defectos en la regulación de la vía alterna del complemento,[5] secundario en 60% de los pacientes a anormalidades genéticas o adquiridas en factores reguladores o activadores de esta vía;[5,6] sin embargo, algunos pacientes también pueden tener mutaciones en moléculas que no están directamente relacionadas con el sistema del complemento, entre las que destacan la enzima diacilglicerol quinasa,[7] el plasminógeno y el factor XII de la coagulación.[8]

El síndrome hemolítico urémico atípico, a pesar de ser poco frecuente, se asocia con complicaciones y secuelas importantes, secundarias a alteraciones en la función renal; puede cursar con trombocitopenia severa (< 50,000/μL plaquetas) en 42% de los niños y en 27% de los adultos.[9] De igual forma, el daño renal agudo asociado es severo en 59% de los niños y 81% de los adultos y puede acompañarse de afectación glomerular con elevación de las concentraciones de creatinina, hematuria, proteinuria, edema e hipertensión.[10] Además, en 20 a 48% de los pacientes pueden ocurrir manifestaciones extrarrenales, como alteración del estado mental, convulsiones, pancreatitis, diarrea y hepatitis.[10,11]

Desafortunadamente hoy día no existe una prueba definitiva para establecer el diagnóstico preciso de síndrome hemolítico urémico atípico, por lo que éste se considera un diagnóstico de exclusión,[1] porque ante la sospecha clínica de microangiopatía trombótica deben descartarse primero otras causas más frecuentes, como síndrome hemolítico urémico típico y la púrpura trombocitopénica trombótica.[12] Para identificar la mutación genética subyacente es necesario realizar pruebas genéticas costosas; sin embargo, esta caracterización genética más que importancia diagnóstica, tiene gran valor pronóstico y permite prescribir el tratamiento adecuado y disminuir significativamente la morbilidad y mortalidad atribuibles a esta condición. Esta revisión tiene como propósito tratar aspectos generales del enfoque del paciente con síndrome hemolítico urémico atípico, con insistencia en las bases genéticas de esta enfermedad y la utilidad del perfil genético en estos casos.

Epidemiología

El síndrome hemolítico urémico es una afección rara con incidencia global de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes y sólo 10% se clasifican como síndrome hemolítico urémico atípico.[13]

El primer episodio de síndrome hemolítico urémico atípico suele manifestarse en población adulta; sin embargo, también puede afectar a niños usualmente antes de los dos años de edad.[9] Una condición frecuentemente relacionada con esta enfermedad es el embarazo, se encuentra en 20% de todos los casos de síndrome hemolítico urémico atípico;[14] es uno de los principales desencadenantes y representa el mayor número de casos en mujeres;[9] esta complicación puede identificarse en 1 de cada 25,000 embarazos[15] y la mayoría sobreviene durante el puerperio (75%).[16]

Fisiopatología

La lesión responsable del cuadro característico del síndrome hemolítico urémico atípico es la microangiopatía trombótica, caracterizada por trombos plaquetarios en la microcirculación;[17] los microtrombos crean superficies dentadas en los vasos que ocasionan daño de los glóbulos rojos a medida que éstos los atraviesan, éste es el mecanismo responsable de la anemia hemolítica (anemia hemolítica microangiopática) y de los cambios característicos en la morfología eritrocitaria relacionados con esta condición (esquistocitos).[12]

A través del tiempo se ha establecido una asociación entre el síndrome hemolítico urémico atípico y la activación incontrolada del complemento debido a mutaciones genéticas; aproximadamente 50% de los pacientes tienen mutaciones heterocigóticas de pérdida de función en genes que codifican inhibidores de la vía alterna, como: factor H (CFH), factor I, proteína cofactor de membranas (MCP), proteínas relacionadas con CFH (CFHR), proteína de unión y C4b (C4bBP);[18-20] existen otras mutaciones de ganancia de función en los genes que codifican el factor B (CFB) y C3,[18-20] que promueven la activación de esta vía. Además, 3 a 12% de los pacientes tienen mutaciones en más de un gen del complemento.[21] Las mutaciones más frecuentes son las que afectan el gen del complemento o autoanticuerpos del factor H, incluso 70% de los pacientes se identifican con síndrome hemolítico urémico atípico.[22]

Asimismo, a pesar de ser una entidad de origen genético, existen factores ambientales vinculados con su aparición[21] porque estas mutaciones requieren un evento desencadenante para producir la enfermedad.[5] Los eventos infecciosos desencadenan el síndrome en 50 a 80% de los pacientes, especialmente las infecciones de las vías respiratorias superiores, de igual forma, los cuadros de diarrea aguda bacteriana pueden preceder la aparición del síndrome hemolítico urémico atípico.[23] Asimismo, en mujeres, el embarazo, particularmente el periodo posparto, es un factor desencadenante de síndrome hemolítico urémico atípico;[14-46] también puede aparecer el síndrome debido a trastornos o defectos en el metabolismo de la cobalamina, debidas principalmente a infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malignidades, consumo de inhibidores de calcineurina, trasplante y enfermedades reumatológicas.[24] Por tanto, se considera que otros factores parecen ser necesarios para superar el umbral de estrés tolerado por el endotelio que conduce a lesiones severas de microangiopatía trombótica.[5]

A partir de los nuevos descubrimientos, como las mutaciones en el gen DGKE que codifica la diacilglicerol cinasa-ε, se ha considerado una definición más amplia para el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico atípico, porque esta molécula parece no tener un papel claro en la regulación del complemento; más bien, forma parte de la vía de coagulación y su deficiencia se manifiesta como un estado protrombótico que lleva a microangiopatía trombótica.[7]

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico muestran la tríada clásica de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo;[4] el cuadro es de inicio abrupto en la mayoría de los casos; sin embargo, en 20% de los pacientes éste puede tener un curso insidioso,[25] con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada.[26]

En las formas agudas, la anemia hemolítica microangiopática puede manifestarse con palidez, fatiga, soplo sistólico y taquicardia.[12] Asimismo, aunque la trombocitopenia puede ser marcada, el sangrado espontáneo y las petequias son poco frecuentes;[12] el daño renal agudo puede

darse por afectación glomerular y se manifiesta con edema, proteinuria, hematuria y síntomas de hipertensión, como cefalea, convulsiones y otros síntomas urémicos, como astenia, anorexia y emesis.[12]

El 20 a 48% de los pacientes pueden cursar con manifestaciones extrarrenales,[11] que incluyen: manifestaciones cardiacas (3-10%) agudas y crónicas;[9] la hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca y las lesiones vasculares estenosantes son las más frecuentes,[11] las anomalías neurológicas pueden ocurrir por afectación microangiopática o por la uremia y son más frecuentes en niños, se manifiestan en 16% de los casos, cursando con alteración en el estado mental, convulsiones, déficits focales (disartria, afasia y disfagia),[9] agitación psicomotora, infarto cerebral y coma. Asimismo, cuando hay afectación del sistema gastrointestinal puede sobrevenir dolor abdominal y vómito y, en algunos casos, pancreatitis, diabetes mellitus, isquemia intestinal y hepatitis[6,11,27] con elevación de las transaminasas.[27]

Pueden ocurrir otras alteraciones poco frecuentes y con pocos casos reportados, como afectación ocular,[28] que cursa con edema de disco óptico y oftalmoplejía, y afectación de la piel;[29] a partir de este hallazgo en la actualidad se está estudiando la importancia de la biopsia de piel para el diagnóstico de la enfermedad.[29]

Hallazgos de laboratorio

La hemólisis intravascular puede manifestarse con elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH), valores de hemoglobina < 10 g/dL, concentraciones bajas de haptoglobina y esquistocitos y reticulocitos en el frotis de sangre periférica,[2,12,25] además, la prueba de Coombs suele ser negativa, lo que descarta un origen autoinmunitario de la hemólisis.[25]

La trombocitopenia severa con recuento plaquetario por debajo de 50,000 es común que se manifieste en 42% de los niños y en 27% de los adultos, pero 15% de los pacientes pueden tener recuento plaquetario normal.[9]

Asimismo, las concentraciones séricas de C3 son bajas en 35.9% de los pacientes, esto puede ocurrir debido a la existencia de una mutación directa en el gen del C3 o en mutaciones en los genes que codifican los factores B y H del complemento.[9-30]

En cuanto a la función renal, puede manifestarse como un síndrome nefrítico, la hematuria y la proteinuria son los hallazgos más comunes,[30,31] además de una marcada elevación del nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina;[10,12] de igual forma, algunos pacientes pueden padecer síndrome nefrótico.[31,32] Del mismo modo, los pacientes muestran alteraciones hidroelectrolíticas, como hipercalemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia debido al daño renal.[12]

Enfoque diagnóstico

Cuando existe la sospecha clínica de estar ante un caso de microangiopatía trombótica deben considerarse tres diagnósticos diferenciales principales: síndrome hemolítico urémico típico, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico atípico.[12] En los pacientes con manifestaciones clínicas que encajan entre estos posibles diagnósticos es necesario realizar una historia clínica completa que permita identificar factores ambientales desencadenantes y que incluya antecedentes personales y familiares porque un antecedente familiar de microangiopatía trombótica sugiere en gran medida la existencia de síndrome hemolítico urémico atípico;[9] además de un examen físico detallado que revele signos y síntomas que el paciente aún no haya manifestado.

Anteriormente el predominio de la afección renal en el síndrome hemolítico urémico y el daño de la función neurológica en la púrpura trombocitopénica trombótica distinguían estas dos enfermedades. Sin embargo, en la actualidad se ha descrito que 50% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica tienen alteración de la función renal y 50% de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico tienen alteraciones neurológicas, lo que evidencia que las características clínicas, a pesar de ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial, pueden solaparse en estas dos enfermedades.[26,33] De igual manera, las manifestaciones clínicas tampoco permiten diferenciar entre síndrome hemolítico urémico típico y atípico, porque hasta 30% de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico iniciarán con el síndrome tras un cuadro diarreico que típicamente es característico de síndrome hemolítico urémico típico.[22,23,26]

Desafortunadamente en la actualidad no existe una prueba definitiva para establecer el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico atípico, por lo que éste se considera un diagnóstico de exclusión,[1] pero algunos estudios paraclínicos, como el recuento plaquetario y el grado de afectación renal pueden ser de gran ayuda al momento de orientar el diagnóstico hacia alguna de estas enfermedades;[26] por ejemplo, la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida cursa en 73% con trombocitopenia grave < 20,000/mm^3 y moderada afectación renal, mientras que el síndrome hemolítico urémico atípico suele cursar con trombocitopenia moderada (50-100,000/mm^3) y grave afectación renal.[26-34] Lo anterior es útil para orientar el diagnóstico en las primeras horas de ingreso del paciente, pero la determinación de la actividad de ADAMTS13 y la prueba de la toxina Shiga resultan esenciales para establecer el diagnóstico preciso entre púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico típico y síndrome hemolítico urémico atípico.[26] En el **Cuadro 1** se listan las pruebas diagnósticas específicas para cada una; la púrpura trombocitopénica trombótica es causada por una deficiencia congénita o adquirida de la proteína ADAMTS13, encargada de escindir al factor de Von Willebrand (FVW);[35] las formas congénitas de púrpura trombocitopénica trombótica son raras y son causadas por mutaciones homocigotas o dobles heterocigotas del gen ADAMTS13, mientas que las formas adquiridas sobrevienen por la producción de autoanticuerpos (IgG, IgA o IgM) contra esta enzima que ocasionan que su actividad en plasma disminuya; por tanto, una actividad inferior a 5-10% de esta proteína indica púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, mientras que valores superiores a 5-10% de actividad de ADAMTS13 aparecen fundamentalmente en el síndrome hemolítico urémico atípico.[35,36] Phillips y su grupo recomiendan que una actividad de ADAMTS13 > 10% en un paciente con microangiopatía trombótica debería requerir un examen genético para detectar anormalidades en el complemento[37] y un posible síndrome hemolítico urémico atípico y mientras se realizan

Cuadro 1. Pruebas diagnósticas en el síndrome hemolítico urémico

Síndrome hemolítico urémico atípico Pruebas de alteración de la regulación del complemento 1. C3, C4 (plasma/suero), AH50 2. Factor H, factor I, FB (plasma/suero) 3. Anticuerpos anti-factor H 4. Expresión de MCP superficial en leucocitos (leucocitos poli o mononucleares mediante prueba FACS) 5. Análisis de mutación en el factor H, factor I, MCP, C3, FB ± THBD
Síndrome hemolítico urémico típico Muestra fecal si diarrea o frotis rectal: 1. Cultivo de STEC (MacConkey para *E. coli* O157:H7) 2. PCR para genes Stx O157:H7 y otros serotipos 3. ELISA: anticuerpos anti-LPS contra serotipos prevalentes
Púrpura trombocitopénica trombótica Actividad plasmática de ADAMTS13 o dosis (ELISA) ± inhibidor

MCP: proteína cofactor de membranas; FB: factor B del complemento; THBD: trombomodulina; STEC: *E. coli* productora de toxina Shiga; Stx: toxina Shiga.

los estudios genéticos el paciente debe recibir tratamiento contra síndrome hemolítico urémico atípico;[38] de la misma manera, la detección de la denominada toxina Shiga por técnicas de cultivo microbiológico, PCR, pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra estas toxinas o una prueba comercial rápida positiva en pacientes con microangiopatía trombótica es diagnóstica de síndrome hemolítico urémico típico.[35] En la **Figura 1** se muestra el protocolo diagnóstico del síndrome hemolítico urémico.[39]

El diagnóstico definitivo de síndrome hemolítico urémico atípico requiere confirmación por pruebas genéticas; sin embargo, se ha encontrado que 40% de los pacientes no muestran alguna alteración genética conocida.[30] Asimismo, en la actualidad estas pruebas genéticas no forman parte del diagnóstico inicial del síndrome hemolítico urémico atípico por tres razones: en primer lugar estos estudios genéticos aún no están universalmente disponibles; el síndrome hemolítico urémico atípico sigue siendo un diagnóstico clínico debido a la incapacidad de diagnosticar a todos los pacientes, ya sea bioquímicamente o por genética y, por último, la respuesta al tratamiento no parece estar afectada por la alteración genética.[2] Por lo que es necesario una caracterización clínica y paraclínica adecuada del síndrome hemolítico urémico atípico para llegar a un diagnóstico temprano y a un tratamiento oportuno pues hasta ahora muchos consideran el síndrome hemolítico urémico atípico un diagnóstico de exclusión luego de descartar síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica.

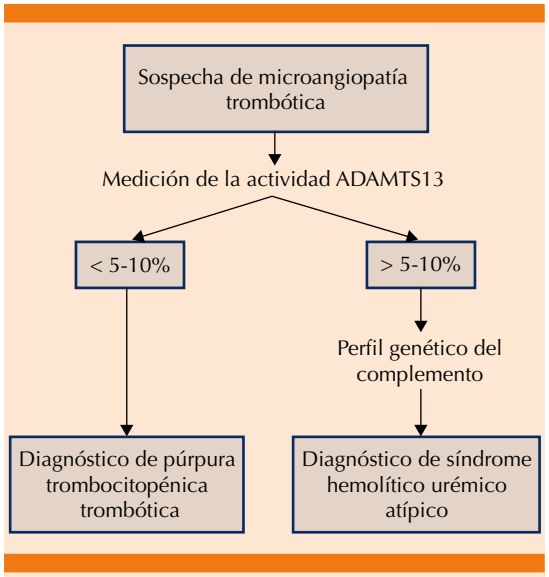


Figura 1. Diagnóstico diferencial: síndrome hemolítico urémico atípico y púrpura trombocitopénica trombótica.

Perfil genético: valor pronóstico

A pesar de que el perfil genético no modifica la respuesta al tratamiento,[2] su importancia radica en la influencia que tienen los genes en la aparición de ciertos desenlaces.[21] Aunque actualmente las pruebas genéticas son costosas y poco útiles para el diagnóstico inicial, la adecuada caracterización del perfil genético es necesaria debido a la importancia que éstos tienen para el apropiado tratamiento y para repercutir en la morbilidad y mortalidad por esta causa. El **Cuadro 2** muestra las principales mutaciones y las características clínicas y paraclínicas relacionadas con éstas.[40]

La mutaciones en el gen del factor H del complemento son las más comúnmente reportadas y representan alrededor de 30% de los casos;[20] asimismo, los autoanticuerpos contra el factor H están presentes en 6 a 10% de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico[3] y esta mutación se relaciona con respuesta incompleta a la terapia plasmática y progresión a enfermedad renal terminal.[20] Por otro lado, luego de un análisis, la mutación del factor H junto con la mutación del factor CFI tienen mayor tasa de incidencia de enfermedad renal terminal y muerte durante el primer episodio.[27]

Los pacientes con mutaciones del factor H tienen riesgo de recurrencia de síndrome hemolítico urémico atípico de 60 a 80% después de un

Cuadro 2. Características clínicas y paraclínicas de las mutaciones causantes de síndrome hemolítico urémico

Subgrupo	Frecuencia (%)	Edad de aparición	C3	Enfermedad renal en etapa terminal (%)	Recurrencia (%)	Recurrencia postransplante (%)
Factor H complemento	20-30	< 2 años	N/↓	50-70	50	75-90
Factor I complemento	4-10	< 2 años	N/↓	50-60	10-30	45-80
Proteína cofactor de membrana	5-15	> 1 año	N/↓	< 20	70-90	< 20
C3	2-10	Cualquiera	↓	60-80	50	40-70
Factor B complemento	1-4	1 mes	↓	50-70	Sí	100
Molécula inhibitoria trombomodulina	3-5	6 meses	N/↓	50-60	30	1pte
Anti-factor H complemento	6	5-13 años	N/↓	30-40	10-60	Sí

trasplante de riñón[41] porque esta intervención no corrige el defecto genético en los pacientes debido a que el factor H es producido principalmente por el hígado, lo que explica el riesgo tan elevado de recurrencia postrasplante; aunque actualmente esta recurrencia ha disminuido debido a la administración profiláctica del eculizumab;[42] se han reportado pacientes que después del trasplante renal y a la administración de aculizumab requieren trasplante hepático para anular la activación del complemento.[20]

Otras alteraciones que pueden sobrevenir es la mutación del CD46 o proteína cofactor de membrana (MCP), una glicoproteína de la superficie celular que protege a las células de la lisis mediada por el complemento,[43] si bien en los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico concomitante con deficiencia de CD46 se han reportado recaídas, no respuesta al tratamiento con plasmaféresis y un bajo riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal.[43]

Las mutaciones en el complemento 3 (C3) causan activación incontrolable del C3 convertasa, las concentraciones de C3 durante el cuadro disminuyen y la mutación se asocia con mal pronóstico porque entre 60 y 80% progresan a enfermedad renal terminal y la tasa de recurrencia del síndrome luego del trasplante renal es muy alta.[44]

Las mutaciones del factor B (CFB) son extremadamente raras, sólo se han reportado algunos casos y el reporte de éstos es esporádico;[45] muchos de estos pacientes mueren de manera temprana, por tal motivo, la frecuencia y recurrencia aún no están bien establecidas.

Aunque muchos estudios claramente relacionan las mutaciones de los genes del complemento con la patogénesis del síndrome hemolítico urémico atípico, es probable que existan otras alteraciones genéticas adicionales a esta enfermedad, y actualmente se plantean tres evidencias que lo soportan. En primer lugar, en un gran porcentaje de casos, no se encuentran mutaciones en los genes del complemento comúnmente implicados.[8] Segundo, existe una tasa extremadamente alta de penetrancia incompleta en el síndrome hemolítico urémico atípico familiar, lo que es consistente con la existencia de factores genéticos adicionales.[8] Tercero, los estudios actuales se han enfocado en menos de una docena de genes,[8] aunque el sistema de complemento es un sistema grande e integrado con muchas otras vías y componentes.

De acuerdo con lo anterior, con los nuevos descubrimientos, como las mutaciones del gen DGKE que codifica la diacilglicerol cinasa-ε,[7-46] el concepto que tenemos de la enfermedad puede ir cambiando porque esta molécula no tiene relación alguna con la regulación del com-

plemento, por el contrario, forma parte de la vía de la coagulación y su deficiencia se manifiesta como una microangiopatía trombótica.

CONCLUSIONES

El síndrome hemolítico urémico atípico es una afección poco frecuente, pero sin un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno se asocia con complicaciones importantes. Es importante identificar qué pacientes con microangiopatía trombótica tienen riesgo de este padecimiento y son aptos para la realización de un perfil genético porque éste es la única herramienta diagnóstica que permite diferenciar por completo el síndrome hemolítico urémico atípico de otras causas de microangiopatía trombótica.

REFERENCIAS

1. Gavriilaki E, Yuan X, Ye Z, Ambinder A, Shanbhag S, Streiff M, et al. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2015;125(23):3637-46. DOI:10.1182/blood-2015-02-629683
2. Nester C, Barbour T, de Cordoba S, Dragon-Durey M, Fremeaux-Bacchi V, Goodship T, et al. Atypical aHUS: state of the art. Mol Immunol 2015;67(1):31-42. DOI:10.1016/j.molimm.2015.03.246
3. Nozal P, Bernabéu-Herrero ME, Uzonyi B, Szilágyi Á, Hyvärinen S, Prohászka Z, et al. Heterogeneity but individual constancy of epitopes, isotypes and avidity of factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome. Mol Immunol 2016;70:47-55.DOI: 10.1016/j.molimm.2015.12.005
4. Durkan A, Kim S, Craig J, Elliott E. The long-term outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome: a national surveillance study. Arch Dis Child 2016;101(4):387-91. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309471.
5. Frimat M, Tabarin F, Dimitrov JD, Poitou C, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2013;122(2):282-292. DOI: 10.1182/blood-2013-03-489245
6. Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, Seguin A, Presne C, Perez P, et al. Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uremic syndrome. PLoS One 2017;12(5):e0177894. DOI: 10.1371/journal.pone.0177894
7. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet 2013;45(5):531-36. DOI: 10.1038/ng.2590
8. Bu F, Maga T, Meyer N, Wang K, Thomas C, Nester C, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2014;25(1):55-64. DOI: 10.1681/ASN.2013050453
9. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey M, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(4):554-62. DOI: 10.2215/CJN.04760512
10. Afshar V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016(1):217-25. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.217
11. Pelicano M, Rodríguez S, Campistol J. Síndrome hemolítico urémico atípico. Med Clin 2014;145(10):438-45. DOI:10.1016/j.medcli.2014.08.006
12. Greenbaum L. Atypical hemolytic uremic syndrome. Advances in pediatrics. 2014;6(1):335-56. DOI: 10.1016 / j.yapd.2014.04.001
13. Mahmood U, Isbel N, Mollee P, Mallett A, Govindarajulu S, Francis R, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance triggering atypical haemolytic uraemic syndrome. APSN 2017;22(1):15-17. DOI: 10.1111/nep.12934
14. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. JASN 2010;21(1):859-67. DOI:10.1681/ASN.2009070706
15. Gately R, San A, Kurtkoti J, Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. APSN 2017;22(1):32-5. DOI: 10.1111/nep.12938
16. Song D, Yu X, Wang F, Xu B, He Y, Chen Q, et al. Overactivation of complement alternative pathway in postpartum atypical hemolytic uremic syndrome patients with renal involvement. Am J Reprod Immunol 2015;74(4):345-56. DOI:10.1111/aji.12404
17. Blasco M, Rodríguez S, Campistol J. Atypical hemolytic uraemic síndrome. Med Clin (Barc) 2015;145(10):438-45. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.08.006
18. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009;361(4):345-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0810739
19. De Andrade LGM, Contti MM, Nga HS, Bravin AM, et al. Long-term outcomes of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. PLoS One 2017;12(11):e0188155. DOI: 10.1371/journal.pone.0188155
20. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL, Amore A, Brunati A, Romagnoli R, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? Pediatr Nephrol 2016 ;31(5):759-768. DOI: 10.1007/s00467-015-3278-0
21. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodriguez de Cordoba S, et al. Combined com-

plement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. J Am Soc Nephrol 2013;24(3):475-86. DOI: 10.1681/ASN.2012090884

22. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol 2012;8(11):643-57. DOI: 10.1038/nrneph.2012.214

23. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(10):1844-59. DOI:10.2215/CJN.02210310

24. Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. A time for reappraisal of "atypical" hemolytic uremic syndrome: should all patients be treated the same? Eur J Pediatr 2012;171(10):1519-25. DOI: 10.1007/s00431-012-1763-z

25. Nayer A, Asif A. Atypical hemolytic-uremic syndrome: A clinical review. Am J Ther 2016;23(1):151-158. DOI:10.1097/MJT.0b013e31829b59dc

26. Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2015(35):421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005

27. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2014;29(10):1967-78. DOI: 10.1007/s00467-014-2817-4

28. Zheng X, Gorovoy IR, Mao J, Jin J, Chen X, Cui QN. Recurrent ocular involvement in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2014;51:e62-5. DOI: 10.3928/01913913-20140923-03.

29. Magro CM, Momtahen S, Mulvey JJ, Yassin AH, Kaplan RB, Laurence JC. Role of the skin biopsy in the diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. Am J Dermatopathol 2015;37(5):349-56. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000234

30. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, et al; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. 2016;28:549-55. DOI: 10.1111/ped.13044

31. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R, et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. Am J Kidney Dis 2014;63(1):40-8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.011

32. Volokhina EB, Westra D, van der Velden TJ, van de Kar NC, Mollnes TE, van den Heuvel LP. Complement activation patterns in atypical haemolytic uraemic syndrome during acute phase and in remission. Clin Exp Immunol 2015;181(2):306-13. DOI: 10.1111/cei.12426.

33. Mannucci P. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: Much progress and many remaining issues. Haematologica 2007;92(7):878-80. DOI:10.3324/haematol.11196

34. Alvarez-Larrán A, del Río-Garma J, Pujol M, de la Rubia J, Hernández-Jodra M, Borrell M, et al. Newly diagnosed versus relapsed idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a comparison of presenting clinical characteristics and response to treatment. Ann Hematol 2009;88(10): 973-8. DOI: 10.1007/s00277-009-0707-9

35. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. Med Clin (Barc) 2015; 144(7): 331.e1-331.e13. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.09.013

36. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2014;123(16):2478-84. DOI: 10.1182/blood-2013-11-516237

37. Phillips EH, Westwood JP, Brocklebank V, Wong EK, Tellez JO, Marchbank KJ, et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost 2016;14(1):175-185. DOI: 10.1111/jth.13189

38. Williams LA, Marques MB; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology Consultation on the Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies (TMAs). Am J Clin Pathol 2016;145(2):158-165. DOI: 10.1093/ajcp/aqv086

39. Bello DC. Síndrome hemolítico urémico. CCAP 2016;14(4):57-68.

40. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. Turk Pediatri Ars 2015;50(2):73-82. DOI: 10.5152 / tpa.2015.2297

41. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. Am J Transplant 2013;13(3):663-675. DOI: 10.1111/ajt.12077

42. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368(23):2169-2181. DOI: 10.1056/NEJMoa1208981

43. Bhatia D, Khandelwal P, Sinha A, Hari P, Cheong HI, Bagga A. Incomplete penetrance of CD46 mutation causing familial atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2015;30(12):2215-2220. DOI: 10.1007/s00467-015-3189-0

44. Roumenina LT, Frimat M, Miller EC, Provot F, Dragon-Durey MA, Bordereau P, et al. A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. Blood 2012;119(18):4182-91. DOI: 10.1182/blood-2011-10-383281

45. Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, et al. A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome. J Clin Immunol 2014;34(6):691-695. DOI: 10.1007/s10875-014-0058-8

46. Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, et al. The phenotypic spectrum of nephropathies associated with mutations in diacylglycerol kinase ε. J Am Soc Nephrol 2017;28(10):3066-3075. DOI: 10.1681/ASN.2017010031

EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA
Stadium
Dexketoprofeno trometamol
ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR
En DOLOR AGUDO leve, moderado e intenso en: 1
Lesiones traumatológicas • Dorsalgia y Lumbalgia • Cefalea y Migraña
Intervenciones quirúrgicas • Dismenorrea
Estudios comparativos muestran superioridad de Stadium Vs. KETOROLACO
Rapidez de acción | 15 min | 45 min (2)
Duración de acción | 8 a 12 h | 6 a 8 h (2)
Efectos adversos | mínima gastrolesividad | elevada toxicidad (1)
Stadium
Dexketoprofeno trometamol
Solución Inyectable
Caja con 3 ampolletas
50 mg / 2 ml
sanfer
IM: Inyección profunda y lenta en el músculo.
IV: Diluirse en un volumen de 30 a 100 ml de solución salina, glucosada o Ringer lactato y administrarse lentamente durante 10 a 30 m.
Bolo: Intravenoso lento, en un tiempo no menor a 15 segundos.
Stadium
Dexketoprofeno trometamol
Tabletas
25 mg
Caja con 10 tabletas
sanfer
Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.
Solución Inyectable: Reg. No.: 551M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: 506M2002 SSA IV
RÁPIDO inicio de acción
10 minutos (3) por vía IV
15 minutos (4) por vía IM
15 minutos (2) por vía oral
Núm. de Entrada: 153300202C1711
EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):403-411.

Síndrome de la vena cava superior: diagnóstico y tratamiento

Superior vena cava syndrome: Diagnosis and treatment.

Baltazar Pech-Alonso,[1,2] Pedro Arredondo-Ruiz,[3] Luis Mario González-Galván,[3] Cruzilet Fermín-Hernández[4]

[1] Jefe del servicio de Neumología del Hospital General Naval de Alta Especialidad, SEMAR, México.
[2] Departamento de Posgrado de la Escuela Médico Naval. UNINAV, México.
[3] Médico residente de Medicina Interna, Hospital General Naval de Alta Especialidad. Escuela de Posgrado de la Escuela Médico Naval, UNINAV, México.
[4] Departamento de Salud Pública, Secretaría de Marina, DIGASAN, México.

Resumen

El síndrome de la vena cava superior es un conjunto de signos y síntomas desencadenados por la obstrucción de la vena cava superior. Los tumores intratorácicos malignos son la principal causa. Sin embargo, en las últimas décadas se han descrito causas benignas, como la trombosis asociada con la colocación de accesos venosos.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de la vena cava superior; obstrucción de la vena cava superior; tumores malignos; trombosis.

Abstract

Superior vena cava syndrome is a set of signs and symptoms due to superior vena cava obstruction. Intratoracic malignant tumors are the main cause. However, in last decades benign causes such as thrombosis related to venous access colocation have been described.

KEYWORDS: Superior vena cava syndrome; Superior vena cava obstruction; Malignant tumors; Thrombosis.

Recibido: 28 de julio 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia
Pedro Arredondo Ruiz
dr.arredondoruiz@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Pech-Alonso B, Arredondo-Ruiz P, González-Galván LM, Fermín-Hernández C. Síndrome de la vena cava superior: diagnóstico y tratamiento. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):403-411. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1547

ANTECEDENTES

El síndrome de la vena cava superior es una entidad poco frecuente que se caracteriza clínicamente por edema en pelerina, distensión de las venas del cuello y facies abotagadas debido a la disminución del retorno venoso proveniente de la cabeza, el cuello y los miembros superiores hacia la aurícula derecha del corazón, a consecuencia de la obstrucción total o parcial de la vena cava superior.[1]

Anatomía y circulación colateral

El sistema de drenaje venoso central es un conjunto simple de venas que se desarrolla embriológicamente en las primeras ocho semanas de gestación. Su principal función es mantener en equilibrio el volumen sanguíneo procedente de la circulación sistémica hacia las cavidades derechas del corazón (**Figura 1**).[2]

La aurícula derecha recibe la sangre proveniente de la mitad inferior de la economía a través de la vena cava inferior y de la vena cava superior recibe la sangre de las estructuras anatómicas superiores al diafragma. La vena cava superior se forma por la unión de las venas braquiocefálicas (derecha e izquierda), en el borde inferior del primer cartílago costal derecho. Su longitud aproximada es de 7 cm hasta desembocar en la aurícula derecha, en el borde superior del tercer cartílago costal derecho. La vena cava superior se encuentra a la derecha de la porción superior del mediastino; en su cara lateral se relaciona con el nervio frénico y en la cara medial con el tronco braquiocefálico arterial y la aorta ascendente (**Figuras 2 y 3**).[2]

El sistema venoso torácico se forma a partir de una red de venas principales y sus colaterales. Una de las principales es la vena ácigos, que desemboca en la pared posterolateral derecha de la vena cava superior, inmediatamente después de rodear al bronquio principal derecho y justo antes de la fusión de la vena cava superior a la aurícula derecha. La función de la vena ácigos es drenar la sangre proveniente de las venas intercostales derechas y la hemiácigos hacia la vena cava superior (**Figuras 1 y 3**).[2,3]

La gravedad del síndrome de la vena cava superior depende de la evolución, grado y nivel de la

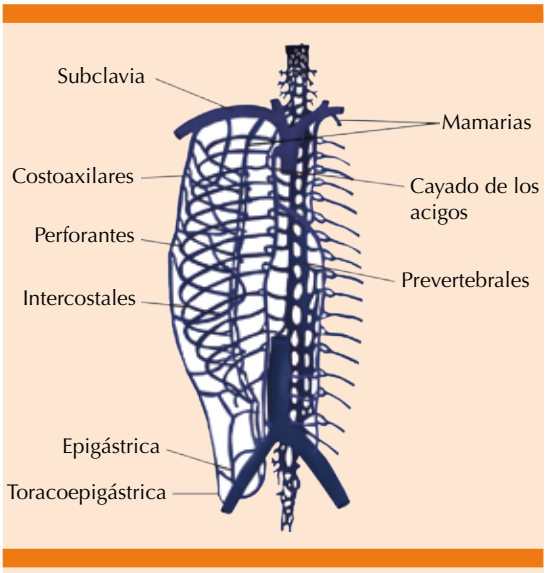


Figura 1. Sistema venoso toracoabdominal y sus venas colaterales.

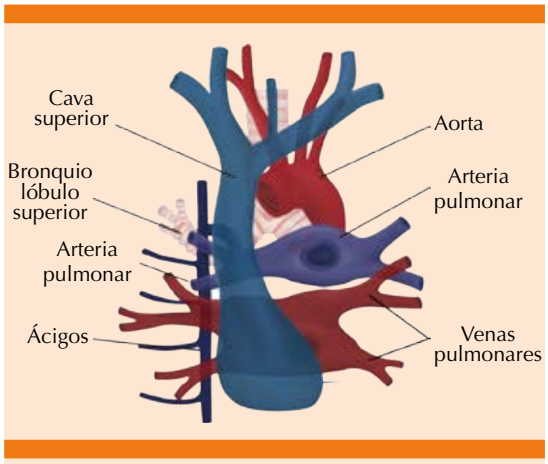


Figura 2. Vena cava superior y sus principales relaciones anatómicas.

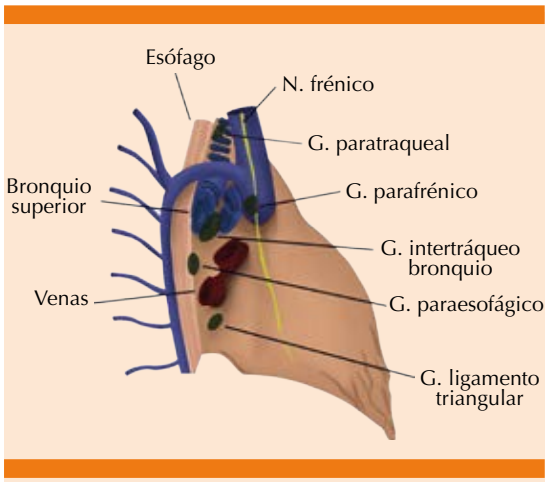


Figura 3. Vista lateral de las principales relaciones anatómicas de la vena cava superior.

obstrucción, así como de la cantidad de venas colaterales implicadas. Estas últimas permiten aumentar su capacidad por redistribución del flujo logrando disminuir la intensidad de los síntomas. El deterioro neurológico por edema cerebral y de la vía aérea sobrevienen cuando este mecanismo compensador resulta insuficiente (**Figura 4**).[4]

Epidemiología

El síndrome de la vena cava superior es una urgencia oncológica que requiere diagnóstico y tratamiento oportunos para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida a corto plazo.[5] Sus principales causas son oncológicas, afecta aproximadamente a 4% de los pacientes con cáncer pulmonar y de éstos ocurre con más frecuencia en el subtipo histológico de células pequeñas en hasta 10% de los casos.[6,7] En México, en un estudio descriptivo realizado por Ibarra y colaboradores[8] en 458 pacientes con tumores de mediastino, 84 (18.3%) pacientes tuvieron síndrome de la vena cava superior y en 80 de éstos la causa del síndrome fue un tumor maligno. Un estudio por publicar realizado por el autor reportó que los tumores intratorácicos malignos siguen siendo la principal causa del síndrome de la vena cava superior y que su presencia se traduce en mayor gravedad y mortalidad a corto plazo.

Causa y fisiopatología

La primera descripción del síndrome de la vena cava superior la realizó William Hunter en 1757. Sin embargo, en 1837 William Stokes describió de forma detallada las manifestaciones clínicas en un paciente con cáncer pulmonar que padeció "parestesias en el lado derecho del tórax y en el hombro", además de síntomas como: tos, disnea, edema facial, disfonía, disfagia, distensión de la vena yugular externa, etc.[9]

Para fines prácticos, las causas que condicionan obstrucción de la vena cava superior y por consiguiente el síndrome de la vena cava superior, se clasifican en benignas y malignas (**Cuadro 1**). Las causas se han modificado con el paso del tiempo y las causas benignas tienden al incremento. Hace algunas décadas, las infecciones por sífilis, tuberculosis e histoplasmosis eran la mayor causa de los casos del síndrome de la vena cava superior. A inicios de la administración de los antimicrobianos estas enfermedades dejaron de formar parte de las principales causas benignas.[10] La trombosis concomitante con lesión vascular iatrógena durante la colocación de accesos vasculares se asocia, incluso, en 71% de las obstrucciones benignas de la vena cava superior (**Figura 5**); en segundo lugar, se encuentra la fibrosis de mediastino secundaria a infecciones y radioterapia.[11]

Hoy día, los tumores malignos, como el cáncer pulmonar y el linfoma, son la principal causa del síndrome de la vena cava superior hasta en 90% de los casos. El primero es responsable de más de 75% de las obstrucciones.[6,11] Esta condición agregada al diagnóstico oncológico disminuye considerablemente la expectativa de vida de

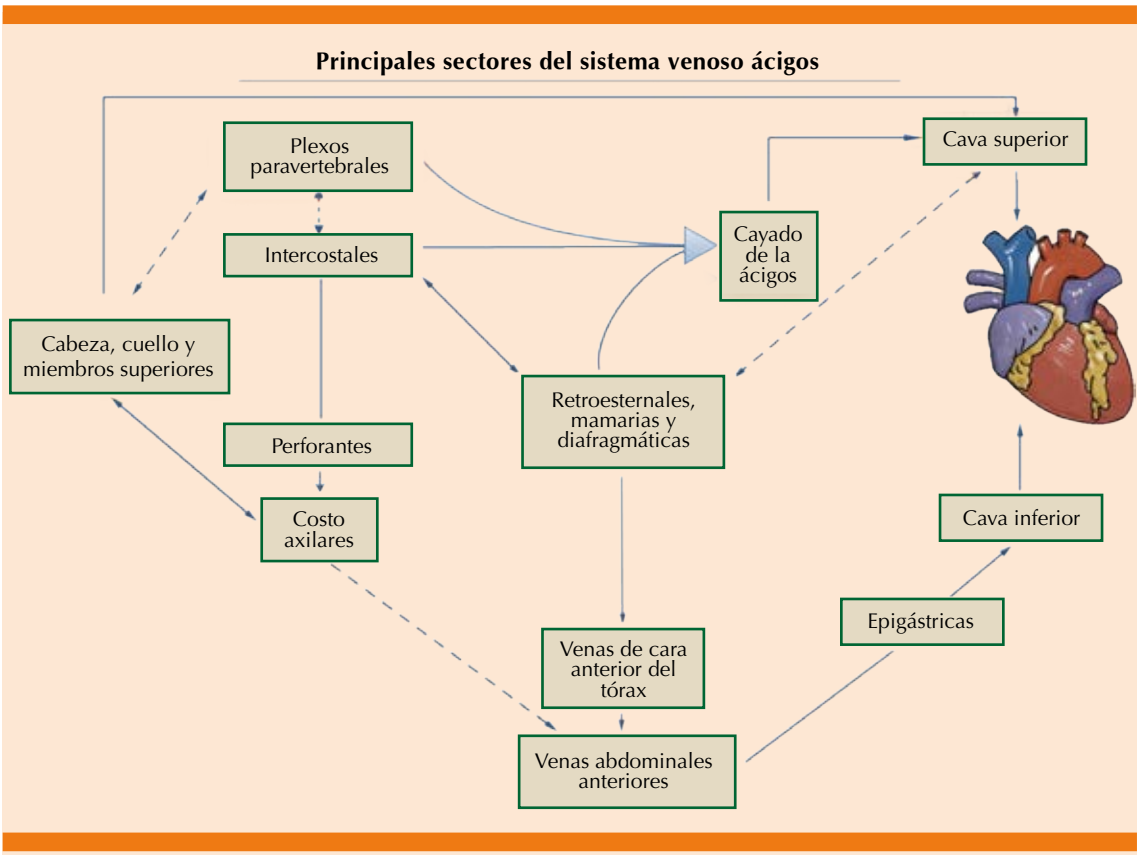


Figura 4. Principales vías de derivación del sistema venoso toracoabdominal. Las líneas continuas representan vías que se abren cuando existe obstrucción de la vena cava superior.
Modificada de la referencia 9.

Cuadro 1. Principales causas malignas del síndrome de la vena cava superior

Tipo de tumor	Proporción, % (intervalo)
Cáncer pulmonar de células no pequeñas	50 (43-59)
Cáncer pulmonar de células pequeñas	22 (7-39)
Linfoma	12 (1-25)
Cáncer metastásico	9 (1-15)
Cáncer de células germinales	3 (0-6)
Timoma	2 (0-4)
Mesotelioma	1 (0-1)
Otros tipos de cáncer	1 (0-2)

Modificado de la referencia 1.

los pacientes y hace necesaria la intervención inmediata por personal capacitado en cuidados paliativos, como se comentará posteriormente en el apartado de tratamiento.[7]

El incremento en la presión de la vena cava superior por la obstrucción es la principal explicación fisiopatológica del síndrome. Esto genera disminución del retorno venoso proveniente de la mitad superior del cuerpo hacia la aurícula derecha. La estasis generada por este mecanismo promueve dilatación venosa y extravasación de líquido al tercer espacio, lo que condiciona los signos y síntomas característicos del síndrome

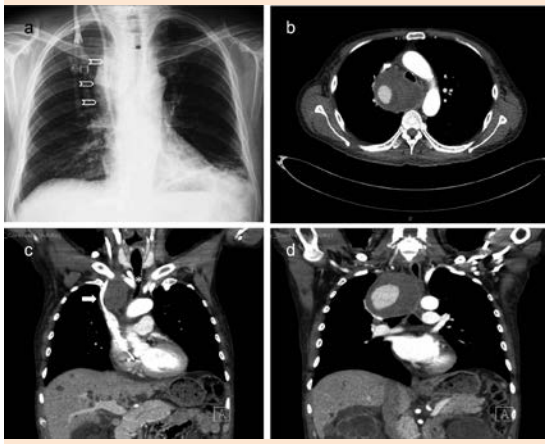


Figura 5. Paciente de 49 años con síndrome de la vena cava superior benigno por aneurisma de vena subclavia derecha secundario a colocación de catéter (Mahurkar®) de hemodiálisis. **A.** Radiografía de tórax con ensanchamiento de mediastino (chevrones) y borramiento de la línea paratraqueal derecha (asterisco). **B** y **D.** Aneurisma contenido que comprime la vía aérea y las estructuras vasculares adyacentes. **C.** Compresión casi total de la vena cava superior (flecha).

de la vena cava superior, como el edema en las extremidades superiores, la cara, el cuello y la cabeza.

Cuadro clínico y diagnóstico

La valoración clínica minuciosa permite establecer el diagnóstico con bastante precisión. Los exámenes de laboratorio y gabinete están orientados a detectar la causa y clasificar el grado de obstrucción (**Cuadro 2**). Sospechar la existencia de un tumor torácico maligno debe ser el punto de partida para iniciar el estudio del paciente cuando el síndrome de la vena cava superior es la primera manifestación clínica.[12] De particular importancia es la investigación del hábito tabáquico y exposición laboral a carcinógenos inhalados.[9] La tríada clínica clásica incluye distensión de venas yugulares externas, edema en pelerina y facies abotagada, que son datos clínicos inequívocos de la existencia del síndrome de la vena cava superior en cerca del 100% de los casos.

Cuadro 2. Principales signos y síntomas en pacientes con síndrome de la vena cava superior

Signos y síntomas	Incidencia estimada, % (intervalo)	Escenario crítico
Hemodinámico		
Edema facial	82 (60-100)	Afectación hemodinámica
Edema de brazos	46 (14-75)	
Distensión de las venas del cuello	63 (27-86)	
Distensión de las venas del tórax	53 (38-67)	
Plétora facial	20 (13-23)	
Síntomas visuales	2 (SD)	
Hipotensión	SD	
Respiratorio		
Disnea	54 (23-74)	Edema laríngeo (estridor importante)
Tos	54 (38-70)	
Disfonía	17 (SD)	
Estridor	4 (SD)	
Neurológicos		
Síncope	10 (8-13)	Edema cerebral
Cefalea	9 (6-11)	
Mareo	6 (2-10)	
Confusión, obnubilación y apoplejía	6 (SD)	
Otros		
Disfagia	SD	
Cianosis	SD	

SD: sin datos disponibles.
Modificado de la referencia 1.

Los exámenes paraclínicos de rutina orientan acerca de alteraciones en las líneas celulares hematológicas. Los marcadores tumorales y genéticos[13] se solicitan como apoyo diagnóstico

cuando se sospechan causas específicas. Estos exámenes son la base para realizar otros procedimientos necesarios como parte del protocolo.

La radiografía de tórax (**Figura 6**) es el estudio de imagen inicial y es primordial para decidir el siguiente paso.[14] La inyección de medio de contraste para observar la vena cava (cavografía) es el patrón de referencia para confirmar el grado y nivel de la obstrucción.[4] A partir de los estudios de tomografía con medio de contraste, la cavografía prácticamente no se realiza en la actualidad; sin embargo, es indiscutible su utilidad práctica para valorar la colocación de endoprótesis.[15]

La tomografía de tórax convencional con contraste o multicorte[3,16] es hoy día el estudio de elección y el más utilizado, porque además de confirmar el diagnóstico, permite valorar el nivel y la gravedad de la obstrucción. El patrón de venas colaterales por tomografía axial computada contrastada de tórax (**Figura 7**) es un referente importante para el diagnóstico de síndrome de la vena cava superior con sensibilidad y especificidad de 96 y 92%, respectivamente.[17,18] Otras ventajas de la tomografía son determinar el sitio más seguro y adecuado para la toma de biopsia, realizar el plan quirúrgico y el marcaje del área para radioterapia.

La resonancia magnética debe considerarse en pacientes alérgicos al medio de contraste, enfermedad renal y en quienes tengan restricción a la exposición a radiación ionizante.[19] La principal utilidad de la resonancia magnética en el

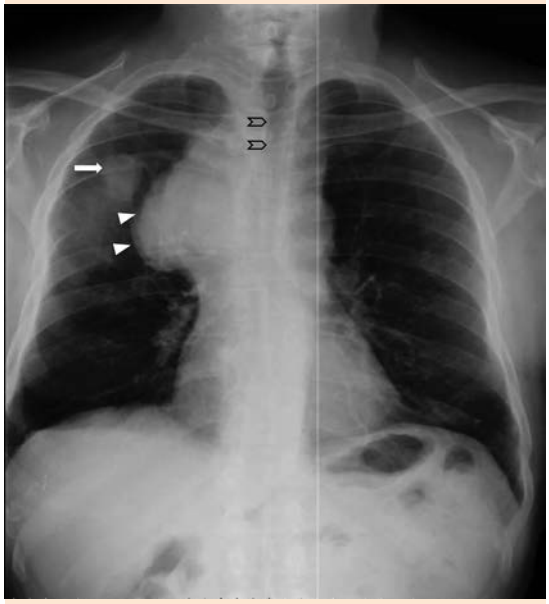


Figura 6. Radiografía simple de tórax de un paciente masculino de 81 años de edad con diagnóstico de cáncer pulmonar de células pequeñas en la que se observa ensanchamiento del mediastino (cabezas de flecha), compresión de la vía aérea (chevrones) y nódulo pulmonar metastásico derecho (flecha).

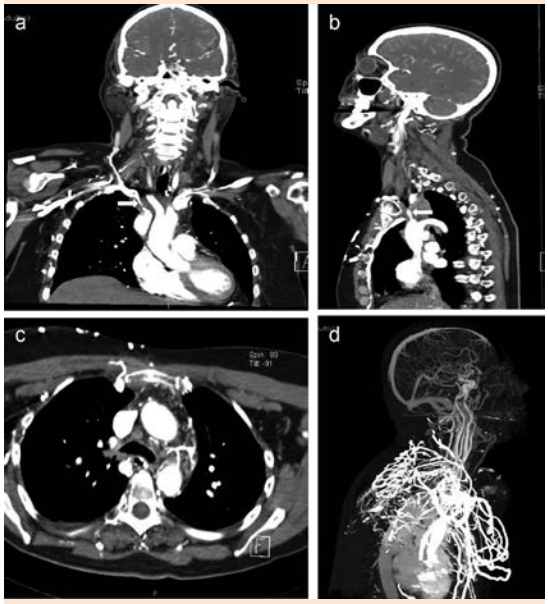


Figura 7. Tomografía de tórax contrastada de una paciente de 62 años de edad con timoma epitelioide. **A** y **B.** Compresión casi total de la vena cava superior por arriba de la vena ácigos (flecha). **C.** Venas colaterales dilatadas en tórax. **D.** Reconstrucción tridimensional con múltiples venas torácicas colaterales.

mediastino es que permite discriminar de mejor manera las estructuras anatómicas afectadas por el tumor.

La confirmación de la estirpe histológica es muy necesaria para el tratamiento definitivo del síndrome de la vena cava superior de causa neoplásica. Se han descrito varias técnicas quirúrgicas para obtener una biopsia y así agilizar el diagnóstico.[20-22] La mediastinoscopia con toma de biopsia es el estudio de elección porque permite el abordaje de estructuras paratraqueales; sin embargo, la punción transbronquial guiada por ultrasonido es un procedimiento seguro y efectivo para establecer el diagnóstico de síndrome de la vena cava superior. Además, la punción de ganglios en mediastino permite estadificar al cáncer pulmonar sin necesidad de realizar otros procedimientos invasivos.[23] Desafortunadamente, muy pocos centros en nuestro país cuentan con el equipo y personal necesarios para realizar este procedimiento.

Clasificación

Según su causa el síndrome de la vena cava superior puede ser benigno o maligno, aunque hasta ahora no contamos con alguna clasificación validada para quienes padecen el síndrome de la vena cava superior. Se han establecido cuatro grados de obstrucción por cavografía,[4] según el patrón de imagen de la vena cava superior y sus colaterales. Pero hace algunos años Yu y su grupo[24] propusieron la primera clasificación de síndrome de la vena cava superior que consta de seis grados y que se basa en la gravedad de los síntomas de manifestación (**Cuadro 3**).

Tratamiento

El manejo médico debe iniciarse sin demora ante la más mínima sospecha de síndrome de la vena cava superior. Éste consiste en mantener la posición de la cabecera a 45º, administrar oxígeno (O_2) de acuerdo con las necesidades del paciente y disminuir la precarga cardiaca con la administración de diuréticos de asa, como la furosemida. La administración de esteroide intravenoso es útil cuando se sospecha edema cerebral, de la vía aérea o ambos.

No existe tratamiento definitivo contra el síndrome de la vena cava superior cuando es de origen maligno. En estos casos el manejo paliativo de los síntomas es la mejor opción. En presencia de tumores quimio y radiosensibles, al igual que en las causas benignas, los resultados terapéuticos son alentadores. La quimioterapia y radioterapia de urgencia han demostrado alivio rápido de los síntomas. La administración intravenosa de esteroides se limita a tumores que responden a este tratamiento (timoma y linfoma).[25]

La cirugía permite realizar procedimientos como el *bypass* y resección quirúrgica tumoral con reconstrucción y colocación de prótesis en la vena cava superior. Éstos son relativamente seguros y de baja mortalidad en manos expertas, además de requerir manejo multidisciplinario para obtener mejores resultados.[26]

La colocación de endoprótesis para el alivio de los síntomas en pacientes con síndrome de la vena cava superior resulta ser una estrategia terapéutica efectiva en casos bien seleccionados.[27] En un inicio, la colocación de este tipo de dispositivos intravasculares fue controvertida, en la actualidad han demostrado utilidad en el alivio sintomático hasta en 78 a 100% después de su colocación. Sin embargo, con el uso de estos dispositivos como monoterapia se ha observado recurrencia de la estenosis hasta 41% de las veces posterior al seguimiento de 35 meses. Pero si se combinan con quimioterapia el porcentaje de mejoría clínica se incrementa (87-100%) al tiempo que disminuye el riesgo de estenosis (0-18%).[28]

Cuadro 3. Sistema de estatificación de gravedad de Yale del síndrome de la vena cava superior

Grado	Categoría	Incidencia estimada (%)	Definición
0	Asintomática	10	Hallazgos radiográficos de obstrucción de la vena cava superior en ausencia de síntomas
1	Leve	25	Edema de cabeza y cuello (distensión vascular), cianosis y plétora
2	Moderada	50	Edema de cabeza y cuello con deterioro funcional (disfagia leve, tos, deterioro leve o moderado de la conciencia, movimientos de párpados y mandíbula, alteraciones visuales causadas por edema ocular)
3	Grave	10	Edema cerebral leve o moderado (cefalea, mareo) o edema laríngeo leve-moderado o disminución de la reserva cardiaca (síncope con la flexión del tronco)
4	Afectación vital	5	Edema cerebral significativo (confusión, obnubilación) o edema laríngeo significativo (estridor) o afectación hemodinámica significativa (síncope sin factores precipitantes, hipotensión e insuficiencia renal)
5	Fatal	< 1	Muerte

Tomado de la referencia 24.

CONCLUSIÓN

El síndrome de la vena cava superior es una enfermedad poco frecuente que representa un reto diagnóstico para el médico. Las principales causas son tumores malignos intratorácicos. El diagnóstico definitivo ayuda a establecer el tratamiento; sin embargo, se requiere un equipo multidisciplinario para garantizar la mejoría clínica y la calidad de vida de los pacientes que lo padecen.

REFERENCIAS

1. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Initial practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007;356:1862-9.
2. Frederick B, Fawaz A, Jean D. Anatomy of the superior vena cava and brachiocephalic veins. Thorac Surg Clin 2011;21:197-203.
3. Sheth S, Ebert MD, Fishman EK. Superior vena cava obstruction evaluation with MDCT. AJR 2010;194:336-346.
4. William S, Donald BD. The role of venography and surgery in the management of patients with superior vena cava obstruction. Ann Thorac Surg 1986;41:158-163.
5. Umar AK, Carl BS, Michael TM. Oncologic mechanical emergencies. Emerg Med Clin N Am 2014;32:495-508.
6. Jonathan FW, Andrea B. Superior vena cava syndrome. Emerg Med Clin N Am 2009;27:243-255.
7. Emi M, Akhilesh KS, Bradley BP, David CM. Palliative procedures in lung cancer. Semin Intervent Radiol 2013;30:199.205.
8. Ibarra PC, Kelly GJ, Fernández CM. Guía diagnóstico-terapéutica: tumores y masas del mediastino. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2001;14(3):172-177.
9. Cicero R, Núñez C. Síndrome de vena cava superior en Los grandes síndromes vasculares. IMSS. México.1984.
10. Philipp ML, Sebastian RO, Hanno H, Christian S, Uz S, Antonio B, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. Respir Care 2011;56(5):653-666.
11. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. Medicine 2006;85(1):37-42.
12. Alon Y, Ada R, Nira R, Yair L. Superior vena cava syndrome. Am Rev Respir Dis 1990;141:1114-1118.
13. Matthew DT, David RJ. Genetic markers of mediastinal tumors. Thorac Surg Clin 2009;19:17-27.
14. Venkata SK, Carlos SR, Sonia LB, Roy FR, Christine OM. Imaging of oncologic emergencies: What every radiologist should know. Radio Graphics 2013;33:1533-1553.
15. Adnan ZR, Manju K, Haraldur B, Thomas CB, et al. Benign superior vena cava syndrome: Stenting is now the first line of treatment. J Vasc Surg 2008;47:372-80.
16. Burney K, Young H, Barnard SA, McCoubrie P, Darby M. CT appearances of congential and acquired abnormalities of the superior vena cava. Clin Radiol 2007;62:837-842.
17. Hyung-Jin K, Hyun SK, Sung HC. CT Diagnosis of superior vena cava syndrome: Importance of collateral vessels. AJR 1993;161 :539-542.
18. Salah Q, Mostafa EH, Frederic B, Olivia J, Olivier B, Sophie C, et al. Helical CT phiebography of the superior vena

cava: Diagnosis and evaluation of venous obstruction. JR 1999;172:1327-1333.

19. Navid R, Charles SW. MR Imaging of thoracic veins. Magn Reson Imaging Clin N Am 2008;16:249-262.
20. Theodosios D, Nikolaos T, Christos C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. Chest 2005;128:1551-1556.
21. Andrea F, Gianfranco L, Gennaro N. Basilic transvenous biopsy for investigation of superior vena caval syndrome. Chest 1994;106:1925-26.
22. Jen-Chung K, Pan-Chyr Y, Ang Y, Dun-Bing C, Chong-Jen Y, Huey-Dong W, et al. Superior vena cava syndrome rapid histologic diagnosis by ultrasound-guided transthoracic needle aspiration biopsy. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:783-787.
23. Matthew KW, Terence CT, David CL, Mary SI, James CH. EBUS-TBNA in patients presented with superior vena cava syndrome. Lung Cancer 2012;77:277-280.
24. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome-A proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol 2008;3(8):811-814.
25. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. The Cochrane Library 2012;4:1-41.
26. Okereke IC, Kesler KA. Superior vena cava and innominate vein reconstruction in thoracic malignancies: Single-vein reconstruction. Semin Thorac Surg 2011;23(4):323-325.
27. Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, Vinh-Hung V. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. Thorax 2009;64:174-178.
28. Karin H, Nick B, Lorenz T, Tim B, Frank G. Superior vena cava syndrome caused by a malignant tumor: a retrospective single-center analysis of 124 cases. J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:2129-2134.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

Control
terapéutico de
Vértigo de origen vestibular
Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

Inhibición sobre la Zona quimiorreceptora (ZQR) y sobre el centro del vómito [1,2]

Seguro y confiable
Vontrol® no causa sedación [3]

sanfer®

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):412-417.

Colitis neutropénica

Neutropenic colitis.

María José Ortega-Chavarría,[1] Diana Camila Jiménez-Arrieta,[2] Areli Denisse Hinojos-Armendáriz,[1] Enrique Díaz-Greene,[3] Federico Rodríguez-Weber[4]

Resumen

La colitis neutropénica es una afección severa de manifestación poco frecuente en pacientes con algún tipo de inmunodepresión, principalmente en sujetos con neoplasias hematológicas. Se desconoce la fisiopatogenia por la que ocurre, pero se manifiesta como complicación de varias enfermedades. El daño a la mucosa intestinal asociado con disminución de las cifras de neutrófilos son las principales particularidades, como lesión inicial sobreviene edema intestinal, congestión vascular y lesión de la superficie de la mucosa intestinal, que se vuelve vulnerable a la invasión bacteriana intramural. Durante el tratamiento con agentes quimioterapéuticos éstos lesionan directamente la mucosa intestinal y predisponen a distensión y necrosis, afectando la motilidad intestinal. Entre los quimioterapéuticos los más reconocidos son arabinósido de citosina, daunorrubicina y vincristina. El tratamiento inicial es de mantenimiento con hidratación agresiva y administración de antibióticos de amplio espectro; de haber complicaciones agudas, como torsión o perforación intestinal, debe plantearse el tratamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Colitis neutropénica; neoplasias hematológicas.

Abstract

Neutropenic colitis is a severe condition that has an infrequent presentation in patients with some type of immunocompromise, mainly those with hematological neoplasm. The physiopathology by which it develops remains unknown. The damage of the intestinal mucosa associated with the reduction of the neutrophil numbers are the main peculiarities, presenting as initial lesion intestinal edema, vascular congestion and lesion of the surface of the intestinal mucosa, which becomes vulnerable to intramural bacterial invasion. During the treatment with chemotherapeutic agents, the intestinal mucosa is affected, and predisposed to distention and necrosis, affecting intestinal motility. Within the chemotherapeutic agents the most recognized are cytosine arabinoside, daunorubicin and vincristine. The initial treatment consists of aggressive hydration and broad-spectrum antibiotics; in case of acute complications, such as intestinal torsion or perforation, surgical treatment should be considered.

KEYWORDS: Neutropenic colitis; Hematological neoplasm.

[1] Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.
[2] Médico interno de pregrado. Universidad Anáhuac del Norte. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
[3] Profesor titular del curso de Medicina Interna.
[4] Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017
Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como
Ortega-Chavarría MJ, Jiménez-Arrieta DC, Hinojos-Armendáriz AD, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Colitis neutropénica. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):412-417.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1909

ANTECEDENTES

A la colitis neutropénica también se le conoce como enterocolitis neutropénica, síndrome ileocecal y enterocolitis necrotizante, aunque este último término está mal utilizado para referirse a esta afección nosológica porque se refiere a una forma inflamatoria diferente y clásicamente afecta a neonatos.[1]

La colitis neutropénica es un síndrome que se manifiesta en pacientes con cifras menores de 1500 neutrófilos por mm^3 y quienes reciben tratamiento contra neoplasias hematológicas, como leucemia, linfoma, mieloma múltiple, anemia aplásica; también puede manifestarse en casos de VIH/SIDA, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, quimioterapia contra tumores sólidos y en pacientes postrasplantados.[2,3] Sus primeras descripciones se realizaron en autopsias de enfermos en etapas terminales de leucemia aguda.[4] Se desconoce la incidencia específica de esta enfermedad, aunque se sugiere que es de alrededor de 5% de los pacientes en tratamiento contra neoplasias hematológicas; la incidencia es menor en los pacientes que reciben tratamiento contra tumores sólidos.[5] Las cifras de mortalidad también se desconocen; se sospecha llegan hasta 50%, es mayor cuando los pacientes reciben tratamiento quirúrgico sin indicación en comparación con los que reciben tratamiento conservador. Las principales causas de muerte reportadas son secundarias a perforación intestinal y sepsis.[2-5]

Las características principales de la enfermedad son dolor abdominal y fiebre, así como engrosamiento de la pared intestinal mayor a 4 mm medido por ultrasonido o tomografía computada.[6] El ciego es la porción del intestino grueso que se ve mayormente afectada, seguido del colon ascendente y descendente.[7]

Se reconoce que la administración de agentes quimioterapéuticos predispone a la lesión de la mucosa intestinal, el arabinósido de citosina, daunorrubicina y vincristina son los más reconocidos; también implicados, pero con menor incidencia, son la ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ectopósido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluorouracilo. El tratamiento inmunosupresor en casos de trasplantes, antibióticos y sulfalazina también se han considerado causas de colitis neutropénica.[8-12]

Patogenia

La asociación de colitis neutropénica con enfermedad oncológica, principalmente la hematológica en tratamiento y que es tratada con terapia inductora de neutropenia, desencadena múltiples mecanismos que incluyen daño directo de la mucosa ileocecal e infección por gérmenes oportunistas que conllevan complicaciones locales y sistémicas.[13]

La fisiopatogenia exacta se desconoce, pero se reconocen características específicas, como la neutropenia grado III (< 1000 neutrófilos/mm^3) concomitante con distensión cecal primaria o secundaria que afecta el aporte sanguíneo; estas condiciones favorecen el edema intestinal, congestión vascular y lesión de la superficie de la mucosa intestinal, que la hace vulnerable a la invasión bacteriana intramural. La administración conjunta de antibiótico y esteroides contribuye a la modificación de la flora bacteriana, predisponiendo a translocación bacteriana y el sobrecrecimiento de organismos entéricos normales y de oportunistas; la invasión bacteriana permite la penetración transmural llevando a casos de hemorragia intramural, necrosis y perforación. Entre los patógenos están bacilos gramnegativos, cocos grampositivos, enterococos, hongos y en ocasiones virus. El citomegalovirus puede causar ulceraciones cecales en el contexto de enfermedad hematológica, postrasplantados de órganos y médula ósea, produciendo un síndrome similar a la colitis neutropénica.[14-18]

En términos histológicos, se encuentran infiltrados leucocitarios, úlceras, hemorragia intramural frecuentemente relacionada con trombocitopenia y en casos graves necrosis.[19] La afectación obligada del ciego puede explicarse por la poca distensibilidad y limitada irrigación sanguínea, frecuentemente la lesión se extiende al íleon; el colon transverso y ascendente también se ven afectados.[7]

Se ha demostrado que los agentes quimioterapéuticos tienen relación estrecha con la lesión directa de la mucosa (mucositis) y predisposición a la distensión y necrosis, lo que lleva a alteración de la motilidad intestinal. El arabinósido de citosina (citarabina), prescrito para el tratamiento de leucemia y de linfoma, se reconoce como uno de los principales predisponentes a lesión tóxica de la mucosa intestinal y alteración de la motilidad (íleo).[20,21] La infiltración de la mucosa por células leucémicas y linfomatosas precipita la formación de úlceras en el epitelio, a diferencia de los tumores sólidos que infiltran la serosa, las enfermedades hematológicas tienen invasión directa de la mucosa,[22,23]

Manifestación clínica

Los casos suelen manifestarse en las dos primeras semanas del inicio del tratamiento quimioterapéutico, que coincide con el pico más bajo de leucocitos, aunque se han descrito casos con cifras séricas > 1500 neutrófilos/mm^3, el riesgo aumenta en los pacientes con cifras de neutropenia grado III (< 1000 neutrófilos/mm^3), el mayor riesgo lo tienen los pacientes con cifras menores a 500 neutrófilos/mm^3. Los pacientes generalmente cursan con dolor abdominal, diarrea y fiebre, también puede haber náusea, vómito y distensión abdominal.[20,21]

El dolor abdominal es reproducible a la palpación; se localiza más frecuentemente cerca del cuadrante inferior derecho o puede estar presente en todo el marco colónico; el cuadro de dolor abdominal puede recurrir a pesar de la recuperación completa de un primer cuadro. La existencia de melena o hematoquecia son poco comunes, aunque de evolucionar pueden llevar al paciente a hemorragia severa con datos de inestabilidad hemodinámica, lo que requeriría inmediata intervención quirúrgica, radiológica o ambas. Existe una manifestación atípica como síndrome compartimental abdominal concomitante con distensión abdominal y ascitis, lo que aumenta exponencialmente la mortalidad. De haber signos de irritación peritoneal o de choque, debe sospecharse necrosis y perforación intestinal, para lo que se requeriría tratamiento quirúrgico inmediato.[24,25]

Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente con síntomas característicos y que se encuentren recibiendo quimioterapia.[26] Al ser un cuadro generalmente inespecífico puede confundirse con otros padecimientos. La fiebre y el dolor abdominal concomitantes con neutropenia son indicadores de la patogenia, el dolor frecuentemente es reproducible a la palpación del cuadrante inferior derecho (ciego y colon ascendente).[27] La duración de los síntomas tiene intervalo de 5 a 25 días, con frecuencia vinculados con sangre oculta en heces. El resto de los estudios de laboratorio son inespecíficos.[17,27,28]

En los estudios de laboratorio es frecuente encontrar neutropenia y trombocitopenia, que son parte de la patogenia del síndrome; la alteración electrolítica y concentraciones séricas de albúmina bajas son frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con arabinósido de citosina. El resto de los estudios suelen ser inespecíficos.[29]

Los estudios de gabinete permiten confirmar el diagnóstico o excluir otras causas de abdomen agudo; las características de los mismos son:

la radiografía simple de abdomen tiene escasa sensibilidad y especificidad, pero puede evidenciar dilatación de ciego y colon ascendente a expensas de líquido o gas intraluminal, niveles hidroaéreos en el cuadrante inferior derecho, dilatación de asas del intestino delgado y borramiento del músculo psoas derecho. La existencia de aire libre en la cavidad abdominal se observa en casos de perforación intestinal. Excepcionalmente puede observarse neumatosis intestinal.[30]

El ultrasonido de abdomen es una herramienta útil, de bajo costo y disponible en la mayor parte de los centros hospitalarios. Es visible la disminución o ausencia de peristalsis, de manifestarse es más frecuente en el cuadrante inferior derecho, así como aumento en la hipoecogenicidad de la pared intestinal con aumento de la ecogenicidad de la mucosa. La modalidad Doppler revela la hipervascularidad de la mucosa y de la pared intestinal.[18,30]

La tomografía axial computada puede identificar la circunferencia de la pared colónica, se observa adelgazada con un ciego dilatado, la inflamación pericolónica es común, pero sin haber afectación de la grasa mesentérica, también permite la visualización de otros órganos, lo que hace posible realizar diagnósticos diferenciales. Este estudio es capaz de identificar las complicaciones, que incluyen neumoperitoneo, colecciones líquidas pericolónicas, abscesos y neumatosis. La existencia de cualquiera de las anteriores requiere tratamiento quirúrgico inmediato y agrava el pronóstico del paciente.[18,30,31]

La rectosigmoidoscopia permite diferenciar otras causas de colitis aguda; la colonoscopia y el enema baritado no están indicados debido al alto riesgo de hemorragia, perforación y sepsis; en casos especiales el uso de enema baritado permite revelar torsión intestinal, así como edema de la mucosa en el ciego.[18]

Diagnóstico diferencial

Entre las enfermedades que deben descartarse están:[32] apendicitis aguda, colecistitis litiásica aguda, enfermedad de Crohn, gastroenteritis bacteriana, gastroenteritis viral, enfermedad inflamatoria del colon, megacolon, colitis ulcerativa, colitis isquémica, intususcepción, obstrucción del intestino delgado, adenitis mesentérica, pielonefritis, cálculo ureteral, enfermedad pélvica inflamatoria, tumor pélvico y torsión ovárica.

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento específico, el manejo consiste en medidas de mantenimiento. El plan quirúrgico está reservado para quienes tienen falla al tratamiento conservador o complicaciones agudas, como perforación o torsión intestinal. El manejo de mantenimiento debe incluir ayuno, descompresión abdominal con colocación de sonda nasogástrica, hidratación parenteral agresiva y reposición de electrólitos, transfusión de hemoderivados y administración de antibióticos de amplio espectro. La nutrición parenteral puede darse a pacientes con riesgo elevado de desnutrición. Está contraindicada la administración de anticolinérgicos, antidiarreicos y narcóticos.[30,33]

La administración de antibióticos de amplio espectro con acción contra grampositivos, gramnegativos y anaerobios debe iniciarse de manera temprana, los pacientes gravemente enfermos requieren agentes antienterococo. Se recomienda iniciar el tratamiento con betalactámicos en monoterapia o en combinación con aminoglucósidos, tomando en cuenta las resistencias y epidemiologías locales. También pueden administrarse en monoterapia imipenem, meropenem, piperacilina, tazobactam o cefepime o tratamiento combinado con ceftazidime o cefepime con metronidazol. En pacientes con

Clostridium difficile está indicado agregar al tratamiento metronidazol, vancomicina o ambos.[32] La cobertura contra hongos no se recomienda de manera rutinaria, se considera en los casos que no exista respuesta al tratamiento después de las primeras 72 horas de inicio del mismo.[1]

La administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos y leucocitos se ha prescrito en esta enfermedad, aunque actualmente no cuentan con recomendación en las guías de práctica clínica, existe un grupo de pacientes en los que se ha demostrado utilidad que incluye pacientes con neutropenia profunda (< 100/mL de neutrófilos absolutos), neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica e infección fúngica, aunque se ha demostrado que el aumento de las cifras de leucocitos mejora el pronóstico.[32]

La intervención quirúrgica está reservada a los casos de perforación intestinal o inestabilidad hemodinámica secundaria a hemorragia de tubo digestivo, con previo control de la pancitopenia o coagulopatía mediante administración de hemoderivados.[34] El requerimiento de cirugía es más frecuente en pacientes con curso corto, de gran severidad o que se encuentran en tratamiento actualmente con quimioterapia, dolor abdominal en ciclos previos y con recurrencia de la enfermedad en forma más severa.[18] La anastomosis primaria no se recomienda porque la mayoría de los pacientes se encuentra con algún grado de inmunosupresión, la resección de la zona necrótica parece ser insuficiente y requiere drenaje quirúrgico.[35,36]

CONCLUSIONES

La enterocolitis neutropénica es una complicación que ha ido en incremento en los últimos años debido a la mayor administración de quimioterapéuticos, esta enfermedad se asocia con alta mortalidad. Debe sospecharse en todo paciente con dolor abdominal y fiebre y que curse con neutropenia o en tratamiento con quimioterapia y tenga un diagnóstico previo que favorezca el riesgo; debe confirmarse por estudios de gabinete (medición de la pared intestinal). El tratamiento de mantenimiento agresivo debe iniciarse con prontitud porque esto mejora el pronóstico. El alivio del cuadro depende de la recuperación de las cifras de leucocitos y del control del punto de partida infeccioso. Debe mantenerse al paciente en vigilancia estrecha y con las medidas de aislamiento según el número total de neutrófilos; de haber complicaciones agudas, debe plantearse el requerimiento de tratamiento quirúrgico.

REFERENCIAS

1. Nesher L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. Clin Infect Dis 2013;56:711-717.
2. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. Curr Opin Gastroenterol 2006;22:44-47.
3. Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality. Eur J Hematol 2005;75:1-13.
4. Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis and neutropenic colitis. Surg Clin North Am 1993;73:1003-16.
5. Salazar R, Sola C, Maroto P, et al. Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. Bone Marrow Trasplant 1999;23:27-33.
6. Peña RY, García GR, Salgado MA, Parraguirre S y col. Enterocolitis neutropénica, una serie de casos de autopsias. Bol Med Hosp Infant Mex 2001;58:153-62.
7. Soriano Rojas J, Carrera González E, Vicuña González RM, Jasrrow Becerra L y col. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. Rev Med Hosp Gen Mex 1996;59:15-18.
8. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. Surg Infect (Larchmt) 2009;10:307-314.
9. Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Tefferi A, et al. Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. Mayo Clin Proc 2002;77:760-2.
10. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM. Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. Dig Dis Sci 2005;50:215-20.
11. Bibbo C, Barbieri RA, Deitch EA, Brolin RE. Neutropenic enterocolitis in a trauma patient during antibiotic therapy for osteomyelitis. J Trauma 2000;49:760-763.

12. Chavakravarty K, Scott DG, McCann BG. Fatal neutropenic enterocolitis associated with sulphasalazine therapy for rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1992;31:351-352.
13. Mulholland MW, Delaney JP. Neutropenic colitis and aplastic anemia. A new association. Ann Surg 1983;197:84-90.
14. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. Cancer 1990;65:1041-1047.
15. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, Fätkenheuer G, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82 Suppl 2:S127-S132.
16. Yuen KY, Woo PC, Liang RH, Chiu EK, et al. Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:75-81.
17. Vlasveld LT, Zwaan FE, Fibbe WE, et al. Neutropenic enterocolitis following treatment with cytosine arabinoside-containing regimens for hematological malignancies: A potentiating role for amsacrine. Ann Hematol 1991;62:129-34.
18. Vasudeva R, Leong K. Neutropenic enterocolitis. Med J 2001;2:96. 11.
19. Stentoft J. The toxicity of cytarabine. Drug Saf 1990;5:7-27.
20. Bavaro MF. Neutropenic enterocolitis. Curr Gastroenterol Rep 2002;4:297-301.
21. Ahsan N, Sun CC, Di John D. Acute ileotyphlitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. Am J Clin Pathol 1988;89:407-409.
22. Cutrona AF, Blinkhorne RJ, Crass J. Probable neutropenic enterocolitis in patients with AIDS. Infect Dis 1991;13:823-31.
23. Schulze K, Mitros FA. Eosinophilic gastroenteritis involving the ileocecal area. Dis Colon Rectum 1979;1:47-50.
24. Hsu TF, Huang HH, Yen DH, Kao WF, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. Am J Emerg Med 2004;22:276-279.
25. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, et al. Typhlitis in childhood cancer. Cancer 2005;104:380-387.
26. Kawai K, Imada S, Lida K. Neutropenic colitis as a complication of high 12 chemotherapy for refractory testicular cancer. Japan J Clin Oncol 1998;571-73.
27. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 2001;19:756-761.
28. Kronawitter U, Kemeny NE, Blumgart L. Neutropenic enterocolitis in a patient with colorectal carcinoma. Cancer 1997;80:656-60.
29. Slavin RE, Dias MA, Saral R. Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: a clinical-pathologic study of 33 patients. Cancer 1978;42:1747-1759.
30. De Lijster MS, Smets AM, van den Berg H, Reekers JA. Embolisation for caecal bleeding in a child with typhlitis. Pediatr Radiol 2015;45:283-285.
31. Vohra S, Prescott RJ, Banerjee et al. Management of neutropenic colitis. Surg Oncol 1992;1:11-5.
32. Rodrígues FG, Dasilva G, Wexner. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol 2017;23:42-47.
33. Sauter ER, Vauthey JN, Bolton JS, et al. Selective Management of Patients with Neutropenic Enterocolitis Using Peritoneal Lavage. J Surg Oncol 1990;45:63-67.
34. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: Clinical diagnosis and treatment. Cancer 1992;69:17-23.
35. Smith M. Neutropenic colitis (typhlitis) mimicking appendicitis. Rad Diag Im Int 1998;1:6-7.
36. Gandy W, Greenberg BR. Successful medical management of neutropenic enterocolitis. Cancer 1983;51:1551-1555.

OKSEN®

OK EN HIPERTENSIÓN

90 años Senosiain®

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

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

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

+ Telmisartán Hidroclorotiazida

OKSN-A01-17

IPAL®

Senosiain®

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):418-422.

Amplificación de ADN isotérmica mediada por horquillas para el diagnóstico de tuberculosis en el contexto mexicano

Loop-mediated isothermal amplification of DNA for the diagnosis of tuberculosis in the Mexican context.

José Alberto Choreño-Parra,[1] Nayeli Martínez-Zúñiga[2]

Resumen

La tuberculosis es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo asociadas con un agente infeccioso. Aunque se trata de una enfermedad curable, el control de su diseminación es complicado debido a la dificultad en realizar el diagnóstico y al retraso en el inicio del tratamiento. En años recientes se han desarrollado nuevas tecnologías para detectar a los sujetos enfermos, lo que ha resultado en un repertorio amplio de herramientas diagnósticas. Sin embargo, estas tecnologías tienen alto costo y no están disponibles en la mayor parte de los países en desarrollo. En este contexto, la amplificación isotérmica mediada por horquillas ofrece ventajas sobre otras técnicas para el diagnóstico de tuberculosis en áreas con escasos recursos debido a su bajo costo y sencillez metodológica. La evidencia de su eficacia y precisión posicionan a este método como una opción útil en países como México, donde la mayoría de los pacientes acuden a hospitales periféricos con pobre infraestructura.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis; reacción en cadena de la polimerasa; ADN.

Abstract

Tuberculosis is a leading cause of morbidity and mortality worldwide associated with a single pathogen. Even when it is a curable disease, the control of its dissemination is complicated due of the difficulty in making the diagnosis and delay in starting treatment. Recently, new technologies to detect infected individuals resulting in a broader repertoire of diagnostic methods have been developed. However, such technologies are expensive and not widely available in most of the developing countries. In this context, loop-mediated isothermal amplification of DNA offers advantages over other tools for the diagnosis of tuberculosis in areas with scarce resources due of its lower cost and methodological feasibility. The current evidence of its efficacy and accuracy place this method as a suitable option applicable in countries like Mexico, where most of the patients attend to regional hospitals and peripheral units with poor infrastructure.

KEYWORDS: Tuberculosis; Polymerase chain reaction; DNA.

[1] Laboratorio de Inmunología Clínica I, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.
[2] Banco Nacional de Cerebros, Laboratorio Nacional de Servicios Experimentales, Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017
Aceptado: enero 2018

Correspondencia
José Alberto Choreño Parra
choreprr@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Choreño-Parra JA, Martínez-Zúñiga N. Amplificación de ADN isotérmica mediada por horquillas para el diagnóstico de tuberculosis en el contexto mexicano. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):418-422.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1654

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y representa una carga importante para los sistemas de salud de países subdesarrollados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año ocurren 10.4 millones de casos nuevos y 1.8 millones de muertes atribuibles a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, lo que la posiciona como la primera causa de muerte relacionada con un agente patógeno.[1] México es el tercer país con mayor incidencia en América Latina y el número de casos nuevos reportados durante los últimos años permanece por arriba de 16,000.[2] Aunque se trata de una enfermedad curable, la dificultad en su diagnóstico y el retraso en el inicio del tratamiento han complicado el control de la diseminación de *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en países en vías de desarrollo con escasez de recursos y escaso acceso a los sistemas de salud. En la actualidad, la única forma de prevenir la propagación de la tuberculosis es administrando tratamiento farmacológico a los casos confirmados. Por esta razón se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar nuevos métodos diagnósticos capaces de detectar con precisión individuos con enfermedad activa pulmonar, extrapulmonar o ambas.

Mientras que el cultivo en medios sólidos sigue siendo el patrón de referencia en el diagnóstico de tuberculosis activa, la microscopia con tinción de Ziehl-Neelsen en muestras de esputo es la principal herramienta usada para observar bacilos en países de bajos recursos. No obstante, otros métodos se encuentran cada vez más disponibles en diferentes sitios, como es el caso de la microscopia de fluorescencia con tinción de auramina-rodamina,[3] las pruebas rápidas de cultivo en medios líquidos con indicadores de crecimiento de micobacterias (BACTEC/MGIT),[4] así como diferentes tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) que detectan la infección y de forma simultánea amplifican regiones de resistencia a fármacos.[5] Sin embargo, muchos de estos nuevos métodos (especialmente el BACTEC/MGIT y los NAATs) son costosos y requieren técnicas complicadas, así como infraestructuras amplias no disponibles en la mayor parte de los laboratorios de hospitales periféricos de países tercermundistas, como ocurren en el caso particular de México, donde la mayoría de los pacientes con tuberculosis activa acuden a unidades de primer nivel de atención y hospitales regionales que sólo cuentan con opciones más baratas, como la baciloscopia y el cultivo, que tienen baja sensibilidad o requieren largos periodos de incubación, respectivamente.

En este contexto, es de mayor importancia el desarrollo de nuevas herramientas que permitan la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en diferentes muestras biológicas de forma rápida, fácil y a bajo costo. Para este propósito, varios grupos en todo el mundo han enfocado sus esfuerzos en probar tecnologías emergentes para determinar su uso potencial en el diagnóstico de tuberculosis. La amplificación de ADN isotérmica mediada por horquillas (LAMP) es una de las técnicas que más han llamado la atención de los investigadores y clínicos en los últimos años debido a su simplicidad metodológica comparada con otras técnicas moleculares y a su alta precisión con respecto a la baciloscopia, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a recomendar su uso como un método que puede reemplazar a la microscopia para el diagnóstico de tuberculosis en regiones subdesarrolladas con alta incidencia de la enfermedad.[6]

Amplificación de ADN isotérmica mediada por horquillas y su papel en el diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis*

La técnica de LAMP la desarrolló y reportó el grupo de Tsuguromi Notomi y colaboradores en

2000.[7] Se trata de una prueba que permite la amplificación de regiones de ADN bajo condiciones isotérmicas con gran precisión y tiempos cortos de incubación, lo que le confiere ventajas sobre la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y evita la necesidad de termocicladores costosos. Para tal propósito, LAMP usa una polimerasa de ADN con alta actividad de ruptura de la doble cadena y un panel de cuatro cebadores (dos internos y dos externos) que reconocen seis distintas regiones del ADN blanco. El primer paso en la amplificación del ADN es la apertura de la doble cadena, lo que se logra mediante la hibridación sucesiva de los cebadores internos y externos con sus respectivas secuencias blanco en ambas cadenas. El resultado de esta reacción es la ruptura de la doble cadena y la formación de estructuras de ADN en tallo y horquilla que son complementarias a las cadenas originales. Posteriormente, uno de los cebadores internos, que también tiene una secuencia blanco en la horquilla del ADN con forma de tallo-horquilla, se hibrida y se inicia la síntesis de ADN en sentido contrario originando una nueva estructura tallo-horquilla, pero con una longitud mayor. Esta nueva estructura sirve de molde para el segundo cebador interno, produciendo una estructura tallo-horquilla adicional. El ciclo continúa resultando en la acumulación de hasta 10^9 copias del ADN blanco en menos de una hora.

Debido a la factibilidad de realizar esta reacción en laboratorios periféricos, el uso de la técnica de LAMP ha ido creciendo para el diagnóstico rápido de la infección por diversos patógenos en diferentes contextos. En el caso de la tuberculosis, varios grupos de investigadores han demostrado su utilidad para el diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis*, aunque existen ciertas discrepancias en sus resultados porque los reportes de sensibilidad y especificidad varían en intervalos de 68 a 100% y 48 a 100%, respectivamente. Esto se debe, en parte, al escaso poder estadístico de los estudios hasta ahora realizados. Sin embargo, en un metanálisis reciente en el que se analizaron los resultados de 26 estudios que incluyeron 9330 muestras de esputo, se estimó que la técnica de LAMP tiene sensibilidad de 89.6% y especificidad de 94% con precisión diagnóstica para muestras negativas similar a la PCR y valor predictivo negativo alto, porque un resultado negativo en la prueba LAMP en una muestra de esputo reduce la probabilidad de tuberculosis.[8] No obstante, los autores observaron que el ensayo comercial recientemente disponible en algunas regiones (Loopamp™ MTBC Detection Kit, EIKEN Chemical Company, Japón) tiene menor sensibilidad cuando se compara con ensayos diseñados por diversos investigadores de forma independiente.

En otro estudio que comparó la precisión del ensayo comercial TB-LAMP con el GeneXpert MTB/RIF y el cultivo BACTEC/MGIT para la detección de *M. tuberculosis* en 285 sujetos de Gambia con síntomas sugerentes de tuberculosis, se demostró que cuando el cultivo se usa como patrón de referencia, el ensayo de TB-LAMP tiene sensibilidad y especificidad similares a los de GeneXpert MTB/RIF.[9] Estos datos los confirmó una revisión sistemática publicada por la Organización Mundial de la Salud en 2016, en la que además se observó que TB-LAMP es 7 a 13% más sensible que la baciloscopia y puede usarse como una prueba adicional después de un resultado negativo en la microscopia del esputo, porque la técnica TB-LAMP permite detectar casos positivos de tuberculosis que hubieran sido omitidos realizando únicamente baciloscopia.[6] Además, la técnica de TB-LAMP es más costo-efectiva que GeneXpert MTB/RIF cuando se usa como prueba diagnóstica de rutina en laboratorios periféricos. Éstos reportes han llevado a la Organización Mundial de la Salud a emitir las siguientes recomendaciones para el uso de TB-LAMP en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar: *1)* esta prueba puede usarse para sustituir o complementar a la baciloscopia

en adultos con signos y síntomas sugerentes de tuberculosis pulmonar; *2)* la técnica TB-LAMP no debe reemplazar a la PCR en contextos de alto riesgo de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB).

Retos y perspectivas

Aunque se trata de una prueba idónea para el diagnóstico de tuberculosis en adultos en áreas con bajos recursos, la técnica de TB-LAMP aún no ha sido validada para la detección de infección por *M. tuberculosis* en muestras extrapulmonares, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la orina. Trabajos recientes demostraron datos esperanzadores acerca del uso de esta herramienta en el contexto de tuberculosis extrapulmonar.[10,11] No obstante, se requieren estudios más amplios con mayor número de participantes para confirmar estos hallazgos y poder establecer recomendaciones mejor fundamentadas.

Asimismo, la prueba de TB-LAMP no ha sido completamente evaluada en muestras de niños y sujetos con VIH; sin embargo, en la revisión sistemática publicada por la OMS no se encontraron ventajas sobre la baciloscopia en individuos con VIH. Además, debido a la falta de evidencia, las recomendaciones para el uso de TB-LAMP en niños deben ser tomadas de las hechas para el caso de los adultos hasta que existan más datos disponibles.[6]

Un desventaja metodológica es la ocurrencia de falsos positivos en regiones húmedas con temperaturas mayores de 37ºC,[12] lo que debe considerarse en países como México, donde la mayoría de los casos ocurre en áreas costeras y regiones al norte con mayor temperatura respecto al centro del país,[2] porque se requiere mejor capacitación del personal que realizará la prueba. Por último, TB-LAMP no es útil para detectar resistencia a fármacos, por lo que no puede sustituir a GeneXpert MTB/RIF en países con incidencia alta de infección con cepas MDR.

Aunque en la actualidad GeneXpert MTB/RIF es la mejor herramienta disponible para el diagnóstico de tuberculosis y la detección de resistencia a fármacos en términos de sensibilidad y especificidad, muchos laboratorios periféricos en países con alta prevalencia de tuberculosis y limitada infraestructura permanecen sin ser capaces de realizar una PCR. Por tanto, la prueba TB-LAMP podría representar una nueva opción que debe ser adoptada en países subdesarrollados como México, debido a que ofrece alta precisión y eficacia probada que le confiere ventajas sobre otras herramientas diagnósticas, especialmente en situaciones que requieran un resultado rápido y en casos de alta probabilidad de tuberculosis preprueba. Mientras aumenta la disponibilidad de esta herramienta, las autoridades médicas de los sistemas nacionales de salud y los médicos expertos en el cuidado de los pacientes con tuberculosis deben discutir y analizar de manera más profunda las recomendaciones establecidas por la OMS, con el objetivo de normar el uso de estas tecnologías emergentes y adaptarlas al contexto mexicano. Por último, aún quedan ciertas áreas de incertidumbre respecto al uso de TB-LAMP para el diagnóstico de tuberculosis en poblaciones específicas que deben ser aclaradas, lo que debe representar un estímulo para que los médicos e investigadores mexicanos busquen soluciones a estas controversias mediante la realización de ensayos clínicos y estudios experimentales, aprovechando la alta incidencia de la enfermedad en nuestro país.

Agradecimientos

A Citlaltepetl Salinas Lara del Departamento de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez por su lectura crítica y comentarios acerca del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2016. World Health Organization; 2017 [accesed 2017 May 31]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/
2. Casos nuevos de tuberculosis Estados Unidos Mexicanos 1990-2016. CENAPRECE, Secretaría de Salud. [accesed 2017 May 31]. Available from: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/8CasosTbTodas16.pdf
3. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence *versus* conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006;6(9):570-81.
4. Palomino JC, Martin A, Von Groll A, Portaels F. Rapid culture-based methods for drug-resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. J Microbiol Methods 2008;75(2):161-166.
5. Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis. Curr Opin Infect Dis 2009;22(2):174-182.
6. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance. World Health Organization; 2016 [accesed 2017 May 31]; Available from: http://www.who.int/tb/publications/lamp-diagnosis-molecular/en/
7. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res 2000;20(12):e63.
8. Nagai K, Horita N, Yamamoto M, Tsukahara T, Nagakura H, Tashiro K, et al. Diagnostic test accuracy of loop-mediated isothermal amplification assay for *Mycobacterium tuberculosis*: systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:39090.
9. Bojang AL, Mendy FS, Tientcheu LD, et al. Comparison of TB-LAMP, GeneXpert MTB/RIF and culture for diagnosis of pulmonary tuberculosis in The Gambia. J Infect 2016;72(3):332-337.
10. Nagdev KJ, Kashyap RS, Parida MM, Kapgate RC, Purohit HJ, Taori GM, et al. Loop-mediated isothermal amplification for rapid and reliable diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 2011;49(5):1861-1865.
11. Joon D, Nimesh M, Saluja D. Loop-mediated isothermal amplification as alternative to PCR for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19(8):986-991.
12. Gray CM, et al. Feasibility and operational performance of tuberculosis detection by loop-mediated isothermal amplification platform in decentralized settings: results from a multicenter study. J Clin Microbiol 2016;54(8):1984-1991.

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.

Viravir

Sensación que alivia

90 años Senosiain®

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

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

Dosis
75 a 300 mg

ACORDE A RESPUESTA Y TOLERANCIA

VIRA-A01-17

ALTIA®

Senosiain®

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):423-434.

Efecto en el control glucémico y modificación del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

Effect on glycemic control and modification of treatment in patients submitted to bariatric surgery.

Elba Luz Villena-López,[1] Lucero Barreda-Zaleta,[1] Juan Pablo Sánchez-Luna,[1] Jorge Osvaldo Isaías Camacho,[1] Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,[2] Enrique Juan Díaz-Greene[3]

Resumen

La obesidad es el factor de riesgo ambiental más importante de diabetes mellitus tipo 2 y puede encontrarse hasta en 90% de los pacientes. La cirugía bariátrica, también conocida como cirugía metabólica, es cada vez más reconocida como una de las intervenciones más eficaces contra la obesidad y comorbilidades, ayudando a los pacientes a lograr la pérdida de peso sostenible y a mejorar su salud en general. Este artículo revisa los diferentes tipos de cirugía bariátrica, así como su efecto en el control glucémico y en la remisión de la diabetes mellitus 2.

PALABRAS CLAVE: Cirugía bariátrica; diabetes mellitus; obesidad.

Abstract

Obesity is the most important environmental risk factor of diabetes mellitus type 2 and may be found in 90% of patients. Bariatric surgery, also known as metabolic surgery, is each more recognized as one of the most efficient interventions against obesity and comorbidities, helping patients to reach the sustainable weight loss and to improve their general health. This article reviews the different types of bariatric surgery, as well as its impact on glycemic control and on the remission of diabetes mellitus type 2.

KEYWORDS: Bariatric surgery; Diabetes mellitus; Obesity.

[1] Residentes de Medicina Interna.
[2] Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.
[3] Profesor titular del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia
Elba Luz Villena López
elluzvi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Villena-López EL, Barreda-Zaleta L, Sánchez-Luna JP, Camacho JOI y col. Efecto en el control glucémico y modificación del tratamiento en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):423-434. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1706

ANTECEDENTES

La prevalencia mundial de sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25-30 kg/m^2) u obesidad (IMC > 30 kg/m^2) en adultos se estima en 2100 millones de personas y ha aumentado en los países industrializados y en vías de desarrollo.[1] Éste es un grupo poblacional particularmente importante y de suma preocupación para la salud pública. El Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos estimó que la prevalencia de la obesidad entre los adultos fue de 37.7% en 2014.[2] El efecto económico y en la salud de la obesidad son sumamente relevantes, con aumento de la mortalidad global[3] y comorbilidades que incluyen: enfermedad coronaria,[3-5] hipertensión,[6] hiperlipidemia,[7] diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño,[8] osteoartritis[9,10] y muchas formas de cáncer.[11] Los costos asociados de atención médica por enfermedades relacionadas con la obesidad en Estados Unidos se estiman en 147-185,000 millones de dólares cada año.[12,13]

La obesidad es el factor de riesgo ambiental más importante de diabetes mellitus tipo 2 y puede encontrarse hasta en 90% de los pacientes. Los pacientes con IMC > 30 kg/m^2 tienen riesgo de 40 a 50% de padecer diabetes mellitus tipo 2 y puede llegar a ser de 90% en pacientes con IMC > 40 kg/m^2. Todos los pacientes con obesidad mórbida tienen intolerancia a la glucosa, se ha demostrado que 35% de éstos padecerán diabetes mellitus 2 en un lapso de 10 años.[13,14]

La cirugía bariátrica, también conocida como cirugía metabólica, es cada vez más reconocida como una de las intervenciones más eficaces contra la obesidad y comorbilidades, ayudando a los pacientes a lograr la pérdida de peso sostenible y a mejorar su salud en general. El número de procedimientos en Estados Unidos ha aumentado 24% desde 2011, alcanzando un total de más de 190,000 en 2015.[14,15] A pesar de la realización creciente de la cirugía bariátrica, los mecanismos subyacentes no son bien comprendidos. En esta revisión, estudiamos los procedimientos bariátricos y los mecanismos que contribuyen a la pérdida de peso y a mejorar el control glucémico.

Tipos de cirugía bariátrica

Los primeros enfoques quirúrgicos para tratar la diabetes y la obesidad se desarrollaron en Suecia en 1952.[16] Los procedimientos han evolucionado sustancialmente con el tiempo y ahora incluyen tres versiones dominantes: manga gástrica (**Figura 1**), *bypass* gástrico y en Y de Roux, tradicionalmente se ha considerado el procedimiento bariátrico de referencia. La cirugía en Y de Roux representó 26.8% de los procedimientos bariátricos realizados en Estados Unidos en 2014[14] y 38, 60 y 25% de las cirugías en Europa, América Latina y Asia-Pacífico, respectivamente, en 2013.[17,20] La cirugía en Y de Roux es una pequeña bolsa de 15 a 30 mL que se crea a partir del estómago proximal; en esta bolsa se conecta un tramo del yeyuno, creando una gastroyeyunostomía. El resto del estómago y del intestino delgado proximal se deja intacto y se reanastomosa 80-120 cm distal a la gastroyeyunostomía, con lo que quedan aislados del flujo digestivo.[18] La gastrectomía de manga larga se realiza cada vez más y representó 54% de los procedimientos bariátricos en Estados Unidos en 2015.[15,19] La gastrectomía de manga larga consiste en eliminar 80% del estómago a lo largo de su curvatura mayor, creando un remanente de estómago tipo tubo, con el resto del intestino intacto. Por último, en la banda gástrica laparoscópica ajustable (LAGB), que representó sólo 6% de los procedimientos efectuados en Estados Unidos en 2015,[15] se coloca una banda inflable alrededor de la porción superior del estómago, creando una bolsa gástrica pequeña proximal a la banda. La banda puede inflarse o desinflarse a través de una válvula. Otros procedimientos, como la derivación biliopancreática y de duodeno normalmente no se realizan.

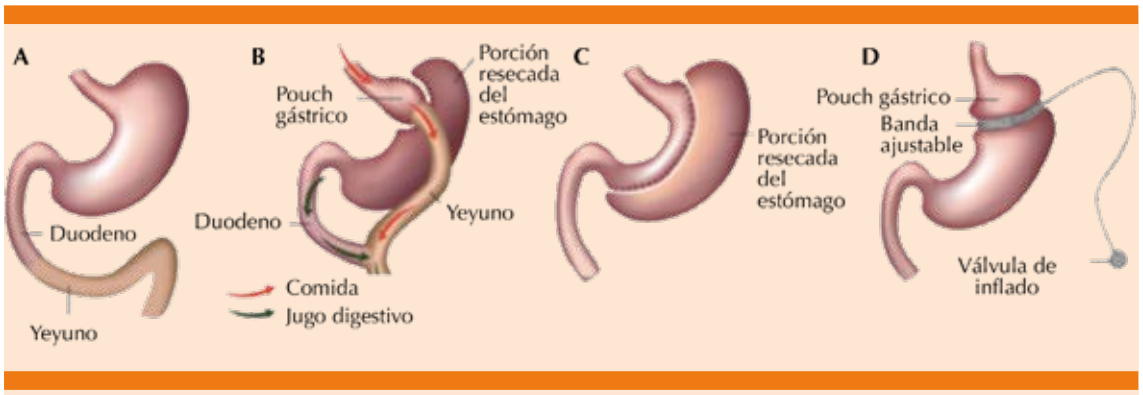


Figura 1. Anatomía normal y posquirúrgica del tubo gastrointestinal. **A.** Anatomía prequirúrgica normal. **B.** Cirugía en Y de Roux. **C.** Manga gástrica. **D.** Banda gástrica.

Hasta el momento, las metas para lograr el control glucémico adecuado a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante cambios en el estilo de vida y estrategias farmacológicas no se han alcanzado. No obstante que las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico (sulfunilureas, metformina, glitazonas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa y agonistas del péptido 1 similar al glucagón, etc.) tienen un lugar bien establecido en el control de la diabetes mellitus, los algoritmos de tratamiento actuales no son suficientes para lograr el control glucémico adecuado en algunos casos. Hay tratamientos intensificados, que incluyen un esquema farmacológico complejo, que pueden inducir aumento de peso o mal apego.[3] Está demostrado que la cirugía bariátrica es una forma de cirugía gastrointestinal diseñada para lograr y mantener una pérdida significativa de peso, es efectiva en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.[20]

Mecanismos de control de la diabetes mellitus tipo 2 de la cirugía metabólica

Los mecanismos descritos por medio de los que la cirugía bariátrica remite la diabetes mellitus 2 son: alteraciones en la anatomía gastrointestinal, malabsorción de macronutrientes, alteración en la función de las células beta del páncreas y una serie de cambios hormonales desencadenados por los cambios quirúrgicos.[21]

Después de realizar alguna de las cirugías bariátricas previamente expuestas la sensibilidad global a la insulina y las concentraciones de glucosa mejoran inmediatamente, se inicia un proceso importante de beta-oxidación y disminuye de manera importante la cantidad de grasa hepática y muscular, estos mismos cambios se observan en pacientes con procedimientos restrictivos, únicamente que se manifiestan de manera más retardada que con los procedimientos malabsortivos. Las dos hipótesis que explican estos fenómenos son: la hipótesis del intestino anterior que establece que la hiperestimulación del intestino anterior (estómago, duodeno y yeyuno) es un factor causal de la diabetes mellitus tipo 2 y, por tanto, las cirugías que derivan estas porciones del tubo digestivo disminuyen la estimulación de estas áreas, y se consigue mejor control glucémico.[22,23] La segunda hipótesis que habla del intestino posterior sugiere que la estimulación del intestino delgado distal es el factor responsable. Al facilitar la presentación del contenido intestinal al íleo se incrementa la liberación de incretinas, en especial del péptido-1 semejante al glucagón y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GLP-1), lo que resulta en disminución significativa de la diabetes mellitus tipo 2.[24,25]

Un metanálisis reciente que analizó las concentraciones de GLP-1 en pacientes sometidos a cirugía en Y de Roux incluyó 24 estudios con 368 pacientes. Las concentraciones posprandiales de GLP-1 aumentaron después de la cirugía en Y de Roux (g de Hedge = 1.29, $p < 0.0001$), mientras que GLP-1 en ayunas no mostró cambios ($p = 0.23$). La glucemia en ayunas y las concentraciones de insulina disminuyeron después de la cirugía en Y de Roux ($p < 0.0001$). El estado de la diabetes, la cantidad de pérdida de peso, la longitud del segmento biliopancreático y el tiempo de medición no fueron predictores significativos ($p > 0.05$). Concluyeron que las concentraciones pospandriales de GLP-1 aumentaron posterior a la cirugía en Y de Roux, mientras que las concentraciones en ayuno permanecieron iguales, lo que sugiere uno de los mecanismos más importantes para el adecuado control glucémico en los pacientes posoperados.[26]

Está demostrado que las cirugías malabsortivas inducen mayor cantidad de cambios hormonales en comparación con los procedimientos meramente restrictivos. Después de la cirugía los cambios hormonales se relacionan con mejoría en la homeostasia de la glucosa.

1. Las incretinas son péptidos que se secretan en respuesta a la ingesta que induce la secreción de insulina. Rubino y colaboradores proponen que el aumento o inicio temprano de señalizaciones antiincretinas lleva a la pérdida de equilibrio de los mecanismos homeostáticos incretina-antiincretina que conllevan la alteración de múltiples órganos participantes en la regulación del metabolismo, incluidas las células beta pancreáticas, el tejido adiposo y el cerebro.[21]
2. El péptido posprandial plasmático Y es una hormona secretada y liberada a la circulación por las células L en el intestino proximal, después de las comidas. Esta hormona genera un efecto de saciedad, junto con el GLP-1, que disminuye la motilidad intestinal, el vaciamiento gástrico, el tránsito del intestino delgado y la ingesta.[21]
3. El péptido gástrico inhibitorio, otra hormona que participa en el control glucémico, es secretado por las células K del intestino delgado proximal y estimula la síntesis y secreción de insulina.
4. La leptina es una hormona derivada de los adipocitos con receptores en el hipotálamo; la estimulación de esta hormona disminuye las concentraciones del neuropéptido Y que suprimen el apetito e incrementan el metabolismo basal.[21]
5. La grelina es un estimulante del apetito que se secreta en el fundus gástrico. Puede tener propiedades estimulantes e inhibidoras de la secreción de insulina. Aunque las hormonas mencionadas juegan, al parecer, un papel importante en la homeostasia del peso corporal y en la glucemia, se requieren más investigaciones que dejen en claro su compleja interrelación.[21]

La cirugía bariátrica (llamada metabólica por su repercusión en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y sensibilidad a la insulina) mejora la calidad de vida y disminuye las comorbilidades relacionadas con la obesidad, por ejemplo: apnea obstructiva del sueño y dislipidemia. La cirugía metabólica disminuye la mortalidad atribuible a enfermedades cardiovasculares, cáncer en la mujer y diabetes mellitus tipo 2.

Efecto de las diferentes técnicas de cirugía bariátrica que remiten la diabetes mellitus 2

Mientras la gastrectomía de manga se ha convertido en un procedimiento más popular, la eficacia de este procedimiento en la pérdida de peso y la remisión de la diabetes comenzó a ser examinada. Los estudios han comparado la efectividad de la gastrectomía de manga larga

con la cirugía en Y de Roux en términos de remisión de la diabetes, y encontraron resultados comparables. Un estudio comparó sujetos con diabetes mellitus 2, obesos, después de someterse a gastrectomía de manga larga y cirugía en Y de Roux; encontraron alivio equivalente, 84.6% de ambas cohortes logró alivio de la diabetes mellitus 2 a un año ($p = 0.618$).[27] Otro estudio comparó la cirugía en Y de Roux y banda gástrica en pacientes obesos, encontró una tasa de remisión de 22 y 21.5%, respectivamente, dos años después de la cirugía.[28] Si bien se ha explorado el efecto de la cirugía en Y de Roux y banda gástrica en la diabetes, se requiere más investigación específicamente de los resultados de los pacientes dependientes de insulina. De los estudios comparativos entre pacientes dependientes de insulina y no dependientes de insulina se han encontrado resultados similares en pérdida de peso en dos años (39.56 ± 14.7 *vs* 40.36 ± 24.4 kg); sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus 2 dependientes de insulina tuvieron mejoría significativa de las concentraciones de HbA1c y la administración de medicamentos (hipoglucemiantes, antihipertensivos y medicamentos hipolipemiantes; $p < 0.0001$), mientras que el grupo de diabetes mellitus 2 no insulinodependiente sólo experimentó disminución con la administración de medicamentos antihipertensivos.[29] Otro estudio de pacientes con diabetes tipos 1 y 2 encontró mayor pérdida de peso (77.1 *vs* 68.3%, $p = 0.14$) y de remisión y mayores tasas de mejoría en los grupos de diabetes mellitus 2 frente a la diabetes mellitus 1 (55 y 45% *vs* 0 y 90%, respectivamente).[30] Un estudio analizó las tasas de remisión después de la cirugía en Y de Roux y reveló una tasa de remisión similar de 49% en los pacientes con diabetes mellitus 2 dependiente de insulina y de 50% en los sujetos con diabetes mellitus 2 no dependiente de insulina, y notó que los que alcanzaron la remisión tenían mayor porcentaje de pérdida de peso.[31] Al comparar la cirugía en Y de Roux con la banda gástrica para el alivio del síndrome metabólico, se encontró que los pacientes con diabetes mellitus 2 que recibían insulina lograron tasas de curación mayor que los que no requerían insulina.[32] Otro estudio que estratificó a los pacientes en severidad de la diabetes mellitus 2 (por el tratamiento requerido para control glucémico de HbA1c) demostró que el aumento de la gravedad afecta negativamente la pérdida de peso.[33] En la media de seguimiento de 20 meses, los pacientes con una enfermedad menos grave y cifras de glucosa en ayunas más alteradas experimentaron la mayor pérdida de peso, con promedio de 73% comparado con 65% para la dieta controlada; 57% para los que recibían agentes orales y 59% para los dependientes de insulina ($p = 0.01$).[34]

Una serie reciente incluyó 3668 pacientes con diabetes que se sometieron a cirugía bariátrica de enero de 2010 a febrero de 2017 de siete centros de excelencia bariátrica en Ontario, Canadá; 2872 pacientes fueron tratados con medicación farmacológica oral y 1187 con insulina; se observó que la pérdida de peso fue similar entre los dos grupos a los tres años; con media de pérdida de peso de 30.1% para el grupo de insulina *vs* 28.3% de no insulina ($p = 0.0673$). A tres años, 11.3% de los tratados con terapia oral y 59.6% de los insulinodependientes recibían medicación antidiabética ($p < 0.0001$). Entre los pacientes dependientes de insulina, la cirugía Y de Roux mostró mayor reducción con la administración de insulina con 26.5 y 40% en comparación con la manga gástrica a tres años. Los pacientes con terapia oral farmacológica experimentaron una remisión más completa de la diabetes en porcentaje de 66.5 frente a 18.5% ($p < 0.0001$) a tres años. La remisión completa en los pacientes con tratamiento con insulina fue mayor en el grupo Y de Roux que los pacientes con manga gástrica ($p < 0.0001$) en los años 1 y 2 (8.5 *vs* 5.4% y 24.4 *vs* 21.1%). La misma tendencia se encontró independientemente de la administración de insulina; con remisión completa más alta en pacientes con Y de Roux a uno y dos años [50.7 *vs* 39.8% ($p < 0.0001$) y 54.6

vs 49.1% ($p < 0.0001$)]. Se concluye que aunque los procedimientos de Y de Roux y manga gástrica representan un tratamiento eficaz para los pacientes con terapia insulínica en términos de pérdida de peso y diabetes; la incidencia de remisión completa en los pacientes dependientes de insulina es mayor con cirugía en Y de Roux en años anteriores.[35]

Un ensayo clínico prospectivo, con distribución, paralelo, doble ciego realizado en un solo centro de Auckland, Nueva Zelanda, desarrollado para estudiar el efecto de la manga gástrica y la cirugía en Y de Roux en la diabetes y la obesidad, en el que los pacientes elegidos eran de 20 a 55 años, con diabetes mellitus 2 de al menos seis meses de duración e IMC de 35 a 65 kg/m^2 fueron asignados al azar 1:1 en el grupo de manga gástrica (n = 58) y en el grupo de cirugía en Y de Roux (n = 56). El resultado primario fue la remisión de diabetes mellitus 2 definida por diferentes umbrales de HbA1c a un año. Los resultados secundarios incluyeron pérdida de peso, calidad de vida, ansiedad y síntomas depresivos, complicaciones posoperatorias y mortalidad. La media ± desviación estándar (SD) preoperatorias de IMC fue de 42.5 ± 6.2 kg/m^2, HbA1c 63 ± 16 mmol/mol (30% tratados con insulina, 28% había tenido diabetes durante 10 años). Las proporciones que alcanzaron HbA1c ≤ 38 mmol/mol, < 42 mmol/mol, < 48 mmol/mol y < 53 mmol/mol sin medicación de diabetes a un año en cirugía en Y de Roux *vs* manga gástrica fueron 38 frente a 43% ($p = 0.56$) *vs* 49% ($p = 0.85$); 75 *vs* 72% ($p = 0.83$) y 80 *vs* 77% ($p = 0.82$), respectivamente. El porcentaje medio ± desviación estándar de pérdida de peso total a un año fue mayor después de la cirugía en Y de Roux que con la manga gástrica: 32.2 ± 7.7 vs 27.1 ± 7.5%, respectivamente ($p < 0.001$). Las complicaciones gastrointestinales fueron más frecuentes después de la cirugía en Y de Roux (úlceras, fuga anastomótica, sangrado abdominal). La calidad de vida mejoró y los síntomas de depresión se redujeron significativamente en ambos grupos. En este estudio se concluyó que a pesar de una pérdida de peso significativamente mayor después de la cirugía en Y de Roux, hubo remisión de la diabetes mellitus 2 similar y mejoría psicosocial después de la manga gástrica que de la cirugía en Y de Roux a un año.[36]

La grelina es un péptido gastrointestinal implicado en la regulación del peso corporal y el equilibrio energético. Sin embargo, su comportamiento después de la cirugía bariátrica y su relación con la resistencia a la insulina siguen siendo controvertidos. Se realizó una evaluación simultánea de la asociación entre los cambios en las concentraciones de grelina y diferentes variables después de tres tipos de cirugía bariátrica. Las concentraciones de grelina se midieron en 103 sujetos obesos mórbidos antes y seis meses después de la cirugía en Y de Roux, desviación biliopancreática de Scopinaro y banda gástrica y 21 no obesos; se encontró que las concentraciones de grelina aumentaron después de la cirugía en Y de Roux ($p < 0.05$), se mantuvieron sin cambios después del bypass gástrico y disminuyeron después de la banda gástrica ($p < 0.05$).

El porcentaje de cambio en las concentraciones de grelina (Δ-ghrelina) se asoció con el tipo de cirugía en un modelo de regresión lineal múltiple ($p = 0.017$). Cuando el mismo análisis se realizó sólo en sujetos en los que se mantuvo el fondo gástrico (cirugía en Y de Roux y BPD), Δ-grelina se asoció negativamente con Δ-HOMA-IR ($p = 0.001$). En los sujetos con obesidad mórbida que se sometieron a cirugía en Y de Roux y BPD, la razón de momios de un Δ-HOMA-IR menor en pacientes con Δ-grelina en el cuartil Q1 *versus* sujetos con Δ-grelina en el cuartil Q4 fue de 8.74 (1.73-44.06) = 0.009. Se concluyó que los cambios en las concentraciones de grelina después de la cirugía bariátrica están relacionados con la existencia o ausencia del fondo gástrico. Después de la cirugía bariátrica, la disminución de la resistencia a la insulina se asoció con aumento de las concentraciones de

grelina en los procedimientos en los que el fondo no está excluido.[37]

Una revisión sistemática, que consistió en un ensayo controlado con distribución al azar y nueve cohortes, en el que el objetivo fue evaluar los resultados a largo plazo (≥ 5 años) de la cirugía bariátrica en la remisión de la diabetes, los eventos microvasculares y macrovasculares y la mortalidad entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostró que la cirugía aumentó significativamente la remisión de la diabetes (RR = 5.90; IC95%: 3.75-9.28), redujo los eventos microvasculares (RR = 0.37; IC95% = 0.30-0.46) y macrovasculares (RR = 0.52; IC95%: 0.44-0.61) y la mortalidad (RR = 0.21; IC95%: 0.20-0.21) en comparación con el tratamiento no quirúrgico. La evidencia disponible sugiere mejor remisión y menores riesgos de enfermedad microvascular y macrovascular y mortalidad en el grupo de cirugía en comparación con el grupo de tratamiento no quirúrgico en pacientes con diabetes mellitus 2 después de al menos cinco años de seguimiento.[38]

Determinantes clínicos y biológicos de la pérdida de peso y remisión de diabetes mellitus 2 después de la cirugía

Respecto a la pérdida de peso, la respuesta que se efectúa después de la ingesta de alimentos de la hormona intestinal (efecto incretina) no es pronóstico de la pérdida de peso inducida quirúrgicamente.[39] Curiosamente, las concentraciones basales más altas del receptor soluble para los productos finales de glicación avanzada (sRAGE) se han asociado con mejor pérdida de peso después de la cirugía bariátrica (*bypass* gástrico, cirugía en Y de Roux y banda gástrica laparoscópica ajustable).[40]

Un gran número de estudios han tratado de explorar los mejores predictores biológicos y clínicos de la remisión de la diabetes mellitus 2 después de la cirugía bariátrica. En este contexto, la distinción entre remitentes, nunca remitentes y recaídas (definidos en el siguiente párrafo) después de la remisión inicial es decisiva. La remisión de la diabetes mellitus 2 debe definirse con precisión y uniformidad para facilitar la comparabilidad de los resultados entre los diferentes estudios.

La remisión completa de la diabetes mellitus 2 se define como glucosa plasmática en ayunas < 100 mg/dL, HbA1c < 6% (o ambas) durante al menos un año después de la cirugía, en ausencia de tratamiento farmacológico que reduzca la glucosa. La remisión parcial de la diabetes mellitus 2 se define como glucosa en ayunas < 126 mg/dL, HbA1c < 6.5% (o ambas) de medicación antidiabética durante al menos un año.[41,42] La remisión de diabetes mellitus 2 prolongada completa, que se extiende más allá de cinco años, puede considerarse operacionalmente equivalente a curación.[42] Sin embargo, un enfoque cauteloso se justifica cuando se utilizan estos términos, especialmente al proponer algoritmos de vigilancia y tratamiento de la diabetes mellitus 2. Con base en datos de ensayos a largo plazo, se estima que la mediana del intervalo libre de diabetes mellitus 2 después de la cirugía es de 8.3 años (cirugía en Y de Roux), mientras que la recaída de diabetes mellitus 2 retirando medicación antidiabética o glucosa en ayunas > 126 mg/dL, HbA1c > 6.5% (o ambas) puede observarse hasta en 20 a 30% después de la remisión inicial durante un periodo de seis años.[43]

Los datos de un estudio de cohorte retrospectivo efectuado en un gran número de pacientes con diabetes mellitus 2 sometidos a cirugía en Y de Roux muestran que hasta 70% puede experimentar remisión completa inicial en los primeros cinco años, pero entre éstos, 35% puede padecer diabetes mellitus 2 dentro de los cinco años después de la remisión.[43]

El efecto favorable de la pérdida de peso inducida quirúrgicamente en la remisión de la diabetes mellitus 2 parece ser independiente del IMC inicial. La acumulación de evidencia sugiere que el IMC preoperatorio dentro de la gama de obesidad no es capaz de predecir con fiabilidad cardiometabólica beneficios respecto de la prevención y la remisión de la diabetes mellitus 2, la incidencia y la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares.[41] Un metanálisis recientemente publicado que se realizó de ensayos clínicos con distribución al azar, ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes, realizado en dos grupos distintos de IMC (< 35 y > 35 kg/m^2), reveló tasas similares de remisión de la diabetes mellitus 2 en ambos grupos, independientemente del IMC basal.[44] Al considerar que el IMC preoperatorio parece ser inútil como determinante de la mejoría metabólica, las trayectorias de cambio de peso corporal, es decir, el grado de reducción de peso, juegan un papel central en la predicción de los respondedores *vs* no respondedores.[43] En los pacientes que experimentan pérdida de peso masiva después de la cirugía, las tasas de remisión de la diabetes mellitus 2 son considerablemente más altas en comparación con los sujetos con menos pérdida de peso profunda, independientemente de la clasificación basal del IMC,[43] lo que sugiere que la pérdida de peso *per se* parece tener un efecto dominante.

La definición de la Federación Internacional de Diabetes del control metabólico óptimo puede ser más útil, porque el enfoque cambia de la remisión al control a largo plazo de todos los parámetros metabólicos. Como tal, los beneficios de la cirugía metabólica con respecto a la glucemia, hipertensión y dislipidemia son igualmente valorados. La administración complementaria de medicación también mejora y mantiene los beneficios metabólicos de la cirugía por más tiempo.

Más allá de la reducción de peso, la duración de la diabetes mellitus 2 basal, la administración preoperatoria de regímenes de insulina intensivos y el mal control glucémico se han asociado consistentemente con tasas más bajas de remisión de diabetes mellitus 2 y mayor riesgo de recaída.[44,45] Sin embargo, muchos argumentan que éstos son los pacientes que realmente se beneficiarían más de la cirugía metabólica, porque pueden tener las mejorías más grandes en el control metabólico, incluso si no logran una remisión completa de la hiperglucemia. Estos pacientes deben ser priorizados sobre los que pueden ser fácilmente puestos en remisión, porque los primeros suelen tener morbilidad y mortalidad más altas.

Por el contrario, una duración más corta de la diabetes mellitus 2 (< 8 años), menor glucemia en ayunas preoperatoria y procedimientos quirúrgicos que implican desviación intestinal en lugar de procedimientos gástricos sólo pueden predecir independientemente mayores tasas de remisión de la diabetes mellitus 2 y menor riesgo de reincidencia.[44] El descenso de la circunferencia basal de la cintura puede predecir, además, mayor reducción de HbA1c,[44] mientras que el área de grasa visceral de base también se vincula con mejores resultados metabólicos, especialmente en los pacientes asiáticos con diabetes mellitus 2 con aumento de la grasa visceral, a pesar de IMC sólo ligeramente elevado. Por tanto, se hace evidente que una operación temprana combinada con mejor control de la glucemia basal se espera que sea benéfica, lo que provoca la necesidad del reconocimiento temprano de los pacientes aptos para someterse a cirugía.[44,45]

Resultados a corto y mediano plazos de la cirugía bariátrica en pacientes obesos con diabetes mellitus 2

En relación con la banda gástrica laparoscópica ajustable, un estudio australiano abierto efectuado en 60 pacientes obesos (IMC 30-40 kg/m^2) con diagnóstico reciente de diabetes mellitus 2 comparó el tratamiento quirúrgico contra la tera-

pia convencional de diabetes con insistencia en la pérdida de peso y la remisión de la diabetes mellitus 2 durante un periodo de seguimiento de dos años; los autores reportaron tasas de remisión de la diabetes mellitus 2 de 73% en el grupo quirúrgico en comparación con sólo 13% en el grupo control.[46] La pérdida de peso después de la cirugía fue casi 10 veces mayor (20.7 *vs* 1.7%). En este estudio, la remisión de la diabetes mellitus 2 se relacionó con el grado de pérdida de peso y concentraciones basales de HbA1c. En otro ensayo clínico con distribución al azar de 50 pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus 2 asignados al azar a la atención intensiva de la diabetes con o sin cirugía , la remisión de la diabetes mellitus 2 a dos años se logró en 50% de los pacientes con cirugía y en 8% en el grupo control.[47]

Sin embargo, en ambos estudios faltan datos de eficacia y seguridad a largo plazo. En contraste con los datos anteriores, otro ensayo clínico con distribución al azar efectuado en pacientes obesos con diabetes mellitus 2 que comparó la cirugía con un programa intensivo de control médico de peso, informó reducciones similares de HbA1c a 3 y 12 meses en ambos grupos, pérdida similar de peso a tres meses y cambios similares en la presión arterial, los lípidos séricos, las puntuaciones de riesgo cardiovascular y los resultados de salud reportados por el paciente después de ambas intervenciones, lo que cuestiona el potencial real de la cirugía para afectar poderosamente los resultados cardiometabólicos en esta población.[48]

En un ensayo clínico con distribución al azar italiano se observó que los tres procedimientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (cirugía en Y de Roux, *bypass* gástrico y manga gástrica) de un solo centro, no cegado, 60 pacientes obesos con IMC > 35 kg/m^2 y antecedente de al menos cinco años de diabetes mellitus 2 mal controlada se asignaron al azar a tratamiento médico convencional o cirugía en Y de Roux/BPD.[49] La dosis de remisión de diabetes mellitus 2 a dos años se especificó como glucosa plasmática en ayunas < 100 mg/dL y HbA1c < 6.5% sin tratamiento farmacológico durante al menos un año y no fue alcanzada por ninguno de los pacientes tratados clínicamente, 75% de los pacientes tratados con cirugía en Y de Roux y 95% de los tratados con BPD.

En el análisis de regresión multivariante, la edad, el sexo, el IMC basal, la duración de la diabetes mellitus 2 y los cambios de peso corporal no fueron predictores significativos de la remisión de la diabetes mellitus 2 a dos años o mejoría del control glucémico a uno y tres meses.[49] Los autores concluyeron que la cirugía bariátrica puede resultar en mejor control metabólico a corto plazo en pacientes con diabetes mellitus 2 mal controlados que el tratamiento médico de alto estándar, pero la adiposidad basal y la pérdida de peso no podrían predecir mejores resultados metabólicos.[49]

En un ensayo clínico con distribución al azar de diseño similar, que comparó el tratamiento médico intensivo (IMT) con el tratamiento médico más cirugía en Y de Roux o banda gástrica en 150 pacientes severamente obesos con diabetes mellitus 2 mal controlada (HbA1c 9% basal), el porcentaje de pacientes con remisión completa de la diabetes mellitus 2, HbA1c < 6%) a un año de seguimiento fue de 42% con cirugía en Y de Roux y de 37% en el grupo de banda gástrica, en comparación con sólo 12% en el grupo de tratamiento médico intensivo.[50] El seguimiento prolongado hasta tres años después de la cirugía (resultados a medio plazo) mostró tasas de remisión de la diabetes mellitus 2 de 5% en el grupo de tratamiento médico intensivo, comparado con 38% en el grupo de cirugía en Y de Roux y 24% en el grupo de banda gástrica y administración significativamente menor de medicamentos para la reducción de la glucosa en los grupos

quirúrgicos.[51] Una diferencia importante en este estudio fue que a los pacientes se les permitió permanecer con hipoglucemiantes orales para lograr HbA1c < 6%, lo que sugiere que el beneficio de la cirugía puede ser mejorado con la administración de la medicación adecuada.

CONCLUSIONES

El tubo gastrointestinal representa un objetivo significativo para tratar la diabetes mellitus 2. Los procedimientos quirúrgicos con desviación intestinal y malabsorción subsecuente han demostrado consistentemente la capacidad de mejorar la homeostasia de la glucosa modelando las hormonas intestinales, más allá de reducir la ingesta de energía y el peso corporal. La manga gástrica laparoscópica ajustable, la cirugía en Y de Roux, el *bypass* gástrico y la derivación biliopancreática son los cuatro mejores procedimientos quirúrgicos estandarizados.

Los efectos metabólicos benéficos de la cirugía están parcialmente mediados por la pérdida de peso y restricción de energía severa, pero también hay mecanismos independientes de pérdida de peso. La mayor parte de éstos son efectos en la sensibilidad a la insulina de múltiples órganos, la función de las células β y la respuesta de la incretina, modificaciones de la microbiota intestinal, metabolismo intestinal de la glucosa y aumento de la actividad metabólica del tejido adiposo marrón.

Muchos estudios han intentado explorar los mejores predictores biológicos y clínicos de la remisión de diabetes mellitus 2 después de la cirugía. La distinción entre respondedores, nunca remitentes y recaídas después de la remisión inicial es decisiva. Una duración más corta de la diabetes mellitus 2, un mejor control glucémico preoperatorio, una HbA1c basal más baja, una circunferencia de cintura y una pérdida profunda de peso posquirúrgico se han asociado con mayores tasas de remisión de diabetes mellitus 2 y menor riesgo de recaída, pero el mayor beneficio puede ocurrir realmente en pacientes con mayor reducción de la HbA1c, aunque permanezcan medicados y no cumplan con los criterios de remisión. Curiosamente, el IMC preoperatorio no es de utilidad predictiva para los resultados metabólicos.

Muchos ensayos clínicos con distribución al azar y estudios prospectivos de cohortes de alta calidad han demostrado consistentemente efectos benéficos de la cirugía bariátrica en pacientes obesos con diabetes mellitus 2. Se ha visto que a corto y mediano plazos (hasta tres años después de la cirugía) se pierde una cantidad significativa de peso, la diabetes mellitus 2 puede remitir por completo y los factores de riesgo cardiometabólico disminuyen de manera importante. A largo plazo (más allá de cinco años), la cirugía puede lograr pérdida de peso duradera, prevenir la diabetes mellitus 2 y el cáncer, mejorar el control glucémico global (aunque la diabetes mellitus 2 podría repetirse en un porcentaje considerable de pacientes) y reducir la mortalidad total y específica de la causa. El gradiente de eficacia de los cuatro procedimientos establecidos para la pérdida de peso y la remisión de la diabetes mellitus 2 ocurrió en el siguiente orden: cirugía en Y de Roux, manga gástrica, banda gástrica laparoscópica ajustable.

De acuerdo con las directrices y recomendaciones recientemente publicadas, la cirugía metabólica debe recomendarse en pacientes aptos con obesidad de clase III, independientemente del control glucémico o de los regímenes de disminución de la glucosa y en pacientes con obesidad clase II con diabetes mellitus 2 inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento óptimo, con obesidad clase I e hiperglucemia inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento médico óptimo.

A pesar de la función bien establecida de la cirugía metabólica como herramienta terapéutica adicional contra diabetes mellitus 2, todavía queda por resolver una serie de cuestiones: la carencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, la caracterización incompleta de los determinantes de la remisión de la diabetes mellitus 2 y la escasez de estudios que investigan terapias multimodales (intervenciones quirúrgicas y farmacológicas combinadas). A través de los diferentes estudios realizados queda demostrado que para que la cirugía metabólica repercuta en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 es necesario examinar objetivamente los datos y reconocer las fortalezas, debilidades y oportunidades, porque aunque existe una gran cantidad de ciencia nueva y de alta calidad, el número de pacientes que se someten a cirugía como tratamiento contra la diabetes sigue siendo decepcionantemente bajo.

REFERENCIAS

1. Ng M, et al. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2013;384:766-781.
2. Flegal KM, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA 2016;315:2284-2291.
3. Manson JE, et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995;333:677-685.
4. Calle EE, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999;341:1097-1105.
5. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. Ann Intern Med 1985;103(Pt 2):1006-1009.
6. Semlitsch T, et al. Long-term effects of weightreducing diets in people with hypertension. 2016. Cochrane Database Syst. Rev. 3: CD008274.
7. Poirier P, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:968-976.
8. Kales A, et al. Severe obstructive sleep apnea–I: onset, clinical course, and characteristics. J Chronic Dis 1985;38:419-425.
9. Davis MA, et al. Sex differences in osteoarthritis of the knee. The role of obesity. Am J Epidemiol 1988;127:1019-1030.
10. Hartz AJ, et al. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. J Chronic Dis 1986;39:311-319.
11. Lauby-Secretan B, et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2016;375:794-798.
12. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. J Health Econ 2012;31:219-230.
13. Ponce J, et al. American society for metabolic and bariatric surgery estimation of bariatric surgery procedures in the United States, 2011-2014. Surg Obes Relat Dis 2015;11:1199-1200.
14. Ponce J, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. Surg Obes Relat Dis 2016;12:1637-1639.
15. Ponce J, et al. 2016. American society for metabolic and bariatric surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. Surg Obes Relat Dis 12:1637-1639.
16. Henrikson V. Can small bowel resection be defended as therapy for obesity? Obes Surg 1994;4:54.
17. Angrisani L, et al. Bariatric surgery worldwide 2013. Obes Surg 2015;25:1822-1832.
18. Schauer PR, et al. Laparoscopic gastric bypass surgery: current technique. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2003;13:229-239.
19. Khan S, et al. Trends in bariatric surgery from 2008 to 2012. Am J Surg 2016;211:1041-1046.
20. Carrillo-Esper R, Muciño-Bermejo MJ, Tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 2. Cir Cir 2014;82(2).
21. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: Clinical outcomes and mechanisms of action. Annu Rev Med 2010;61:393-411.
22. Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. Endocrinology 2009;150:2518-2525.
23. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg 2006;244:741-749.
24. Mason EE. Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?). Surgery Obes Surg 1999;9:223-228.
25. Frezza EE. Are we closer in finding the treatment for type 2 diabetes mellitus in morbid obesity? Are the incretins the key to success? Obes Surg 2004;14:999-1005.
26. Jirapinyo P, Jin DX, Qazi T, Mishra N, Thompson CC. A Meta-analysis of GLP-1 after Roux-en-Y gastric bypass: Impact of surgical technique and measurement strategy. Obesity Surgery 2017.

27. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Mombla'n D, Flores L, Lacy A. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. Obes Surg 2008;18(9):1077-1082.

28. Bruno G, Gruden G, Barutta F, Cavallo Perin P, Morino M, Toppino M. What is the impact of sleeve gastrectomy and gastric bypass on metabolic control of diabetes? A clinic-based cohort of Mediterranean diabetic patients. Surg Obes Relat Dis 2015;11(5):1014-1019.

29. Maraka S, Kudva YC, Kellogg TA, Collazo-Clavell ML, Mundi MS. Bariatric surgery and diabetes: implications of type 1 *vs*. insulin-requiring type 2. Obesity 2015;23(3):552-557.

30. Robert M, Belanger P, Hould FS, Marceau S, Tchernof A, Biertho L). Should metabolic surgery be offered in morbidly obese patients with type I diabetes? Surg Obes Relat Dis 2015;11(4):798-805.

31. Kadera BE, Lum K, Grant J, Pryor AD, Portenier DD, DeMaria EJ. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. Surg Obes Relat Dis 2009;5(3):305-309.

32. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Rouxen Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2003;238(4):467-484.

33. Ramos-Levi A, Sanchez-Pernaute A, Matia P, Cabrerizo L, Barabash A, Hernandez C, Calle-Pascual A, Torres A, Rubio M. Diagnosis of diabetes remission after bariatic surgery may be jeopardized by remission criteria and previous hypoglycemic treatment. Obes Surg 2013;23(10):1520-1526.

34. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133-2135.

35. Lemus R, Karni D, Hong D, Gmora S, Breau R, Anvari M. The impact of bariatric surgery on insulin-treated type 2 diabetes patients. Surgical Endoscopy 2017.

36. Murphy R, Evennett NJ, Clarke MG, Robinson SJ, Humphreys L, Jones B, et al. Sleeve gastrectomy *versus* Roux-en-Y gastric bypass for type 2 diabetes and morbid obesity: double-blind randomised clinical trial protocol. BMJ Open 2016 Jul 4;6(7):e011416. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011416.

37. Santiago-Fernandez C, Garcia-Serrano S, Tome M, Valdes S, Ocana-Wilhelmi L, Rodriguez-Canete A, et al. Ghrelin levels could be involved in the improvement of insulin resistance after bariatric surgery. Endocrinologia, diabetes y nutrición 2017;64(7):355-62.

38. Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. 2017.

39. Abdeen G, Le Roux CW. Mechanism underlying the weight loss and complications of roux-en-Y gastric bypass. Review Obes Surg 2016;26:410-421. doi: 10.1007/s11695-015-1945-7.

40. Parikh M, Chung M, Sheth S, McMacken M, Zahra T, Saunders JK, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. Ann Surg 2014;260:617-622. doi: 10.1097/SLA.0000000000000919.

41. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133-2135. doi: 10.2337/dc09-9036.

42. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Delegates of the 2nd diabetes surgery summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016;39:861-877. doi: 10.2337/dc16-0236.

43. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. Obes Surg 2013;23:93-102. doi: 10.1007/s11695-012-0802-1.

44. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. Ann Surg 2015;261:459-467. doi: 10.1097/SLA.0000000000000863.

45. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, et al. Determinants of diabetes remission and Glycemic control after bariatric surgery. Diabetes Care 2016;39:166-174. doi: 10.2337/dc15-0575.

46. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:316-323.

47. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:545-552. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70066-X.

48. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, Halperin F, Foster K, Goebel-Fabbri A, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2546-2556. doi: 10.1210/jc.2015-1443.

49. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1200111.

50. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;366:1567-1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225

51. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med 2014;370:2002-13.

NUEVO

Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR[1]

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.[3,5,6]

SÍNTOMAS[2]

DOLOR / ARDOR

HORMIGUEO / QUEMAZÓN

DOSIS 2 A 3 VECES AL DÍA[8]

BENEFICIOS:

EFICACIA

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN*.[3]

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

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la **reducción** del **dolor.**[4]

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO[5]

Baja incidencia de eventos adversos.[5]

Buena tolerabilidad.[6]

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.[7]

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

Referencias:

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

Reg. Núm. 068M2015 SSA IV, No. de Ingreso: 173300202C0751.

LIOMONT 80 Años Infinitamente

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):435-442.

Biología molecular del virus de la hepatitis C

Molecular biology of hepatitis C virus.

Santiago Dueñas-Carrera,[1] Nelson Acosta-Rivero,[1] Juan Morales-Grillo,[1] Waldo O García-Ferrera[2]

Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se distribuye en todo el mundo, frecuentemente se convierte en hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. El genoma del VHC es una molécula de ARN monocatenario, de polaridad positiva, de aproximadamente 9.6 kb de longitud. Esta revisión resume el conocimiento actual y los avances recientes en la investigación de la biología molecular del VHC.

PALABRAS CLAVE: Virus de la hepatitis C; VHC; hepatitis crónica; cirrosis; hepatocarcinoma.

Abstract

Infection with hepatitis C virus (HCV), which is distributed worldwide, often becomes in chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The HCV genome is a single-stranded RNA molecule of positive polarity approximately 9.6 kb in length. This review summarizes the current knowledge of recent advances in the investigation of the molecular biology of HCV.

KEYWORDS: Hepatitis C virus; HCV; Chronic hepatitis; Cirrhosis; Hepatocellular carcinoma.

[1] Departamento de Vacunas, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.
[2] Jefe del Departamento de Gastroenterología, Sección Hepatología, Hospital Universitario Calixto García, La Habana, Cuba.

Recibido: noviembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia
Waldo O García Ferrera
waldogferrera63@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Dueñas-Carrera S, Acosta-Rivero N, Morales-Grillo J, García-Ferrera WO. Biología molecular del virus de la hepatitis C. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):435-442.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1903

CARACTERÍSTICAS DEL GENOMA Y DE LAS PROTEÍNAS VIRALES

El VHC es un virus de ARN de simple cadena, de polaridad positiva, que se clasifica dentro del género Hepacivirus de la familia *Flaviviridae*.[1] En el virión, la cadena simple de ARN está protegida por una cápsida proteica que, a su vez, está cubierta por una envoltura, como demuestra el hecho de ser sensible al cloroformo.[2] La envoltura viral está compuesta por elementos virales y del hospedero.

Se ha demostrado la existencia de partículas icosahédricas de 50-75 nm aproximadamente y otras más pequeñas de 30-35 o 45-55 nm, en estudios de microscopia electrónica de partículas de VHC en suero, extracto de hígado o en líneas de células B o T humanas, infectadas de manera ineficiente con suero de VHC *in vitro*.[3-5] Los análisis demostraron que la densidad de los viriones del VHC puede variar considerablemente desde 1.03 a 1.20 g/mL.[4]

El genoma del VHC consta de aproximadamente 9.6 kb. Los primeros 341 nucleótidos (nt) constituyen la región 5′ no traducida que forma estructuras secundarias y terciarias estables. Este fragmento es muy conservado, mostrando más de 90% de identidad de secuencia nucleotídica entre 81 aislamientos diferentes.[6] Esta región contiene múltiples codones AUG antes del sitio de inicio de la traducción, así como regiones que intervienen en la replicación y en la traducción. Tal es el caso de los elementos que funcionan como sitio interno de entrada al ribosoma y que, por tanto, diferencian la traducción del genoma viral de la que tiene lugar para los ARNm celulares.[7] El sitio interno de entrada al ribosoma elimina la necesidad de una estructura 5′cap o de un extremo 5′ libre en el mensajero de traducción. El sitio interno de entrada al ribosoma comprende los nt del 44 al 354 del genoma viral, solapándose con los primeros 13 nt de la región codificante. A continuación de la región 5′ no traducida, el genoma del VHC contiene un marco abierto de lectura que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos (aa). Este precursor proteico es procesado cotraduccionalmente y postraduccionalmente por una combinación de proteasas virales y del hospedero,[8] rindiendo al menos 10 proteínas individuales (**Figura 1**). Del extremo N-terminal al C-terminal se ubican las proteínas: C, E1, E2, p7 (proteínas estructurales), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (proteínas no estructurales).[9]

La región que codifica para la proteína de la cápsida está conservada entre los diferentes aislamientos correspondientes a distintos genotipos, mostrando una homología a nivel nucleotídico de más de 90%.[10] La proteína de la cápsida es rica en aminoácidos básicos (arginina y lisina) y residuos de prolina. Diferentes estudios indican que la forma inmadura de este antígeno viral es una proteína de 23 kDa (*P23*), compuesta de 191 aminoácidos, no glicosilada. La proteína de la cápsida es procesada de la poliproteína viral por una peptidasa señal de la célula hospedera. Se puede presentar en dos formas: una mayoritaria de 21 kDa[11] y otra forma menor de 19 kDa.[12] El carácter de nucleocápsida de esta proteína viral se ha comprobado por estudios de inmunomicroscopia electrónica de viriones tratados con detergente.[3] De hecho, la forma de 21 kDa parece ser el componente principal de la cápsida viral y tanto esta variante,[13,14] como otra que abarca los primeros 120 aa de este antígeno,[15] han demostrado tener una capacidad intrínseca de autoensamblaje. La forma menor es transportada al núcleo debido a la existencia de señales de localización nuclear como las ubicadas de los aa 5-13, 38-43 y 58-71, así como a la ausencia del dominio C-terminal hidrofóbico que es el responsable de la asociación de la proteína de la cápsida a las membranas del retículo endoplasmático (RE) y a gotas de lípidos.[16] La región que comprende los aa 38-43 (38-PRRGPR-43) es bien conservada en los diferentes subtipos del VHC aislados y

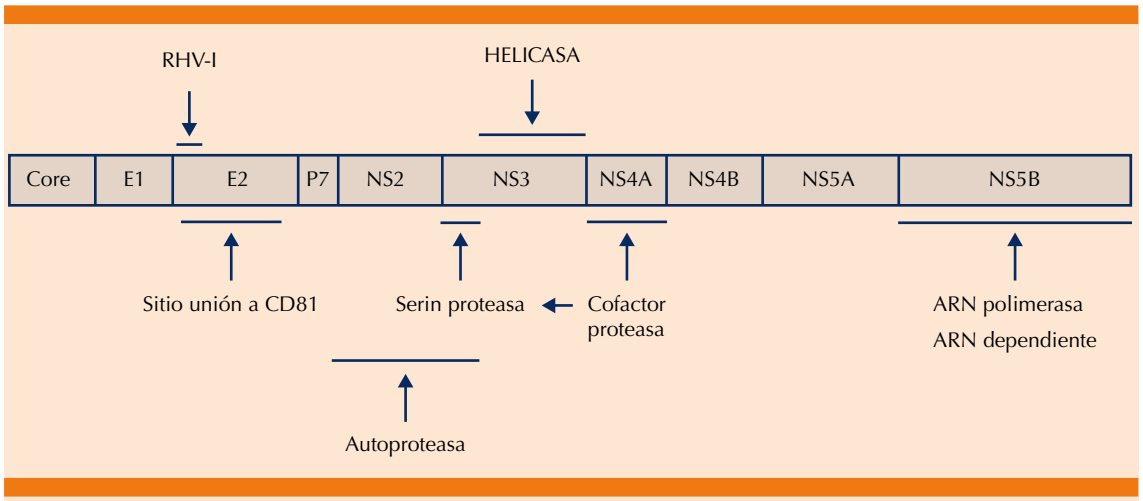


Figura 1. Representación esquemática de la poliproteína del VHC.

resulta suficiente para la localización nuclear de la proteína de la cápsida. Además, varios grupos han descrito que la cápsida se une a la región 5′ no traducida del VHC,[17,18] lo que puede ser importante para la encapsidación y el ensamblaje de la partícula viral. Se ha demostrado también la unión inespecífica de la cápsida a ARN[17] y ADN.[19] Otro paso del ensamblaje del virión que se ha podido establecer es la multimerización de la cápsida.[20] Por último, la proteína de la cápsida se ha vinculado con la regulación de diferentes genes en las células infectadas por el VHC, que incluyen su implicación en la inhibición de la apoptosis y la transformación a fenotipo tumorigénico.[21-23] Sin embargo, estudios adicionales serán necesarios para aclarar el papel real de la proteína de la cápsida durante la infección por el VHC.

La glicoproteína E1 forma parte de la envoltura del virión y consta de 192 aa (del 192 al 383) con peso molecular de 32-35 kDa. Tiene un péptido señal, seguido de una secuencia de corte en su extremo amino terminal. Su extremo carboxílico es hidrofóbico y tiene dos secuencias homólogas a segmentos transmembránicos, entre los que se incluyen cinco motivos de glicosilación, de los que sólo se utilizan cuatro.[24]

La segunda glicoproteína (gp72), también llamada E2/NS1, parece intervenir en la interacción inicial del virus con la célula hospedera. Esta proteína también ha evidenciado su capacidad para interactuar con la proteína cinasa dependiente de ARN de doble cadena, por lo que se ha relacionado con los mecanismos de resistencia al interferón. Este antígeno viral contiene 10 sitios de glicosilación y se presenta en dos formas fundamentales: una variante que abarca desde el aa 384 al 809 y otra que comprende la región del 384 al 746.[25] Esto se debe a que la proteína tiene dos tipos de procesamiento. Puede mantenerse intacta o puede sufrir un corte por una peptidasa entre los aa 746 y 747, que da lugar a una E2 truncada y a una proteína denominada p7.[9] El polipéptido p7 tiene una masa molecular aproximada de 7 kDa y consiste principalmente de aa hidrofóbicos. Esta proteína forma un canal iónico sensible a amantadina, que pudiera jugar un papel importante en la replicación viral. La distribución de esta proteína parece ser regulada de forma compleja, lo que sugiere que tenga múltiples funciones en el ciclo de vida del VHC, intracelularmente y en el virión.[26]

Las proteínas de la envoltura E1 y E2 interactúan de manera no covalente entre ellas para formar

heterodímeros que se localizan en el retículo endoplasmático de la célula infectada, debido a la existencia de dominios transmembranas en estos antígenos. Ambas proteínas de la envoltura se distinguen por una marcada variabilidad, incluso dentro de un mismo individuo. En la proteína E2 se han descrito dos regiones hipervariables (RHV-I y RHV-II). La primera, de 30 aa, se ha evidenciado en todos los aislamientos virales y comienza justo con el inicio de la proteína (aa 384). La segunda RHV se ha descrito sólo en los aislamientos de genotipo 1b y abarca 7 aa (aa 454-460).[27] Además, la glicoproteína E1 tiene una región con variabilidad moderada que abarca los aa 215-255.

La NS2 es una proteína integral de membrana de 23 kDa, de carácter hidrofóbico.[11] Esta proteína contiene un posible dominio de proteasa del tipo cisteína[28] que, junto a un tercio de la NS3, ubicado hacia la región N-terminal, forma una proteasa estimulada por Zn responsable del corte entre la NS2 y la NS3, por lo que se le considera autocatalítica. La NS3, por su parte, es una proteína de 70 kDa y codifica tres actividades enzimáticas, una proteasa del tipo serina[29] y una combinación NTPasa/helicasa. Se ha demostrado la formación de complejos heterodiméricos NS2/NS3 *in vivo*.[30] Además de ser una proteína multifuncional, la proteína NS3 afecta varias funciones celulares.[25] El polipéptido hidrofóbico NS4A, de 8 kDa aproximadamente, es necesario para el corte por parte de NS3. La NS4A puede mediar la asociación de NS3 con la membrana del retículo endoplasmático, lo que puede ser importante para la función de la proteasa.[18] La NS4B es una proteína de 27 kDa poco conocida, aunque parece formar parte del complejo de replicación viral.[18]

En la NS5A se ha localizado una región relacionada con la sensibilidad del subtipo 1b del VHC al tratamiento con interferón.[31] Asimismo, esta proteína es capaz de reprimir a la proteína cinasa inducida por interferón, activada por ARN de doble cadena, por interacción directa con el dominio catalítico. Por estos datos, la proteína NS5A parece intervenir en el mecanismo que confiere resistencia al efecto antiviral del interferón en las células infectadas. Se ha encontrado, además, que esta proteína sufre fosforilación en residuos de serina en su región central. Esto ocurre cuando la proteína NS5A es expresada como parte de una poliproteína NS3-NS5, lo que sugiere que se produce la formación de un complejo NS3-NS5A responsable de la fosforilación diferencial de NS5A. Este proceso de fosforilación es dependiente y dirigido por NS4A.[32] Se ha reportado que cuando se eliminan porciones de la región N-terminal de la NS5A, esta proteína funciona como un activador transcripcional potente, ésta es una actividad potencial de la proteína NS5A.[25] La NS5A interactúa con varias proteínas celulares e interviene en la replicación del VHC.

Por su parte, la NS5B contiene un motivo característico de las polimerasas que usan moldes de ARN. Está demostrado que esta proteína tiene una localización perinuclear.[33] Su interacción con membranas sugiere que la replicación debe ocurrir asociada con las membranas del retículo endoplasmático alrededor del núcleo.[33] Los trifosfatos de ribavirina no tienen efecto en su actividad polimerasa, por lo que el efecto terapéutico observado en los pacientes no está relacionado con la inhibición de la polimerasa viral.[32] Las proteínas asociadas con membranas de vesículas humanas (VAP-A y VAP-B) parecen ser factores hospederos esenciales en la replicación del VHC, mediante la unión de NS5A y de NS5B.[34] Hace poco se sugirió que la proteína NS5B pudiera tener un papel adicional en la patogénesis del VHC, al relacionarse con el retardo en la progresión del ciclo celular de hepatocitos a través de la inducción de interferón beta.[35]

Al final de la molécula de ARN del VHC se localiza la región 3′ no codificante que incluye una porción de 40 nt poco conservada, una

cola de poli U de longitud heterogénea, y una secuencia altamente conservada de 98 nt que forma estructuras secundarias y terciarias estables y parece jugar un papel importante en la replicación viral.[36]

Heterogeneidad viral

La comparación de secuencias nucleotídicas de diferentes aislamientos en todo el mundo indica que el VHC es muy heterogéneo. Los aislamientos del VHC pueden separarse en, al menos, seis tipos principales, subdivididos en más de 50 subtipos.[37] Los subtipos se designan por un número arábigo que corresponde al del tipo principal en el que se clasifica, seguido por una letra minúscula en orden según el descubrimiento (por ejemplo: 1a, 1b, 2a, 2b…). La prevalencia de estos genotipos varía marcadamente en las diferentes partes del mundo. Los subtipos 1a y 1b abarcan 70% de los casos de infección por el VHC. Esta heterogeneidad tiene una connotación especial en el desarrollo de vacunas porque dificulta la obtención de un producto de este tipo que dé protección global. La heterogeneidad y la existencia de diferentes genotipos también complica el tratamiento terapéutico y el diagnóstico molecular.[38]

La causa de esta heterogeneidad es la alta tasa de error de la ARN polimerasa dependiente de ARN y la carencia de mecanismos de corrección durante la síntesis del ARN viral. El VHC tiene capacidad de mutar estimada entre 10^{-3} y 10^{-4} sustituciones por sitio de genoma por año.[39] Este valor es suficientemente alto como para que coexista en un individuo infectado una población relacionada de diferentes genomas del virus, de los que uno se hace predominante bajo la presión del sistema inmunitario. Este fenómeno es conocido como dinámica de "cuasiespecies" y constituye un mecanismo rápido y eficiente para el escape del virus a la respuesta inmunitaria del organismo.[10,40] La distribución de "cuasiespecies" parece fluctuar a lo largo de la infección.[32] Existen denominados "puntos calientes" o zonas donde ocurren mutaciones con mayor frecuencia, principalmente ubicados en la región N-terminal de la proteína E2, concentrados en las dos regiones hipervariables descritas. Las mutaciones en estas dos regiones provocan con alta frecuencia cambios de aminoácidos,[32] con la consiguiente implicación para el reconocimiento antigénico por parte del sistema inmunitario hospedero.

Ciclo viral

Los hepatocitos son el blanco principal de la infección y la replicación del VHC. Este virus, además de infectar los hepatocitos, es capaz de infectar células sanguíneas, como las células mononucleares de sangre periférica y los polimorfonucleares.[41] La infección de células mononucleares de sangre periférica y de linfocitos T infiltrados en el hígado parece caracterizar la infección crónica, mientras que es rara en portadores sanos de anticuerpos del virus y en formas aliviadas espontáneamente.[42] La unión del virus a la célula hospedera requiere la interacción de la proteína E2 o el complejo E1/E2 con un complejo de receptores que está presente en la superficie celular. Hasta el momento, el complejo receptor celular del VHC no se ha identificado. Sin embargo, parece ser que la molécula CD81 participa en esa interacción, como lo indica su unión a partículas virales.[43] De manera alternativa, la asociación de partículas del VHC con β-lipoproteínas e inmunoglobulinas pudiera indicar que la entrada del VHC a la célula podría estar mediada por los correspondientes receptores de estas moléculas.[44] La fusión de la envoltura viral con la membrana celular ocurre en el compartimiento endocítico y está relacionada con el pH bajo (microambiente ácido) que provoca cambios en las proteínas E1 y E2 del VHC, exponiéndose el péptido de fusión. Después de la entrada a la célula, el ARN viral es liberado de la nucleocápsida en el citoplasma.[45] Posteriormente, el genoma viral es traducido a

partir del sitio interno de entrada al ribosoma y la poliproteína viral es procesada proteolíticamente en las proteínas virales individuales. La mayor parte de estas proteínas, si no todas, forman un complejo multiproteico altamente ordenado y fuertemente asociado con las membranas intracelulares. Dentro de este complejo, la cadena positiva de ARN es copiada a un intermediario de cadena negativa, que a su vez sirve de molde para la síntesis de un exceso de la progenie de cadena positiva. El principal componente en la replicación lo constituye la NS5B, la ARN polimerasa ARN dependiente, que produce la nueva cadena de ARN mediante el mecanismo de síntesis *de novo*, o sea, sin necesidad de un cebador inicial, aunque las regiones no codificantes pudieran funcionar también para proporcionar el cebador. La cadena positiva, sintetizada por esta vía, puede usarse para la síntesis de nuevas cadenas negativas, para la traducción o para la encapsidación en partículas virales.[36] El autoensamblaje de las proteínas estructurales ocurre en el lumen del retículo endoplasmático, del que adquiere parte de los componentes de la envoltura del virión. Durante este proceso ocurre la formación de multímeros intermediarios de la cápsida y de heterodímeros de la E1 y la E2.[46] Por último, el virus parece ser exportado de la célula por la vía secretora constitutiva a través del complejo de Golgi.[36]

El nivel de viremia promedio en los pacientes infectados crónicamente es de alrededor de 3.5 millones de copias/mL,[47] independientemente del genotipo viral.[38] Las concentraciones de ARN viral tienen poca fluctuación y su cinética se ha relacionado con la cinética de la proteína de la cápsida en el suero de los individuos crónicos no tratados con antivirales. Los cálculos muestran un mínimo de producción viral y clarificación diaria de aproximadamente 10^{11} a 10^{13} viriones en individuos crónicos no tratados. El virus libre tiene un tiempo de vida medio de 1.5 a 4.6 h, mostrando un recambio de 97 a 99% por día. En cambio, el virus dentro de la célula tiene un tiempo de vida media que varía entre 1.7 y más de 70 días, con recambio diario de 1 a 33%.[38] La existencia de células infectadas en estado de latencia, en las que el periodo no productivo es considerablemente más largo que el ciclo productivo de la infección, es un factor importante en la infección por el VHC.[38]

CONCLUSIONES

El virus de la hepatitis C establece una compleja interacción con el organismo hospedero a través de las proteínas virales. La heterogeneidad viral, la modificación de funciones celulares por parte de las proteínas virales, incluida la acción sobre células del sistema inmunitario, constituyen los principales mecanismos empleados por el virus de la hepatitis C para lograr su persistencia en el organismo hospedero.

REFERENCIAS

1. Mayo MA, Pringle CR. Virus taxonomy 1997. J Gen Virol 1998;79(Pt 4):649-657.
2. Feinstone SM, Mihalik KB, Kimimura T, Alter HJ, London WT y Purcell RH. Inactivation of hepatitis C virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. Infect Immunol 1993;41:816-821.
3. Takahashi K, Kishimoto S, Yoshizawa H, Okamoto H, Yoshikawa A y Mishiro S. p26 protein and 33 nm particle associated with nucleocapsid of hepatitis C virus recovered from the circulation of infected hosts. Virology 1992;191:431-434.
4. Prince AM, Huima-Byron T, Parker TS y Levine DM. Visualization of Hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins. J Virol Hepatitis 1996;3:11-17.
5. Shimizu YK, Feinstones SM, Kohara M, Purcell RH y Yoshikura H. Hepatitis C Virus: Detection of intracellular virus particles by electron microscopy. Hepatology 1996;23:205-209.
6. Bukh J, Purcell RH y Miller RH. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89(11):4942-4946.
7. Honda M, Ping L-H, Rijnbrand RCA, Amphlett E, Clarke B, Rowlands DT y Lemon SM. Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-lengh hepatitis C virus RNA. Virology 1996;22:31-42.
8. Manabe S, Fuke I, Tanishita O, Kaji C, Gomi Y, Yoshida S, Mori C, Takamizawa A, Yosida I, Okayama H. Production

of nonstructural proteins of hepatitis C virus requires a putative viral protease encoded by NS3. Virology 1994;198(2):636-644.

9. Takamizawa A, Mori C, Fuke I, Manabe S, et al. Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolate from human carriers. J Virol 1991;65:1105-1113.

10. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin Liver Dis 1995;15(1):41-63.

11. Santolini E, Migliaccio G, La monica N. Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. J Virol 1994;68:3631-3641.

12. Lo S-Y, Masiarz F, Hwang SB, Lai MMC, Ou J-H. Differential subcellular localization of hepatitis C virus core gene products. Virology 1995;213:455-461.

13. Acosta-Rivero N, Alvarez-Obregon JC, Musacchio A, Falcon V, Dueñas-Carrera S, Marante J, Menendez I, Morales J. *In vitro* self-assembled HCV core virus-like particles induce a strong antibody immune response in sheep. Biochem Biophys Res Commun 2002;290(1):300-4.

14. Acosta-Rivero N, Rodriguez A, Musacchio A, Falcon V, Suarez VM, Martinez G, Guerra I, Paz-Lago D, Morera Y, de la Rosa MC, Morales-Grillo J, Dueñas-Carrera S. *In vitro* assembly into virus-like particles is an intrinsic quality of Pichia pastoris derived HCV core protein. Biochem Biophys Res Commun 2004;325(1):68-74.

15. Acosta-Rivero N, Rodriguez A, Mussachio A, Poutu J, et al. A C-terminal truncated hepatitis C virus core protein variant assembles *in vitro* into virus-like particles in the absence of structured nucleic acids. Biochem Biophys Res Commun 2005;334(3):901-6.

16. Chang SC, Yen J-H, Kang H-Y, Jang M-H, Chang M-F. Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis C virus. Biochem Biophys Res Commun 1994;205(2):1284-1290.

17. Hwang SB, Lo S-Y, Ou J-H, Lai MMC. Detection of cellular proteins and viral core protein interacting with the 5' untranslated region of hepatitis C virus RNA. J Biomed Sci 1995;2:227-236.

18. Reed KE, Rince MC. Molecular characterization of hepatitis C virus in hepatitis C virus, Reesink HW (ed). Curr Stud Hematol Blood Transf Basel, Karger 1998;2:1-37.

19. Acosta-Rivero N, Rodriguez A, Musacchio A, Falcon V, Suarez VM, Chavez L, Morales-Grillo J, Dueñas-Carrera S. Nucleic acid binding properties and intermediates of HCV core protein multimerization in Pichia pastoris. Biochem Biophys Res Commun 2004;323(3):926-31.

20. Matsumoto M, Hwang SB, Jeng K-S, Zhu N, Lai MMC. Homotypic interaction and multimerization of hepatitis C core protein. Virology 1996;218:43-51.

21. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. Nat Med 1998;4:1065-7.

22. Marusawa H, Hijikata M, Chiba T, Shimotohno K. Hepatitis C virus core protein inhibits Fas- and tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis via NF-kappaB activation. J Virol 1999;73:4713-20.

23. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, Braciale TJ, Hahn YS. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. J Clin Invest 2000;106: 1239-49.

24. Fournillier A, Cahour A, Escriou N, Girard M, Wychowski C. Processing of the E1 glycoprotein of hepatitis C virus expressed in mammalian cells. J Gen Virol 1996;77:1055-1064.

25. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. Acta Med Okayama 2001;55(3):133-159.

26. Griffin S, Clarke D, McCormick C, Rowlands D, Harris M. Signal peptide cleavage and internal targeting signals direct the hepatitis C virus p7 protein to distinct intracellular membranes. J Virol 2005;79(24):15525-36.

27. Rosa D, Campagnoli S, Moretto C, Guenzi E, et al. A quantitative test to estimate neutralizing antibodies to the hepatitis C virus: Cytofluorimetric assessment of envelope glycoprotein 2 binding to target cells. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:1759-1763.

28. Gorbalenya AE, Snijder EJ. Viral cysteine proteinases. Persp Drug Discov Des 1996;6:64-86.

29. Steinkühleer C, Tomei L, De Francesco R. *In vitro* activity of hepatitis C virus NS3 purified from recombinant baculovirus-infected Sf9 cells. J Biol Chem 1996;271:6367-6373.

30. Kiiver K, Merits A, Ustav M, Zusinaite E. Complex formation between hepatitis C virus NS2 and NS3 proteins. Virus Res. 2005. Publicación electrónica antes de impresión.

31. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis 1b. J Clin Invest 1995;96:224-230.

32. Kato N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation. Microb Comp Genomics 2000;5(3):129-151.

33. Hwang SB, Park K-J, Kim Y-S, Syng YC, Lai MMC. Hepatitis C virus NS5 B protein is a membrane associated phosphoprotein with a predominantly perinuclear localization. Virology 1997;227:439-446.

34. Hamamoto I, Nishimura Y, Okamoto T, Aizaki H, et al. Human VAP-B is involved in hepatitis C virus replication through interaction with NS5A and NS5B. J Virol 2005;79(21):13473-82.

35. Naka K, Dansako H, Kobayashi N, Ikeda M, Kato N. Hepatitis C virus NS5B delays cell cycle progression by inducing interferon-beta via Toll-like receptor 3 signaling pathway without replicating viral genomes. Virology 2005. Publicación electrónica antes de impression.

36. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of the hepatitis C virus. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14(2):241-254.

37. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2005;42(4):962-73.

38. Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 2001;5(4):917-930.
39. Abe K, Inchauspe G, Fijisawa K. Genomic characterization and mutation rate of hepatitis C virus in patients who contracted hepatitis during an epidemic of NANBH in Japan. J Gen Virol 1992;73:2725-2729.
40. Alfonso V, Mbayed VA, Sookoian S, Campos RH. Intra-host evolutionary dynamics of hepatitis C virus E2 in treated patients. J Gen Virol 2005;86(Pt 10):2781-6.
41. Lamelin JP, Zoulim F, Trépo C. Lymphotropism of hepatitis B and C viruses: an update and a newcomor. Int J Clin Lab Res 1995;25:1-6.
42. Zignego AL, De Carli M, Monti M, Careccia G, et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. J Med Virol 1995;47:58-64.
43. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938-941.
44. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low-density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(22):12766-12771.
45. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature 2005;436:933-938.
46. Blanchard E, Brand D, Trassard S, Goudeau A, Roingeard P. Hepatitis C virus-like particle morphogenesis. J Virol 2002;76(8):4073-4079.
47. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485-1492.

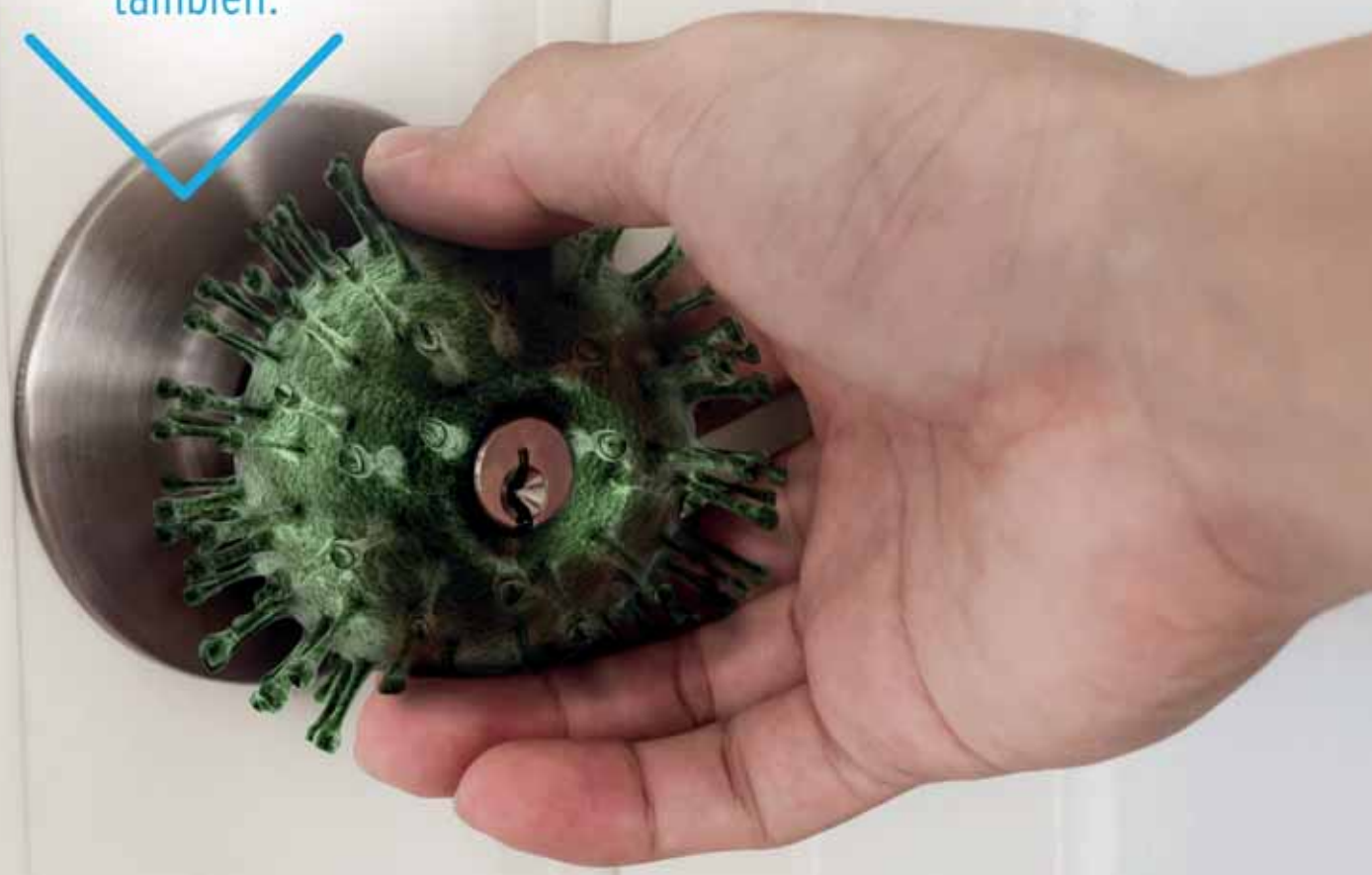
AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

El riesgo de influenza
está en todas partes.

Seltaferon®
OSeltamivir 75
también.



Antiviral SELECTIVO para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 173300202C6923 Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV

LIOMONT 80 Años Infinitamente

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Artículo de revisión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):443-476.

Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias

Multidisciplinary meeting of experts for diagnosis and treatment of osteoarthritis. Up-to-date based on evidence.

Rolando Espinosa-Morales,[1] Jesús Alcántar-Ramírez,[2] César Alejandro Arce-Salinas,[3] Luis Miguel Chávez-Espina,[4] Jorge A Esquivel-Valerio,[5] Jaime José Gutiérrez-Gómez,[6] Laura De la Lanza,[7] José Luis Martínez-Hernández,[8] Carlos Méndez-Medina,[9] Manuel Robles-San Román,[10] Ernesto Santillán-Barrera,[11] Fernando Torres-Roldán,[12] Jesús Ojino Sosa-García,[13] Jorge Aldrete-Velasco,[14] Alejandra Romero-González[15]

Resumen

La osteoartritis es una enfermedad articular crónica degenerativa, es la afección articular observada con más frecuencia en la población adulta y una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, por lo que es de importancia el diagnóstico y tratamiento en las fases tempranas de la enfermedad. En la actualidad los nuevos tratamientos, además de aliviar el dolor, pueden disminuir la limitación funcional y modificar el curso de la enfermedad. El objetivo de este artículo es actualizar la evidencia acerca del diagnóstico y de las nuevas formas de tratamiento de la osteoartritis, así como evaluar los cambios en la evidencia que ha habido en relación con la guía anterior. Para la elaboración de la guía motivo de esta reunión, se contó con la participación de especialistas en Medicina Interna, Reumatología, Ortopedia y Rehabilitación física, un bibliotecario y un experto en metodología; se realizó una búsqueda extensa en PubMed y en otros sitios web especializados. Se estableció una serie de recomendaciones y niveles de evidencia basados en la bibliografía consultada. Se concluye que la osteoartritis es una enfermead compleja que implica múltiples factores de riesgo, por lo que es importante tomar en cuenta que el tratamiento es multidisciplinario y consta de un enfoque no farmacológico y uno farmacológico; sin embargo, es necesario crear una cultura preventiva de la osteoartritis en los médicos tratantes, en la que se eduque y se dé información al paciente para evitar que la enfermedad progrese.

PALABRAS CLAVE: Osteoartritis; enfermedad articular crónica degenerativa.

Abstract

Osteoarthritis, a chronic degenerative joint disease, is the joint condition most frequently observed in the adult population; is one of the leading causes of disability worldwide. Therefore, it is important the diagnosis and treatment in the early stages of the disease. Currently new therapies, in addition to relieving pain, can reduce functional limitation and modify the course of the disease. The objective of this article is to update the evidence on diagnosis and new forms of osteoarthritis treatment, as well as to evaluate the changes in the evidence that has been in relation to the previous guide. For the elaboration of the guide, there was participation of specialists (Internal Medicine, Rheumatology, Orthopedics and Physical Rehabilitation), a librarian and an expert in methodology; an extensive search was carried out in PubMed and other specialized websites. A series of recommendations and levels of evidence were established based on the bibliography consulted. Concluding that osteoarthritis is a complex pathology involving multiple risk factors, it is important to consider that the treatment is multidisciplinary and consists of a non-pharmacological approach and a pharmacological treatment; however, it is necessary to create a preventive culture on osteoarthritis in treating doctors, in which the patient is educated and given information to prevent the disease from progressing.

KEYWORDS: Osteoarthritis; Chronic degenerative joint disease.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia
Jorge Aldrete Velasco
doctoraldretej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Espinosa-Morales R, Alcántar-Ramírez J, Arce-Salinas CA, Chávez-Espina LM y col. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):443-476. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1433

[1] Internista y reumatólogo. Jefe del Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.
[2] Internista, Hospital General Regional 220, IMSS, Toluca, Estado de México.
[3] Internista y reumatólogo. Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.
[4] Ortopedista y traumatólogo, Hospital Regional Puebla, ISSSTE, Puebla, Pue.
[5] Internista y reumatólogo. Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
[6] Presidente del Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología, AC, Subjefe del Servicio de Ortopedia, Hospital Gilberto Gómez Maza, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.
[7] Médico especialista en Medicina de Rehabilitación. Tesorera de la Academia Mexicana para la Parálisis Cerebral y Trastornos del Neurodesarrollo. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Gustavo Baz, Universidad Teletón.
[8] Médico especialista en Medicina de Rehabilitación, Director Médico Sport Care, Ciudad de México.
[9] Internista, Hospital Español de México, Ciudad de México.
[10] Internista y reumatólogo, Centro Médico de Toluca, Metepec, Estado de México.
[11] Ortopedista y traumatólogo, Hospital Español de México, Ciudad de México.
[12] Ortopedista y traumatólogo. Vicepresidente del Colegio Mexicano de Ortopedia.
[13] Internista. Servicio de Atención del Enfermo en Estado Crítico, Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médica Sur. UTI Obstétrica, Hospital General de la Ciudad de México, OD.
[14] Internista. Compilador de la Guía. Paracelsus SA de CV.
[15] Médico cirujano.

OBJETIVO

La reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis con actualización basada en evidencias tuvo como objetivo mantener la vigencia de las recomendaciones con base en la mejor evidencia científica y ser un marco de referencia para la toma de decisiones en cuanto al diagnóstico y tratamiento del paciente con osteoartritis. Entre sus principales objetivos, así como actualizaciones con respecto a la guía previa, se encuentran:

- Evaluar la asociación entre nuevos marcadores inflamatorios y hallazgos radiográficos.
- Mostrar el papel de las nuevas técnicas de resonancia magnética para determinar el grado de pérdida del cartílago articular.
- Evaluar el efecto de los neuromoduladores como duloxetina para el tratamiento del dolor.
- Identificar la evidencia científica de los fármacos modificadores de los síntomas (SMOAD –*symptom modifying osteoarthritis drugs*).
- Mostrar la importancia del manejo rehabilitatorio.

Mostrar la importancia de la aplicación de medidas preventivas y educación en salud como parte de un manejo integral del paciente con osteoartritis.

JUSTIFICACIÓN

Existe aumento de la prevalencia de la osteoartritis en todo el mundo, lo que representa una pérdida aproximada de 2.3 años de vida saludable.[1] Es una de las 10 primeras causas de invalidez total en México, lo que incrementa la carga económica y social del país y se espera que su frecuencia se siga elevando debido al aumento de la esperanza de vida y a los hábitos poco saludables de la población.[1] El tratamiento

de la enfermedad tiene como objetivos: disminuir el dolor, mantener la movilidad articular y minimizar la discapacidad; por ello, la búsqueda de nuevos tratamientos se basa en el mayor conocimiento de la fisiopatología del fenómeno inflamatorio en el cartílago articular, teniendo como objetivo la interacción entre el condrocito y la matriz extracelular.

En 2011 se realizó la primera reunión para el desarrollo de la *Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis en México*.[2] Más tarde, en 2013, se realizó una segunda reunión donde se actualizó esa guía.[3] En este documento se muestra una tercera actualización que se realizó tras una reunión de expertos efectuada en diciembre de 2016, donde se destacó la importancia de la implementación de medidas preventivas, establecer el diagnóstico temprano y el valor que tiene hoy día la imagen por resonancia magnética (IRM) y la manera de abordar la nueva evidencia del tratamiento farmacológico, así como la importancia de la rehabilitación en el manejo integral de la osteoartritis.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo de trabajo

En la actualización de la guía de práctica clínica (GPC) se invitó a participar a los autores que integraron el documento inicial, con la colaboración de otros especialistas expertos en el área provenientes de diferentes ciudades de la República Mexicana. En la elaboración final del manuscrito participaron 14 especialistas en Medicina Interna, Reumatología, Ortopedia y Rehabilitación física, un bibliotecario y un experto en metodología para la elaboración de guías.

Delimitación del enfoque y alcances

Los integrantes del grupo de trabajo definieron que los principales aspectos a abordar por la guía son el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis en el primer, segundo y tercer niveles de atención médica.

Población objetivo

Adultos mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, con sospecha de diagnóstico de osteoartritis de mano, cadera y rodilla.

Usuarios

La actualización basada en evidencias que se realizó tras la reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis está dirigida a médicos generales, internistas, reumatólogos, ortopedistas y rehabilitadores que estén implicados en el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis.

Desarrollo de la guía

Se realizó una revisión de la *Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis* publicada en 2013 con el título "Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en la evidencia", para determinar los aspectos principales que se debían actualizar en esta guía, porque la nueva evidencia científica hacía necesario realizar ajustes relacionados con el diagnóstico, el tratamiento, la rehabilitación de la osteoartritis y el manejo integral del paciente. Para ello se elaboraron un total de 54 preguntas, todas ellas revisadas por un experto en metodología, que abarcaron los temas de clasificación, factores de riesgo, criterios diagnósticos, medidas preventivas, tratamiento con base en medidas generales, con paracetamol, antiinflamatorios no esteroides (AINE), inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2), opioides, fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA por sus siglas en inglés de *symptomatic slow action drugs*

osteoarthritis), viscosuplementación, tratamiento quirúrgico y tratamiento a base de rehabilitación física. Con base en los temas revisados se realizaron búsquedas en extenso en PubMed de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metanálisis y ensayos clínicos controlados del diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis en adultos mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, en idioma inglés o español, de abril de 2012 a noviembre de 2016. Se excluyó en la búsqueda a población pediátrica y mujeres embarazadas. La búsqueda de guías de práctica clínica también se realizó en otros sitios web especializados abarcando el mismo periodo; los sitios web fueron: TRIPDATABASE, CMA INFOBASE, *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *National Health Service* (NHS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Alberta Medical Association Guidelines*, *American College of Physicians*, ICSI, *Australian Government. National Health and Medical Research Council*, *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Singapore MOH Guidelines*. De esta búsqueda se encontraron artículos.

A los médicos participantes se les entregaron las preguntas que les sirvieran de base para la actualización del tema específico de su revisión, así como los artículos previamente seleccionados con el fin de que obtuvieran de ellos el nivel de evidencia y el grado de recomendación establecidos por las guías NICE.[4] En los casos donde los artículos médicos seleccionados no respondieran en su totalidad a las preguntas previamente establecidas, se realizó una evaluación completa de las referencias de la guía previa para dar la información más completa y con el mejor nivel de evidencia.

Exoneración

Este documento es una actualización de la guía de práctica clínica realizada en 2013 y se basa en la mejor evidencia científica disponible en el momento de su elaboración, pretende convertirse en una herramienta que permita agilizar la toma de decisiones de diagnóstico y tratamiento, considerando siempre las necesidades y preferencias individuales del paciente, así como la disponibilidad de los recursos locales del consultorio, institución o ambos. Los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionan evidencias actualizadas que hacen necesario cambiar la práctica usual antes de la siguiente actualización.

Tipo de actualización. Parcial. Esta guía será actualizada en un plazo de cinco años o antes si existe evidencia científica que así lo determine.

Conflicto de interés. Los médicos participantes no declararon conflicto de interés para su contribución en la guía.

DEFINICIÓN

La osteoartritis es una enfermedad articular crónica degenerativa con componente inflamatorio caracterizada por degeneración y pérdida progresiva del cartílago hialino y hueso subcondral y daño del tejido sinovial, asociados con engrosamiento y esclerosis de la lámina subcondral, formación de osteofitos en el borde articular, distensión de la cápsula articular y cambios en los tejidos blandos periarticulares.

Efecto epidemiológico de la osteoartritis en México y en todo el mundo

Las enfermedades reumáticas constituyen un grupo de alrededor de 250 padecimientos que afectan al sistema músculo-esquelético y en algunos casos a otros órganos y sistemas. Entre ellas, la osteoartritis es la afección articular observada con más frecuencia en la población adulta, se ubica entre las primeras 10 causas de atención hospitalaria[5] y es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo,[6]

aunque sus cifras de prevalencia varían según la localización geográfica, los distintos grupos étnicos, el sexo, la edad de las poblaciones estudiadas y la articulación afectada.[6]

Se ha estimado que la prevalencia de osteoartritis en México es de 10.5% (IC95% 10.1 a 10.9), es más frecuente en las mujeres (11.7%) que en los hombres (8.7%), aunque varía enormemente en las diferentes regiones del país; en Chihuahua la prevalencia es de 20.5%, en Nuevo León de 16.3%, en la Ciudad de México de 12.8%, en Yucatán de 6.7% y en Sinaloa de 2.5% ($p < 0.01$).[7] En todo el mundo en la mano la prevalencia es de 43.3% (IC95% 42.7-42.9), en la rodilla es de 23.9% (IC95% 23.6-24.2) y en la cadera es de 10.9% (IC95% 10.6-11.2).[8]

Fisiopatología de la osteoartritis

La combinación de factores como edad, predisposición genética, obesidad, ejercicios de alto impacto, traumatismos y mala alineación articular, entre otros, desencadenan un desequilibrio fisiológico en el cartílago articular, caracterizado por aumento en el catabolismo y disminución de su formación.[3] Los factores proinflamatorios impulsan la producción de enzimas proteolíticas responsables de la degradación de la matriz extracelular que da como resultado la destrucción de los tejidos de unión.[9] El proceso inflamatorio favorece la síntesis de óxido nítrico (ON), citocinas, proteasas y radicales libres, los que a su vez activan las metaloproteasas (MMP) e inducen la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 1 (IL-1). La IL-1 es una citocina inflamatoria que participa en el catabolismo del condrocito, además, estimula la síntesis y activación de las MMP, principalmente 2, 3 y 13, que condicionan la degradación de la membrana extracelular del cartílago articular y la muerte de los condrocitos; a su vez, las MMP y las agrecanasas (como la catepsina B y ADAMT –*a desintegrin and a metalloproteinase with thrombospondin motifs*–) contribuyen al catabolismo de los proteoglicanos y de las proteínas de unión. Las prostaglandinas, específicamente la prostaglandina E-2 (PGE_2) media los efectos proinflamatorios. El óxido nítrico activa las MMP, aumenta la producción de radicales libres e induce la apoptosis del condrocito por la alteración de la homeostasia iónica (**Figuras 1 y 2**).[3] Aunque la destrucción y la pérdida del cartílago articular son un componente central de la osteoartritis, todos los tejidos articulares se ven afectados de alguna manera, lo que indica que la osteoartritis es una enfermedad de la articulación como un órgano en conjunto. Los factores mecánicos desempeñan ciertamente un papel clave en la osteoartritis y hay cierto debate en el campo en cuanto al efecto en que la osteoartritis es mediada por la mecánica anormal de las articulaciones.[9] A medida que avanza la osteoartritis afecta a toda la articulación, lo que resulta en deterioro de todos los componentes. Sin embargo, la osteoartritis no progresa a una tasa similar en todos los individuos y no todos los que tienen una enfermedad temprana padecerán una osteoartritis más grave. La predicción de los pacientes que avanzarán a las etapas finales de la enfermedad sigue siendo un reto.[9]

Preguntas clínicas. Diagnóstico

¿Qué criterios de clasificación son los más usados respecto a osteoartritis?

Evidencia: los criterios que se usan son los publicados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) para las tres articulaciones revisadas, mismos que aún son vigentes.

Los criterios para establecer el diagnóstico de osteoartritis de rodilla:[10]

- Con base en el interrogatorio dirigido, la exploración física y el laboratorio, tienen sensibilidad de 92% y especificidad de 75%.

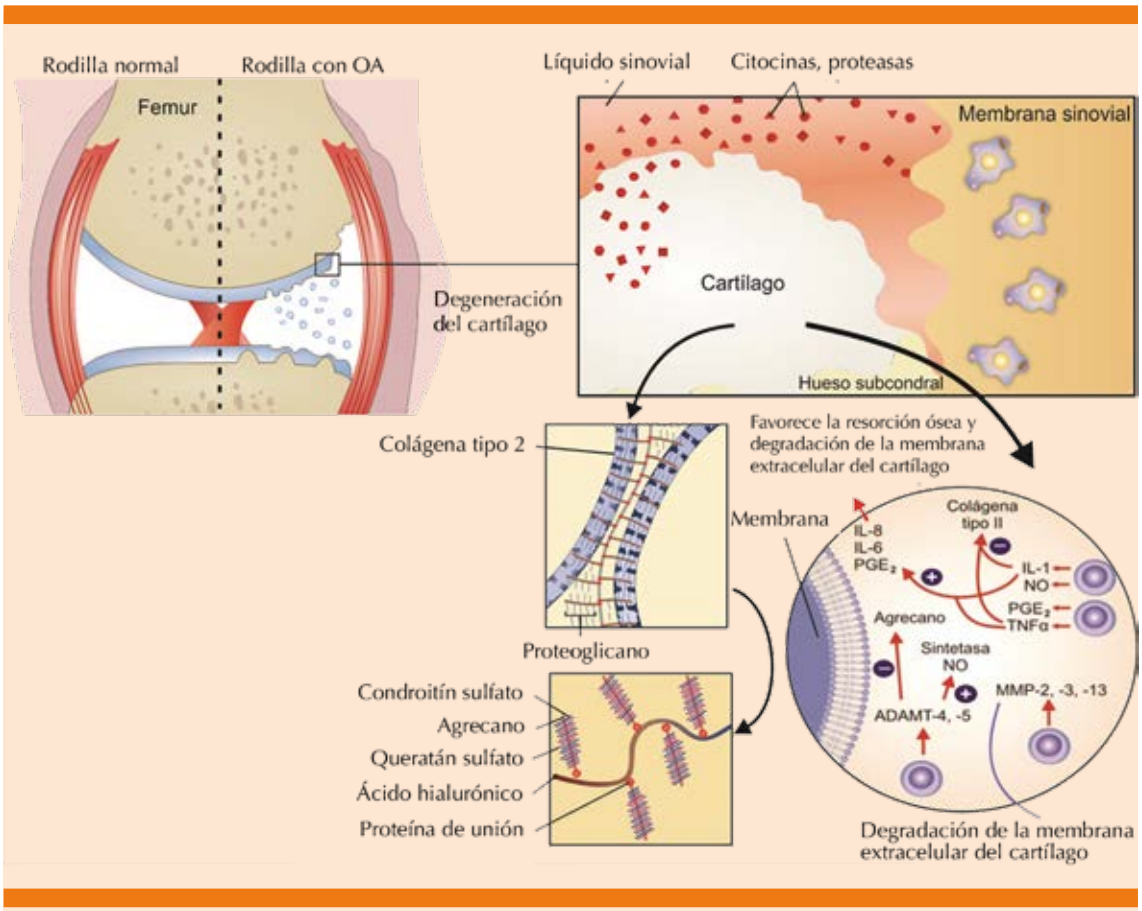


Figura 1. Fisiopatología de la osteoartritis.[3]
ADAMT: por sus siglas en inglés de *a desintegrin and a metalloproteinase with thrombospondin motifs*; IL: interleucina; MMP: metaloproteinasas; NO: óxido nítrico; OA: osteoartritis; PGE_2: prostaglandina E-2; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

- Con base en la clínica y las radiografías simples tienen sensibilidad de 91% y especificidad de 86%.
- Con base sólo en la clínica tienen sensibilidad de 95% y especificidad de 69%.

Los criterios para establecer el diagnóstico de osteoartritis de cadera:[11]

- Con base en la clínica tienen sensibilidad de 86% y especificidad de 75%.
- Con base en la clínica, el laboratorio y las radiografías simples, tienen sensibilidad de 89% y especificidad de 91%.

Criterios para establecer el diagnóstico de osteoartritis de mano: ver el algoritmo para el diagnóstico de la osteoartritis (**Figura 3**).[3]

Recomendación: El consenso de grupo de expertos (CGE) establece que estos criterios son de clasificación, no de diagnóstico. Permiten diferenciar al paciente con osteoartritis de

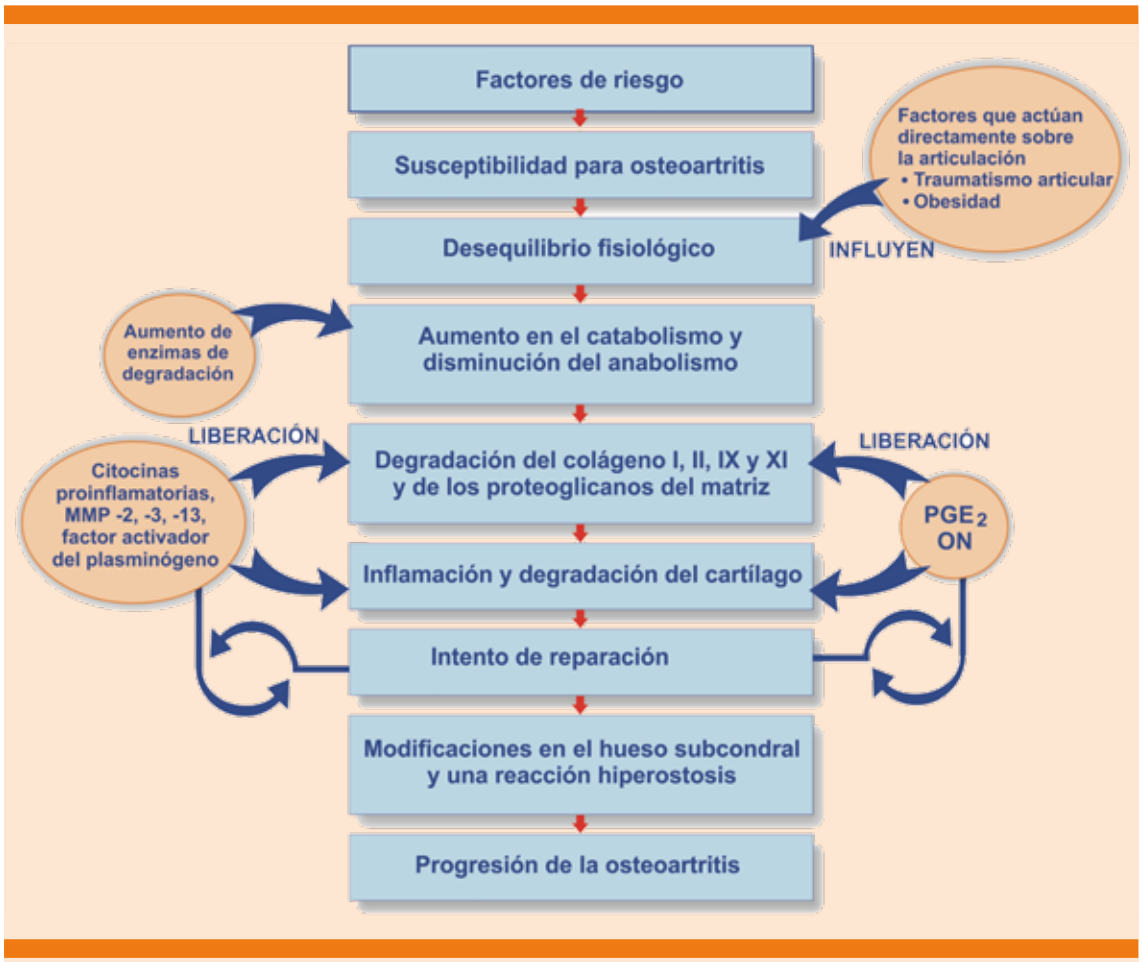


Figura 2. Desarrollo y progresión de la osteoartritis.
MMP: metaloproteasas; ON: óxido nítrico; PGE_2: prostaglandina E-2.
Modificado de la referencia 8.

pacientes con otros padecimientos que cursan con síntomas similares y ayudan a establecer de manera uniforme un diagnóstico clínico o radiológico en la mayoría de los casos **(GR D)**.

En pacientes adultos, ¿cuáles son los factores de riesgo reconocidos para la aparición y progresión de la osteoartritis?

Evidencia: factores de riesgo de aparición:

- Genética: alteraciones hereditarias de la colágena tipo II por mutación del gen COL2A1 **(NE 2++)**.[12]
- Edad: más frecuente en población mayor de 50 años debido a la disminución en la síntesis y contenido de los proteoglicanos y de la matriz extracelular **(NE 2-)**.[13]
- Sexo: prevalencia mayor de osteoartritis de rodilla en mujeres (27.3% IC95% 26.9-27.7, $p < 0.01$) *vs* hombres (21% IC95% 20.5-21.5, $p < 0.01$), prevalencia de osteoartritis de cadera en mujeres (11.6% IC95% 11.1-12.1) *vs* hombres (11.5% IC95% 11.0-12.1), prevalencia de osteoartritis de mano en mujeres (43.3%

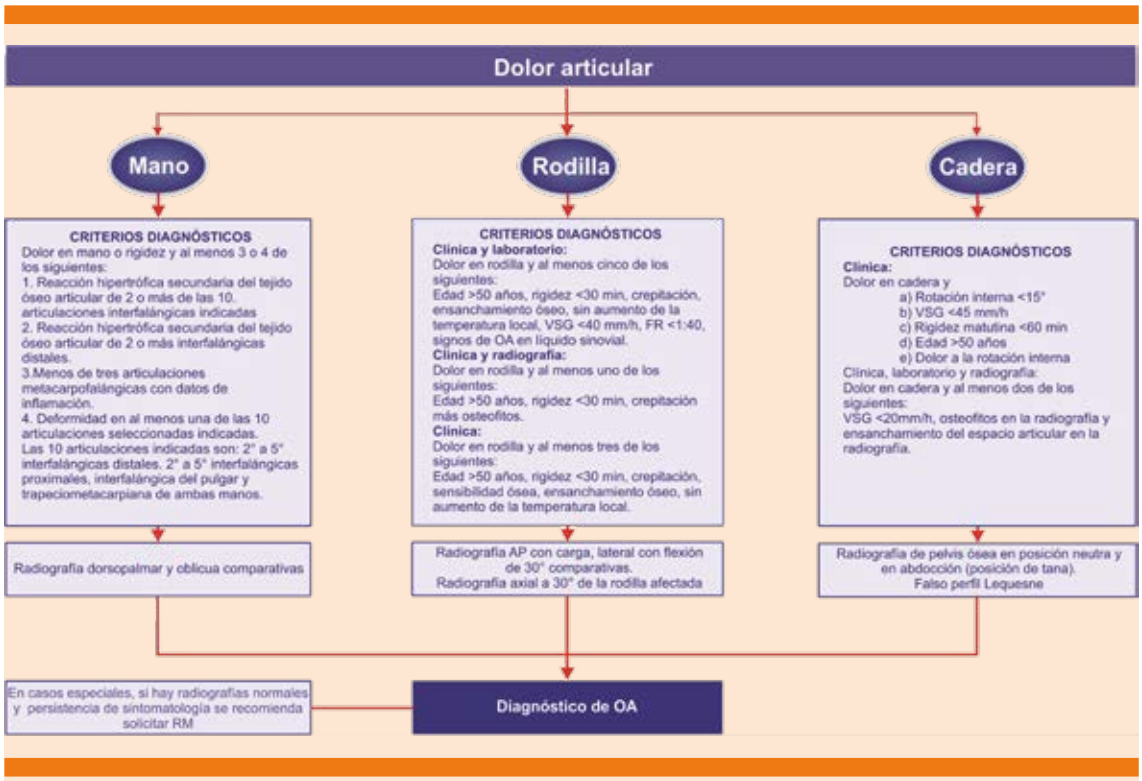


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de osteoartritis.
AP: anteroposterior; FR: factor reumatoide; OA: osteoartritis; RM: resonancia magnética; VSG: velocidad de sedimentación globular.
Modificada de la referencia 3.

IC95% 42.6-44.0) *vs* hombres (44.5% IC95% 43.5-45.5) **(NE 2++)**.[8]

- Factor hormonal: en la menopausia aumenta el riesgo por el déficit de estrógenos **(NE 3)**.[14]
- Mal alineamiento articular: como anormalidades congénitas (displasia congénita de cadera, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes) y secuelas de fracturas. En pacientes con rodilla en varo, se trasmite un exceso de peso en el compartimento medial de la rodilla. El mal alineamiento articular se relaciona con osteoartritis en 90% ($p < 0.05$) **(NE 2++)**.[15]
- Daño articular previo: puede ser por enfermedades por depósito (hemocromatosis), traumatismo articular, etc. **(NE 2+)**.[16]
- Obesidad: IMC a partir de 26.6 kg/m^2 HR 1.03 (1.00, 1.06) **(NE 2++)**.[12]
- Síndrome metabólico con producción de factores proinflamatorios sistémicos: un componente *vs* ningún componente de síndrome metabólico tiene razón de momios (OR) de 2.33 (IC95% 0.96-5.65, p 0.065), dos componentes OR 2.82 (IC95% 1.05-7.54, p 0.039), tres o más componentes OR 9.83, (IC95% 3.57-27.1, $p < 0.001$).[16]

Factores de riesgo de progresión (Figura 4)

- Mayor edad: OR 1.34 (1.15-1.57) **(NE 2++)**.[12]

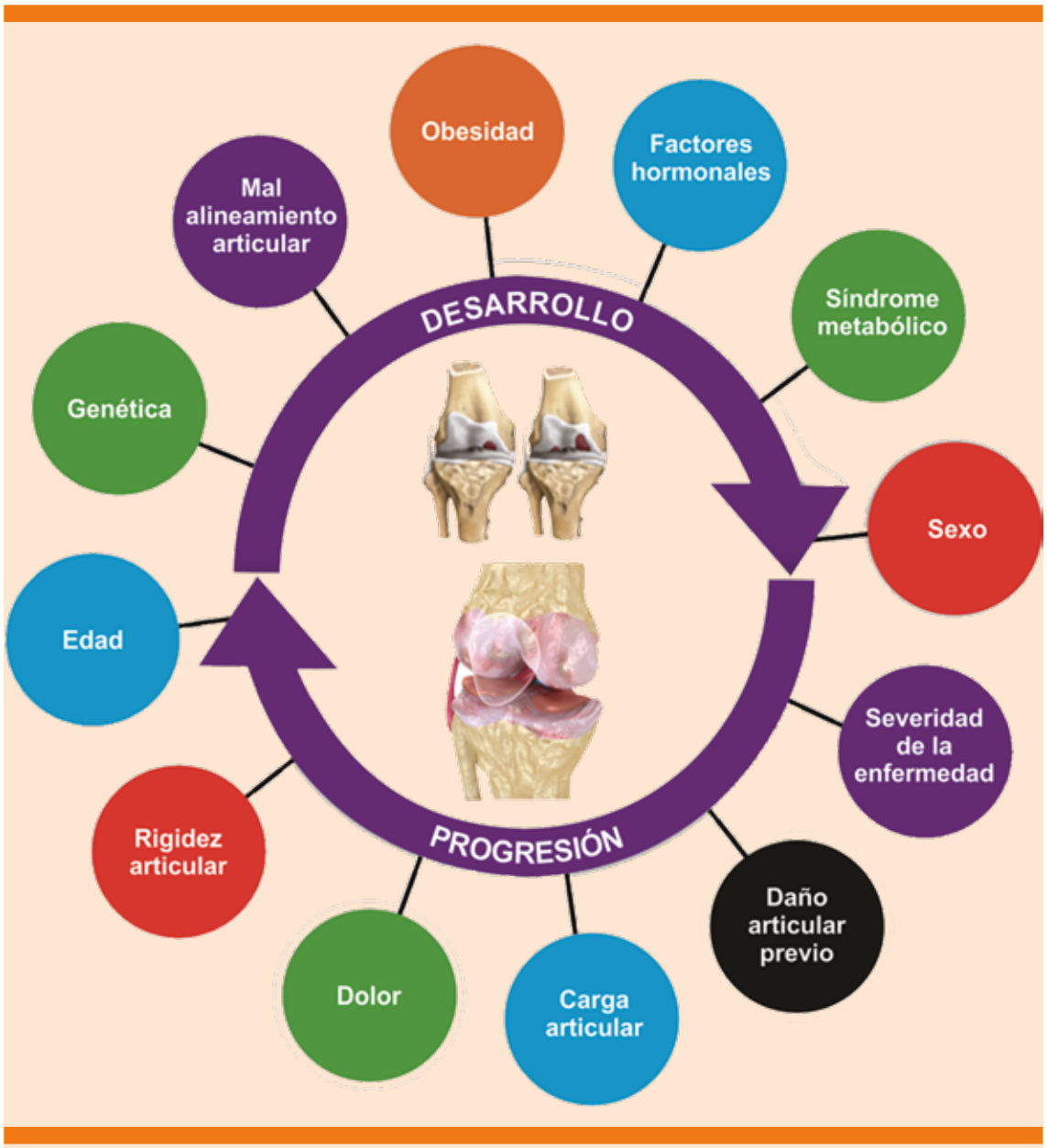


Figura 4. Factores de riesgo de aparición y progresión de la osteoartritis.
Modificada de la referencia 3.

- Sexo femenino: OR 2.17 (1.13-4.15) **(NE 2++)**.[12]
- Rigidez articular: OR 1.39 (1.09, 1.77) **(NE 2++)**.[12]
- Gravedad de la enfermedad: OR 1.01 (1.00, 1.02) **(NE 2++)**.[12] Existencia de síndrome metabólico con producción de factores proinflamatorios sistémicos: existencia de dos componentes OR 2.29

(IC95% 1.49-3.54, p < 0.001), tres o más componentes OR 2.80 (IC95% 1.68-4.68, p < 0.001) **(NE 2+)**.[16]

- Carga articular **(NE 4)**.[17]

En pacientes con sospecha de osteoartritis ¿cuál es el papel de la exploración física para establecer el diagnóstico clínico?

Evidencia: El diagnóstico de osteoartritis es clínico, por lo que la exploración física es fundamental. Debe considerarse evaluar el dolor a través de una escala visual análoga (EVA). Datos como rigidez (generalmente matutina y menor de 30 minutos), crepitación y dolor articular (sobre todo después de periodos de inactividad), limitación funcional e inestabilidad articular, sugieren fuertemente el diagnóstico **(NE 3)**.[13]

Recomendación

- En osteoartritis de mano deben evaluarse, además de la rigidez, existencia de nódulos en articulaciones interfalángicas distales (de Heberden) y proximales (de Bouchard) y la existencia de limitación funcional, que es menor que en otras enfermedades reumáticas. En osteoartritis, por lo general, no se afectan la articulación metacarpofalángica ni el carpo **(GR C)**.
- En la osteoartritis de rodilla debe evaluarse la existencia de sinovitis, edema o ambos, crepitación al movimiento, rigidez, limitación funcional, roce doloroso, formación hipertrófica ósea (osteofitos), hipersensibilidad ósea e inestabilidad articular. Puede afectar cualquier compartimento (patelofemoral o tibio-femoral lateral o medial) **(GR C)**.
- En la osteoartritis de cadera deben evaluarse la limitación a la abducción y rotación interna, flexión menor de 115° y rigidez. Es importante explorar la maniobra de Patrick, que consiste en la existencia de dolor ante la flexión, abducción y rotación externa de la articulación coxofemoral **(GR D)**.

¿Cuáles son las escalas de utilidad para la evaluación del paciente con diagnóstico de osteoartritis?

Evidencia

- La escala visual análoga (EVA) evalúa sólo el grado de dolor.
- WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*): evalúa dolor, rigidez, estado funcional y actividades asociadas de las articulaciones de cadera y rodilla.[2]
  - El cuestionario WOMAC es un índice da valoración funcional con gran utilidad en osteoartritis de cadera y rodilla. Consta de 24 reactivos que exploran tres aspectos: dolor (5), rigidez (2) y capacidad funcional (17). Cada dimensión recibe una puntuación de 0 a 4, 0 representa la ausencia del síntoma y 4 la máxima intensidad del mismo.[3]
  - Los resultados se interpretan de la siguiente manera:
    - Puntuación 3 a 7: discapacidad ligera a moderada.
    - Puntuación 8 a 12: discapacidad severa.[2]
- Índice de Lequesne: evalúa el dolor y el estado funcional de la rodilla (**Cuadro 1**).

En pacientes con sospecha de osteoartritis, ¿cuál es la utilidad de los estudios de laboratorio?

Evidencia: no existe un patrón de referencia para el diagnóstico de osteoartritis. Recientemente se

Cuadro 1. Índice de Lequesne

Subescalas	Ítems	Puntos	Puntos paciente
Dolor	Durante el descanso nocturno		
	Sólo al moverse en ciertas posiciones		
	Sin moverse	2	
	Duración de la rigidez matinal o dolor al levantarse		
	Menos de 15 min	1	
	Más de 15 min	2	
	Si permanece parado durante 30 min aumenta el dolor	1	
	Dolor al caminar o pasear		
	Sólo después de caminar alguna distancia	1	
	Al comenzar a caminar	2	
	Cuando se levanta de la posición sentada sin la ayuda de las manos	1	
Máxima distancia caminada	Más de 1 km, pero limitada	1	
	Aproximadamente 1 km (cerca de 15 min)	2	
	De 500 a 900 m (cerca de 8 a 15 min)	3	
	De 300 a 500 m	4	
	De 100 a 300 m	5	
	Menos de 100 m	6	
	Caminando con un bastón o muleta	+1	
	Caminando con dos bastones o muletas	+2	
Actividades de la vida diaria	¿Puede subir un piso de la escalera?	0 a 2	
	¿Puede bajar un piso de la escalera?	0 a 2	
	¿Puede agacharse en cuclillas?	0 a 2	
	¿Puede caminar sobre un suelo en mal estado?	0 a 2	
	Total	0 a 24	

Las puntuaciones más bajas indican que el deterioro funcional es menor.[101]

estableció una relación entre algunos marcadores inflamatorios y los hallazgos radiográficos, como la proteína sérica oligomérica de la matriz del cartílago (sCOMP), que es un biomarcador de degradación de cartílago que se encuentra elevado en pacientes con osteoartritis, en comparación con sujetos sanos **(NE 2++)**.[18]

Recomendación: se recomienda realizar perfil bioquímico completo, biometría hemática con velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y examen general de orina para realizar el diagnóstico diferencial y de manera previa al tratamiento (CGE). No está indicada la realización de factor reumatoide, determinación de ácido úrico o algún otro examen de anticuerpos debido a que, en pacientes de edad avanzada, al igual que otros marcadores inflamatorios, suelen estar presentes o con valor aumentado **(GR C)**.

En pacientes con sospecha de osteoartritis, ¿cuál es la utilidad de la radiografía simple?

Evidencia: la radiografía simple de la región afectada es el método básico para el diagnóstico y la evaluación en osteoartritis; por lo general, los cambios clínicamente significativos en las puntuaciones radiográficas pueden tomar por lo menos uno o incluso dos años en manifestarse **(NE 3)**.[9] Los principales hallazgos radiográficos son:[13]

Disminución asimétrica del espacio articular

- Formación de hueso subcondral (osteofitos).
- Esclerosis subcondral.
- Existencia de quistes subcondrales (geodas).

Recomendación: las proyecciones adecuadas son **(GR D)**:

- Mano: dorsopalmar y oblicua, comparativas.
- Rodilla: anteroposterior (AP) con carga (de preferencia con apoyo monopodal), lateral con flexión de 30 a 40°, comparativas.
- En sospecha de enfermedad patelofemoral, la proyección deberá ser solicitada por el especialista (posición de Merchant: axial con flexión a 45º).
- Cadera: pelvis ósea en posición neutra y en abducción (posición de rana). Proyección de falso perfil de Lequesne (paciente en posición de pie con rotación de pelvis de 65º, la placa radiográfica se apoya de manera lateral en la cadera en estudio).

La escala más utilizada en la valoración del daño estructural para la osteoartritis de rodilla es la de Kellgren y Lawrence, que incluye cinco categorías **(GR D)**:

- Grado 0: radiografía normal.
- Grado I: posible pinzamiento del espacio articular y dudosa existencia de osteofitos.
- Grado II: existencia de osteofitos y posible disminución del espacio articular.
- Grado III: múltiples osteofitos de tamaño moderado, disminución del espacio articular y esclerosis subcondral moderada, con posible deformidad de los extremos óseos.
- Grado IV: múltipless osteofitos con importante disminución del espacio articular, esclerosis severa y deformación de los extremos óseos.

En pacientes con sospecha de osteoartritis de rodilla ¿cuál es la utilidad de la imagen por resonancia magnética (IRM)?

Evidencia: la imagen por resonancia magnética no es necesaria en la mayoría de los pacientes con síntomas sugerentes de osteoartritis, características radiográficas típicas, o ambos; sin embargo, puede identificar la osteoartritis en etapas tempranas antes de que los cambios radiográficos se hagan evidentes. Estos cambios incluyen defectos del cartílago y lesiones de la médula ósea. La IRM también puede usarse para evaluar la enfermedad en otras estructuras de la articulación no visualizadas en la radiografía, como derrames, sinovia y ligamentos.[19]

La imagen por resonancia magnética es una herramienta no invasiva útil en etapas tempranas y tardías de la osteoartritis de rodilla, porque además de detectar cambios estructurales iniciales en el grosor del cartílago y en el espacio articular, ayuda a determinar la progresión de la enfermedad detectando el daño del menisco

y en el cartílago en 84% ($p < 0.05$) **(NE 2++)**.[15] En la actualidad es posible obtener información adicional usando imágenes de resonancia magnética dinámicas, como las mediciones con T1ρ y dGEMRIC (*delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage*) que permiten evaluar los marcadores bioquímicos de la integridad del cartílago, como los glucosaminoglicanos para el estudio de la evolución de la enfermedad, así como para determinar la efectividad de las intervenciones terapéuticas de la osteoartritis **(NE 3)**.[20] Además, en estudios recientes se estableció que la secuencia T1ρ de la IRM permite detectar la degeneración del cartílago de manera cuantitativa y cualitativa por mapeo de imagen a color **(NE 3)**.[21]

Se tienen como predictores en cambios estructurales:

- Erosión como factor de riesgo de la pérdida del cartílago articular de la articulación patelofemoral: OR 3.5 (IC95% 1.3-14.1) **(NE 3)**.[22]
- Extrusión meniscal como factor de riesgo de pérdida del cartílago articular de la articulación tibiofemoral: OR 3.6 (IC95% 1.3-10.1) **(NE 3)**.[22]
- Daño constante en el cartílago articular como factor de riesgo de pérdida del cartílago articular de la articulación tibiofemoral: OR 15.3 (IC95% 4.9-47.4) **(NE 3)**.[22]
- Lesión a médula ósea, definida como el área de hueso trabecular mal delimitada y con baja intensidad en las secuencias T1 y alta en T2, que ha demostrado estar presente entre 50 y 60% de las IMR de pacientes con osteoartritis **(NE 2+)**,[23] aunque esta prevalencia puede aumentar hasta 80% si en lesiones meniscales existe exposición del hueso subcondral **(NE 2++)**.[24]

¿Cuál es la importancia de la imagen por resonancia magnética en relación con la existencia de síntomas?

Evidencia. Aproximadamente 62% de los pacientes con síntomas relacionados con osteoartritis tienen cambios en la imagen por resonancia magnética ($p < 0.05$).[15] Los pacientes con dolor articular muestran cambios en la imagen por resonancia magnética (IRM), como erosiones óseas y adelgazamiento del cartílago articular ($p < 0.001$). Las erosiones óseas que se muestran en la IRM se asocian con dolor (OR 9.99, IC95% 1.28-149) y con rigidez (OR 4.67, IC99% 1.26-26.1) **(NE 2++)**.[15]

¿Cuál es la importancia de la imagen por resonancia magnética en relación con los cambios estructurales?

Evidencia. La sensibilidad y especificidad de la imagen por resonancia magnética para detectar anormalidades en el cartílago son de 60.5 y 93.7%, respectivamente. La sensibilidad es mayor a medida que aumenta el grado de las lesiones: 31.8% en el grado 1, 72.4% en el grado 2, 93.5% en el grado 3 y 100% en el grado 4. Ayuda a detectar cambios en los cartílagos femorotibiales laterales y mediales a pesar de que la radiografía simple los haya reportado como normales.[15]

En pacientes con sospecha osteoartritis ¿cuál es la utilidad del ultrasonido?

Evidencia. La ecografía es otra modalidad de imagen que puede identificar los cambios estructurales relacionados con osteoartritis y es útil para detectar inflamación sinovial, efusión y existencia de osteofitos. Las limitaciones de la ecografía incluyen que es dependiente del operador y no puede utilizarse para evaluar las estructuras articulares más profundas ni el hueso subcondral.[19]

El ultrasonido Doppler ofrece la ventaja de evaluar la vasculatura, así como integrar técnicas específicas para evaluar el grosor del cartílago;[13] sin embargo, sólo se recomienda para la evaluación de tejidos periarticulares (partes blandas) y articulares en caso de afección localizada (rodilla y hombro). **(CGE)**

En pacientes con sospecha de osteoartritis ¿está recomendada la realización de artrocentesis?

Recomendación. La artrocentesis no está indicada para establecer el diagnóstico de osteoartritis y sólo debe realizarse cuando se sospecha otra enfermedad articular o artritis infecciosa **(GR C)**.[13]

De igual manera, las complicaciones inherentes a este procedimiento (artritis séptica, osteomielitis) hacen que deba realizarse en un medio aséptico y por personal especializado.

En pacientes con sospecha de osteoartritis ¿cuál es la utilidad de la artroscopia?

Recomendación. El CGE no recomienda la artroscopia para fines de diagnóstico de osteoartritis; sin embargo, puede tener un papel importante en el diagnóstico en pacientes con gonalgia en quienes la osteoartritis es un diagnóstico diferencial porque ayuda a evaluar la integridad del cartílago articular **(GR D)**.

Preguntas clínicas. Tratamiento

¿Es de utilidad modificar los factores de riesgo reconocidos de la osteoartritis?

Existen factores de riesgo modificables que pueden ayudar a prevenir la osteoartritis, incluso dar tratamiento en etapas tempranas que impida el progreso a etapas más graves. Estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad está estrechamente relacionada con la aparición de la osteoartritis. Un estudio observó mayor riesgo de osteoartritis de rodilla en pacientes con índices elevados de masa corporal.[25] En un estudio de seguimiento utilizando la misma población, el riesgo de osteoartritis se redujo después de la pérdida de peso, donde una pérdida de 10 libras de peso durante 10 años disminuyó la probabilidad de osteoartritis de rodilla en 50%. La relación entre el grado de pérdida de peso y la reducción de la incidencia de osteoartritis fue lineal, lo que sugiere que incluso una modesta pérdida de peso puede ser benéfica.[25] La obesidad puede ser el factor de riesgo modificable más fuerte de osteoartritis, pero el riesgo varía según la articulación. La asociación es más fuerte para las rodillas y las manos, pero es menos consistente para la cadera. Es probable que incluso una modesta pérdida de peso proporcione algún beneficio en la modificación del riesgo.[25]

Las recomendaciones de ejercicio en pacientes con osteoartritis tienen como objetivo reducir el dolor en las articulaciones y mejorar la función física. La mayor parte de los estudios apoyan un programa de ejercicios como parte integral del manejo óptimo y multidisciplinario de la osteoartritis. Varios factores deben considerarse en la creación de un programa de ejercicio individualizado para un paciente con osteoartritis. Éstos incluyen la gravedad y manifestaciones específicas de la enfermedad en el paciente y la inactividad impuesta por la artritis.[25]

Abordar el efecto social y psicológico de la osteoartritis en el paciente es una preocupación terapéutica decisiva, como lo es en otras enfermedades crónicas. Pueden aparecer limitaciones físicas, sentimientos de frustración, dependencia y depresión clínica. Estos elementos pueden reducir la motivación del paciente para cumplir con los aspectos del plan terapéutico que incluyen dieta, ejercicio y apego al tratamiento farmacológico.[25]

La evaluación del paciente debe incluir los mecanismos para afrontar la enfermedad, como

la negación. Evaluar al paciente en cuanto a los síntomas de depresión y proporcionar la información y la terapia antidepresiva cuando sea necesario también es importante para el tratamiento de los pacientes con osteoartritis. La educación de los pacientes debe incluir información de la enfermedad, las limitaciones físicas, las opciones terapéuticas y los riesgos y beneficios de los diferentes enfoques terapéuticos.[25]

Evidencia. Se ha demostrado que la pérdida de peso en pacientes con osteoartritis de rodilla alivia los síntomas y posiblemente mejore el pronóstico funcional en el largo plazo. El fortalecimiento muscular dirigido en pacientes con osteoartritis de rodilla puede ser benéfico en el control de los síntomas y probablemente en la disminución de la progresión de la enfermedad **(NE 1+)**.[26]

Recomendación. Se recomienda que los pacientes con sobrepeso y síntomas de osteoartritis de rodilla disminuyan al menos 5% su peso corporal y se mantengan con un adecuado programa de ejercicio y alimentación **(GR A)**.[26]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la importancia del manejo psicológico como parte del tratamiento no farmacológico?

Evidencia. El manejo psicológico es un aspecto fundamental para el buen control y seguimiento en el paciente con osteoartritis porque es uno de los padecimientos que genera mayores episodios de ansiedad, angustia y, a largo plazo, depresión. Deberá consistir en:

- Involucramiento familiar.
- Participación en grupos de apoyo.
- Acompañamiento terapéutico: consiste en ayudar al paciente a aceptar su diagnóstico y acompañarlo durante su tratamiento.

El TEP (*Technical Expert Panel*) del Colegio Americano de Reumatología recomienda que los pacientes con osteoartritis de rodilla deben participar en programas de autoayuda que incluyan intervenciones psicosociales como parte del tratamiento no farmacológico **(NE 2++)**.[27]

En pacientes con diagnóstico de osteoartritis ¿el paracetamol es el tratamiento de primera elección?

Evidencia. Se deben prescribir agentes farmacológicos para el tratamiento de la osteoartritis en pacientes con síntomas y que no han respondido adecuadamente a las medidas no farmacológicas iniciales. El principal fármaco prescrito en el tratamiento inicial de la osteoartritis es el paracetamol. El tratamiento no es necesario durante los periodos en que los síntomas están ausentes o son mínimos, porque la administración del fármaco no ha demostrado modificar el curso de la enfermedad; sin embargo, es posible iniciar un tratamiento con paracetamol basado en la necesidad de los pacientes cuando carecen de signos o síntomas de inflamación y si esto no es suficiente debe valorarse la administración de paracetamol de manera regular hasta tres o cuatro veces al día **(NE 4)**.[25] En la **Figura 5** se muestra el algoritmo para el tratamiento de la osteoartritis.

Existe gran diversidad de estudios que demuestran baja eficacia del tratamiento del dolor en comparación con los AINE; sin embargo, aún se considera de primera elección.[28,29] Estudios recientes cuestionan el perfil de seguridad cardiovascular, renal y gastrointestinal del paracetamol, con incremento en la mortalidad y en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares en estudios de cohortes en pacientes con más de 22 días/mes de administración de paracetamol **(NE 2)**.[30]

Recomendación. El paracetamol constituye el fármaco de primera línea para el tratamiento

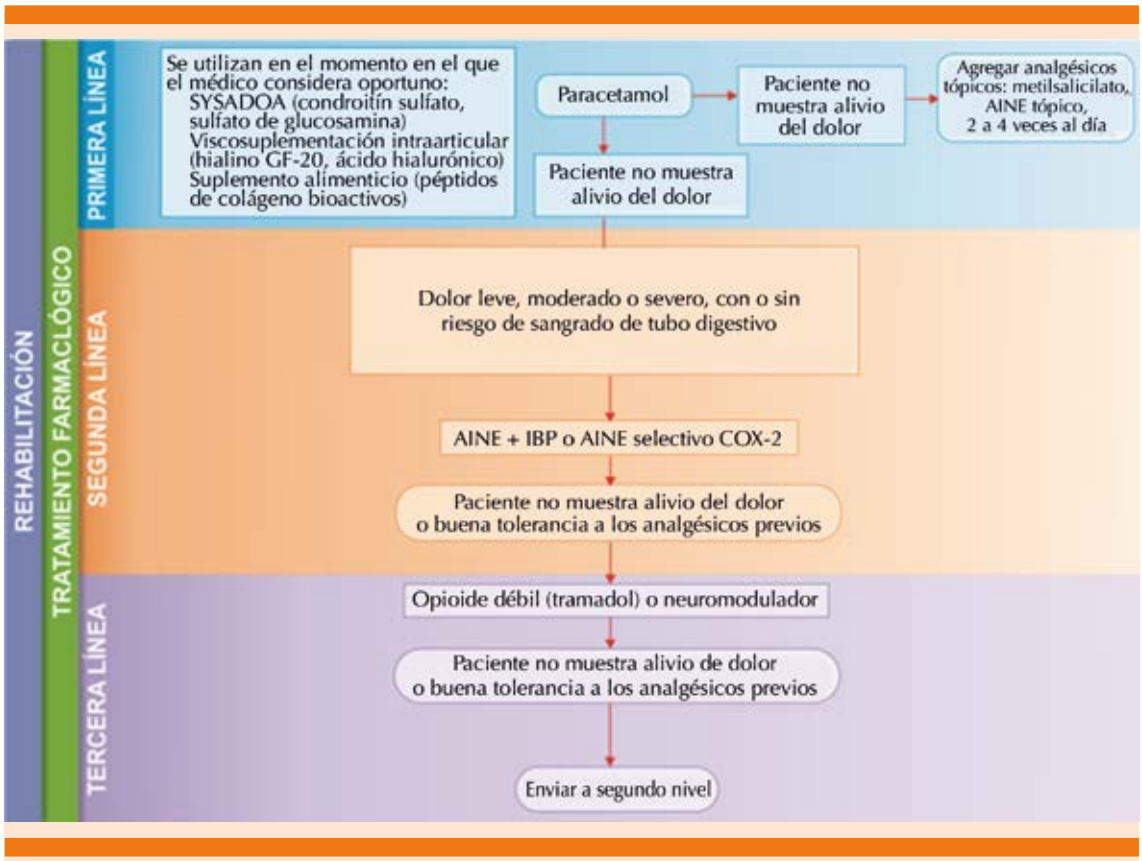


Figura 5. Algoritmo para el tratamiento de la osteoartritis.
Modificada de la referencia 3.

del dolor leve a moderado en osteoartritis **(GR A)** [13] Su máximo efecto sobreviene entre la primera y la cuarta semanas de administración.[28] Las guías EULAR (*European League Against Rheumatism*) recomiendan el paracetamol para analgesia a largo plazo **(GR A)**.[31] Sus contraindicaciones relativas son en pacientes con hepatopatía, alcoholismo y los que reciben de manera concomitante anticoagulantes (debe vigilarse el tiempo de protrombina o INR en pacientes que toman warfarina) **(GR A)**[32] Su contraindicación absoluta es la existencia de daño hepático severo. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 a 1000 mg cada 6 horas **(GR A)**.[30]

¿Cuándo debe considerarse la administración de otros analgésicos?

Evidencia. En pacientes que no muestren alivio de los síntomas con paracetamol debe considerarse la administración de otros medicamentos como los AINE **(NE 1+, GR A)**.[32]

En pacientes con osteoartritis ¿son de utilidad los analgésicos tópicos para el control del dolor?

Evidencia: Una revisión sistemática de Cochrane de 2016 señala que el diclofenaco y el ketoprofeno tópicos pueden proporcionar buenos niveles de alivio del dolor en la osteoartritis,

pero solamente para una minoría de pacientes **(NE 1++, GR A)**.[33]

Recomendación. Se recomienda su administración en las primeras dos semanas del tratamiento **(NE 1-, GR B)**.[34] La OARSI (*Osteoarthrtitis Research Society International*) recomienda la administración de AINE tópico como analgésico para el tratamiento de la osteoartritis sintomática como terapia alternativa o complementaria en pacientes que no respondieron a paracetamol. Las guías EULAR los recomiendan en osteoartritis de mano. La AAOS *(American Association of Orthopaedic Surgeons*) los recomienda en osteoartritis de rodilla con riesgo elevado de hemorragia de tubo digestivo.[35] Se recomienda la administración de metilsalicilato, dos a cuatro veces al día, en conjunto con otras medidas terapéuticas **(NE 1-, GR B)**.[36] El TEP (*Technical Expert Panel*) del Colegio Americano de Reumatología los recomienda en pacientes con osteoartritis en los que no se observó mejoría con una dosis tope de 4 g/día de paracetamol.[13]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la utilidad de los AINE para el control del dolor?

Recomendación. Se recomiendan en pacientes en quienes el tratamiento con paracetamol no logró alivio de los síntomas y deben administrarse en la dosis mínima eficaz para evitar o reducir los efectos secundarios **(NE 1+, GR A)**.[36-38] Los pacientes con dolor moderado tienen mayor beneficio al recibir un AINE (**Figura 5**).[39] El porcentaje de eficacia de los diferentes AINE no selectivos varía de acuerdo con la sal. Tienen efectos benéficos en el control del dolor, pero no disminuyen la progresión de la enfermedad. No hay estudios que demuestren que un AINE sea superior a otro en el control del dolor **(NE 2+ GR A)**.[34]

Debe vigilarse la posibilidad de hemorragia digestiva, toxicidad renal, alteraciones en la coagulación y posible elevación de las cifras de presión arterial. Las contraindicaciones absolutas son: administración concomitante de anticoagulantes o en pacientes que se hayan sometido de manera reciente a cirugía de revascularización o *bypass* coronario.[40]

Evidencia: El diclofenaco y el ibuprofeno son los AINE con menor riesgo de generar hemorragia digestiva,[41] aunque esto es controvertido y la evidencia reciente apunta que dosis altas de ibuprofeno (igual o mayores a 2400 mg) se relacionan con mayor riesgo de trombosis arterial **(NE 4, GR D)**.[42] También existe una advertencia de la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos acerca de que los AINE tradicionales incrementan los riesgos cardiovasculares, principalmente de infarto, por lo que se debe alertar a los pacientes en caso de tener dolor torácico o disnea.[43]

Se han realizado estudios con ciertos AINE para ver el tiempo en que inician su acción y se ha observado que ketoprofeno tiene una ventaja farmacocinética que le permite tener un efecto inicial analgésico/antiinflamatorio de 16 a 30 min y efecto analgésico de 12 a 24 h.[44]

Recomendación. El tiempo de administración recomendado es variable. Se recomienda durante el menor tiempo posible con estrecha vigilancia médica debido a su toxicidad gastrointestinal y renal. Para evitar afección gástrica es conveniente su administración con protectores de la mucosa o inhibidores de la bomba de protones (IBP) como omeprazol 20 a 40 mg/día o misoprostol 400 a 800 µg/día **(NE 1+, GR A)**. Otros inhibidores de la bomba de protones, como pantoprazol y lanzoprazol, también son efectivos. Los antagonistas H_2, como ranitidina, no han comprobado su eficacia en la protección de la mucosa gástrica.[28,36,40] Hay estudios que comprueban que aun con la administración de un AINE con inhibidores de la bomba de protones puede haber hemorragia

crónica del tubo digestivo y daño a la mucosa, especialmente en el intestino delgado; se ha demostrado que este riesgo es menor con la administración de COX-2 **(NE 1+, GR A)**.[45]

Un estudio de casos y controles demostró que el riesgo de infarto agudo de miocardio no mortal varió entre los AINE individuales, la duración del tratamiento y el riesgo cardiovascular de fondo. Sin embargo, el riesgo varió entre los distintos AINE, con ibuprofeno (0.95; 0.78-1.16) en el intervalo inferior y aceclofenaco (1.59; 1.15-2.19) en el superior. Las dosis bajas de aspirina no modificaron el perfil de riesgo mostrado por los AINE individuales examinados. El paracetamol, el metamizol y los fármacos sintomáticos de acción lenta no aumentaron el riesgo en ninguna de las afecciones examinadas.[46]

¿Cuándo se considera la administración de inhibidor selectivo COX-2 sobre un AINE?

Evidencia. Se consideran los fármacos de primera elección en dolor moderado a severo o con componente inflamatorio donde los analgésicos simples no son efectivos o cuando el riesgo de hemorragia digestiva es muy elevado. Incluso muchos sujetos con osteoartritis requieren dosis bajas de ácido acetilsalicílico por sus efectos cardioprotectores, por lo que no es recomendable su administración concomitante con un AINE **(NE 1+, GR A)**.[45] Son especialmente útiles en los pacientes con tendencia a problemas gástricos pero sin trastornos cardiovasculares debido a un mejor perfil de seguridad gastrointestinal **(CGE)**.

En el estudio SCOT se evaluó la seguridad del cambio de AINE a celecoxib en 7297 pacientes mayores de 60 años con osteoartritis o artritis reumatoide pero sin antecedente de enfermedad cardiovascular y que tomaban AINE tradicionales prescritos de manera crónica. Se tuvo media de seguimiento de tres años y se llegó a la conclusión de que los eventos cardiovasculares fueron poco frecuentes y similares entre celecoxib y AINE **(NE 1+)**.[47]

En el estudio PRECISION, publicado en diciembre de 2016, se observó que el riesgo de eventos gastrointestinales o renales fue menor con celecoxib que con naproxeno, también se observó que con dosis moderadas de celecoxib en comparación con naproxeno e ibuprofeno, el riesgo de eventos cardiovasculares fue similar **(NE 1+)**.[48]

Celecoxib y etoricoxib son los más prescritos en México. Un estudio con asignación al azar, multicéntrico, doble ciego e internacional, evaluó la eficacia de la administración continua de celecoxib *vs* intermitente. Demostró que 200 mg de celecoxib de manera continua fueron más eficaces que su administración intermitente en la prevención de episodios de exacerbación del dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla o cadera. En general, los efectos adversos (que incluyeron trastornos gastrointestinales e hipertensión) fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. Asimismo, el celecoxib en administración continua demostró mejoría de la función física y reducción del dolor **(NE 2++)**.[45] Se recomienda la administración de celecoxib a dosis de 100 a 200 mg cada 24 h o etoricoxib a dosis de 30 a 60 mg cada 24 horas.

En pacientes con osteoartritis ¿están indicados los analgésicos opioides?

Evidencia. Los prescritos con más frecuencia son tramadol, buprenorfina (su presentación en parche se recomienda para administración crónica) codeína y oxicodona. Tramadol ha demostrado ser una alternativa terapéutica a dosis de hasta 200 mg/día por vía oral **(NE 1B)**.[40] La administración de 300 mg de tramadol una vez al día en el tratamiento del dolor moderado a severo secundario a osteoartritis de rodilla, cadera o ambas se relacionó con mejoría significativa en

comparación con placebo **(NE 2++)**.[49] La oxicodona ha demostrado que mejora la movilidad para la deambulación **(NE 2++)**.[50]

Recomendación. Se recomienda sobre todo en cuadros dolorosos severos o exacerbaciones, así como en pacientes con contraindicaciones para recibir los inhibidores selectivos de COX-2 o AINE, además de pacientes que no han respondido al tratamiento oral previo (paracetamol, AINE o ambos) **(GR A)**.[49,51] También son útiles en pacientes con osteoartritis y cardiopatía isquémica. En un estudio realizado en población sin artritis inflamatoria o con osteoartritis sin artritis reumatoide, se administraron etoricoxib y diclofenaco para tratamiento del dolor; se encontró que se incrementaba el riesgo de eventos cardiovasculares en la población estudiada si el paciente ya tenía comorbilidades cardiovasculares; el riesgo de otro evento cardiovascular fue del doble que el de la población no afectada.[52] Se recomienda su administración en pacientes con cuadros de dolor severo en quienes la cirugía está contraindicada **(NE 3)**.[32] Se recomienda la administración de tramadol a dosis de 50 mg cada 6 a 8 h o buprenorfina a dosis de 0.2 a 0.4 mg cada 6 a 8 h **(GR A)**.[49]

La administración de los analgésicos opioides no se recomienda por periodos prolongados y generalmente no son bien tolerados debido a sus efectos secundarios, entre los que destacan náusea, vómito, somnolencia y estreñimiento **(CGE)**.

En pacientes con osteoartritis ¿existe algún neuromodulador recomendado para el control del dolor?

Evidencia. La duloxetina ha demostrado alivio del dolor superior a 50% en osteoartritis de rodilla cuando se compara con placebo ($p < 0.001$) usando escalas como OMERACT-OARSI (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials-Osteoarthrtitis Research Society International*), MCII (*Minimal Clinically Important Improvement*) y PASS (*Patient Acceptable Symptom State*),[48] y es el único neuromodulador aceptado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como coadyuvante para el tratamiento de osteoartritis de rodilla a dosis de 60 a 120 mg cada 24 h **(NE 1B)**.[53] Entre sus reacciones adversas más frecuentes están hiperhidrosis, cefalea, náusea, estreñimiento, somnolencia y fatiga. No debe administrarse a pacientes con glaucoma ni de manera concomitante con omeprazol.[54]

En el tratamiento farmacológico de la osteoartritis ¿son de utilidad los fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA)?

Evidencia. Son medicamentos que en algunos estudios han mostrado la posibilidad de retrasar el progreso de la enfermedad, su administración ayuda a disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad **(NE 3)**.[32]

Recomendación. Su indicación es en osteoartritis temprana **(GR D)**.[32] Estos fármacos se clasifican en dos grupos: SMOAD (*symptom modifying osteoarthritis drugs*) y DMOAD (*diseases modifying osteoarthritis drugs*).

En el tratamiento farmacológico de la osteoartritis ¿cuál es la utilidad de los SMOAD (*symptom modifying osteoarthritis drugs*)?

Evidencia. Los SMOAD actúan sobre los síntomas sin modificar los tejidos articulares. Existe evidencia de que su administración durante seis semanas ayuda a la disminución del dolor y mejora la funcionalidad de la articulación **(NE 2++)**.[55,56] La mayor parte de los metanálisis han demostrado que proveen alivio sintomático mínimo y solamente en osteoartritis de rodilla **(NE 1).**[26] Se ha comparado su efecto analgésico con paracetamol. En un estudio con distribución al azar, doble

ciego, realizado en pacientes con oateoartritis moderada de rodilla, se encontró que el sulfato de glucosamina administrado a dosis de 1500 mg/día durante seis meses mostró 39.6% de respuesta favorable valorada por el cuestionario WOMAC (p 0.004 *vs* placebo) *vs* 33.3% con paracetamol (p 0.047 *vs* placebo) **(NE 2++)**.[57]

En uno de los mayores estudios realizados en el que se compararon glucosamina, condroitín y celecoxib, cada uno y combinados, no hubo beneficio en el dolor, en cambio, celecoxib mostró ser superior que placebo mostrando 10% más alivio del dolor en comparación con placebo **(NE 1+)**.[58] Una revisión de ensayos con distribución al azar encontró que condroitín (solo o en combinación con glucosamina) fue mejor que placebo a corto plazo en cuanto a la disminución del dolor en pacientes con osteoartritis y tuvo menor riesgo de eventos adversos graves **(NE 2++)**.[59]

Asimismo, el estudio MOVES publicó en 2016 los resultados de un estudio multicéntrico doble ciego en pacientes con osteoartritis de rodilla que mostró que el sulfato de condroitín a dosis de 400 mg combinado con hidrocloruro de glucosamina a dosis de 500 mg y tomado tres veces al día durante seis meses, tiene eficacia similar al celecoxib en cuanto al dolor, rigidez matutina, limitación de la movilidad por dolor y en el derrame articular **(NE 1+)**.[60] Otro estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo incluyó 605 pacientes de 45 a 75 años de edad con osteoartritis que se evaluaron durante dos años con cuatro esquemas: sulfato de condroitín a dosis de 800 mg, glucosamina a dosis de 1500 mg, la combinación de ambos y placebo. Se observó que la combinación de glucosamina-condroitín dio lugar a la reducción estadísticamente significativa en el estrechamiento del espacio articular a los dos años (diferencia media 0.10 mm [IC95%: 0.002-0.20 mm]). Mientras que en todos los grupos de asignación demostraron reducir el dolor en la rodilla durante el periodo de estudio, ninguno de los grupos de asignación de tratamiento demostró un beneficio sintomático significativo por encima del placebo **(NE 1+)**.[61]

Un estudio observacional con distribución al azar y controlado con placebo evaluó pacientes con osteoartritis de rodilla durante cinco años a quienes se les administró glucosamina 1500 mg/día. Se observó que la incidencia de reemplazo total de rodilla (RTR) a cinco años en los pacientes que habían tomado durante al menos 12 meses sulfato de glucosamina fue menor que en los que habían recibido placebo (6.3 *vs* 14.5%) (p 0.0024) **(NE 1+)**.[51]

En un metanálisis se concluyó que la administración de sulfato de glucosamina durante tres años retarda la progresión radiológica en los pacientes con osteoartritis de rodilla debido a su efecto protector del espacio articular (SMD –*standard mean difference*– 0.432, IC95% 0.235-0.628, $p < 0.001$), efecto no obtenido a los seis meses de su administración.[62] Anteriormente un estudio analizó los cambios radiológicos en pacientes con osteoartritis a quienes se administró sulfato de glucosamina a dosis de 1500 mg/día *vs* placebo durante tres meses. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron placebo tuvieron estrechamiento del espacio articular a diferencia de los que recibieron sulfato de glucosamina, en quienes no se mostró diferencia del espacio articular antes y después de los tres años de tratamiento. Al finalizar los tres años de seguimiento, la diferencia del espacio articular entre ambos grupos fue de 0.36 mm (IC 95% 0.13-0.59 mm). Los cambios radiográficos del espacio articular se midieron en el compartimento medial de la articulación tibiofemoral **(NE 2++)**.[63]

El sulfato de condroitín es el principal glucosaminoglucano del cartílago, que además de

prevenir la pérdida del condrocito genera un equilibrio positivo en el anabolismo/catabolismo del cartílago y la matriz extracelular, disminuye los factores inflamatorios y la resorción de los osteoblastos en el hueso subcondral. Hay evidencia mínima en el control del dolor y pocos estudios, aunque son heterogéneos, han mostrado mejor pronóstico **(NE 2++)**. Sus resultados son muy similares a lo reportado respecto a la glucosamina. En otro estudio piloto se mostró en imagen de resonancia magnética en pacientes con osteoartrosis de rodilla que la administración de condroitín se relaciona con cambios estructurales (p 0.03) a los seis meses de administrarse.[64] Un metanálisis demostró que la administración de sulfato de condroitín durante dos años retarda la progresión radiológica de los pacientes con osteoartrosis de rodilla debido a su efecto protector del espacio articular (SMD 0.261, IC95% 0.131-0.392, $p < 0.001$).[62] Otro estudio mostró que luego de su administración durante dos años a dosis de 800 mg, se observó disminución significativa ($p < 0.0001$) de la pérdida del espacio articular tibio femoral (error estándar de la media ± 0.07 ± 0.03 mm) *vs* placebo (-0.31 ± 0.04 mm). El porcentaje de pacientes con progresión radiográfica ≥ 0.25 fue menor en el grupo que recibió sulfato de condroitín *vs* placebo (28 *vs* 41%, $p < 0.0005$), RR de reducción de 33% (IC95%16-46%) **(NE 2++)**.[64]

Acerca de su mecanismo de acción se ha postulado que ejerce propiedades antiinflamatorias acoplándose a los receptores de membrana, como el CD44, TLR4 e ICAM1, con doble efecto resultante: impiden que los fragmentos de matriz extracelular se acoplen a estos receptores, causen reacción inflamatoria y bloqueen las vías de transducción de señales activadas por los fragmentos y disminuyan así la translocación nuclear de factores de transcripción proinflamatorios. También se señala que el condroitín es una molécula grande que no penetra en los condrocitos, sinoviocitos, osteoblastos, osteoclastos u osteocitos y pudiera ser más útil en etapas tempranas de la osteoartritis, asimismo, la glucosamina sí puede penetrar estas células y pudiera tener efectividad aún en las fases tardías de la enfermedad **(NE 2+)**.[65]

En un estudio con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 2011 con 162 pacientes, se demostró que después de seis meses de tratamiento con una mezcla de condritín-4-sulfato y coindrotín-6-sulfato, los pacientes con osteoartritis sintomática severa en las manos mostraban reducción del dolor y de la rigidez matinal, además de mejoría de la actividad funcional.[66] Asimismo, la evidencia apunta que la combinación de glucosamina más condroitín sulfato mostró mayor eficacia sintomática en comparación con la medición basal.[67]

Recomendación. El CGE que realizó esta actualización sugiere que el sulfato de glucosamina y el condroitín ejercen un efecto benéfico en los síntomas del paciente con osteoartritis de rodilla; sin embargo, la recomendación es que, si a los seis meses de tratamiento la mejoría no es notoria, deben suspenderse **(CGE)**.

En el tratamiento farmacológico de la osteoartritis ¿cuál es la utilidad de los DMOAD (*diseases modifying osteoarthritis drugs*)?

Evidencia. En estudios experimentales se ha demostrado que los inhibidores de las agrecanasas disminuyen la fragmentación de los agrecanos y de los glucosaminoglucanos, pero no hay estudios de metanálisis o ensayos con distribución al azar al respecto que recomienden su administración **(NE 4)**.[68]

La utilidad clínica de los inhibidores de las metaloproteinasas de matriz (MMP) ha sido limitada por los efectos adversos dependientes de la dosis y su duración. Los efectos adversos

frecuentemente reportados son rigidez en las articulaciones, inflamación, dolor en las manos, los brazos y los hombros en un fenómeno denominado síndrome músculo-esquelético, que se revierte al interrumpir el tratamiento. Ninguna MMP específica se ha implicado y se cree que la inhibición no selectiva de múltiples MMP es la principal causa de esta toxicidad. Los datos de la MMP-13-transgénica en animales indican que la MMP-13 induce anormalidades características de la osteoartritis en humanos **(NE 4)**.[69]

¿Cuál es la utilidad de la viscosuplementación en osteoartritis?

Evidencia. Existen dos tipos de viscosuplementos, los hialuronatos y el hilano G-F 20, ambos con resultados heterogéneos. Se han indicado como tratamiento coadyuvante en los pacientes que han tenido poca respuesta al tratamiento primario con AINE y fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA), así como en los pacientes con síntomas y que están en espera de cirugía de reemplazo articular. El fundamento clínico primordial de la viscosuplementación consiste en la inyección intraarticular de ácido hialurónico (AH) exogéno con el fin de reemplazar (subsanar) el déficit de éste que ocurre en la osteoartritis, estimular la producción de ácido hialurónico endógeno[70] y, con ello, mejorar la calidad del fluido sinovial y la del cartílago articular.[71] A esta restauración de las propiedades mecánicas del cartílago y el fluido sinovial se suman otros efectos biológicos bien documentados en pacientes osteoartríticos que reciben viscosuplementación,[72] entre los que destaca la estimulación de receptores articulares específicos que contribuye con el estímulo para la síntesis de componentes de la matriz del cartílago articular, la reducción en la producción de enzimas condrodegenerativas inducidas por citocinas y la estimulación de un metabolismo sano de los condrocitos, la modulación de la acción antiinflamatoria y la promoción de efectos antioxidantes, y la producción de efectos analgésicos directos relacionados con el enmascaramiento de los nociceptores articulares.[70,72]

Cada uno de los diferentes tipos de viscosuplementos aprobados para administración terapéutica por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos cuenta con propiedades que lo distinguen del resto; las características diferenciales entre viscosuplementos radican fundamentalmente en sus respectivos pesos y estructuras moleculares.[73-75] Todos consisten en formulaciones de ácido hialurónico, aunque su estructura molecular puede ser lineal (por ejemplo, hialuronato sódico), reticulada (hilano G-F 20) o combinada (por ejemplo, con manitol o con condroitina);[72] en función de su peso molecular, pueden ser de bajo peso molecular (BPM [0.5 a 3 millones de Da]: hialuronato sódico) o alto peso molecular (APM [> 3 millones de Da]: hilano G-F 20).[73-75] La conjunción de un alto peso molecular intrínseco y una estructura molecular reticulada incrementa significativamente el peso molecular del compuesto (hasta 6 millones de Da), caso en el que se ubica el hilano G-F 20.

El estudio AMELIA evaluó el efecto del ácido hialurónico *vs* solución salina como inyección "placebo" en 306 pacientes con osteoartritis de rodilla (tiempo de evolución 7.5 años) y con calificación II-III en la escala de Kellgren-Lawrence. Los pacientes se distribuyeron al azar en cuatro ciclos de cinco inyecciones semanales. Se realizó el seguimiento durante seis meses posterior a la administración de los ciclos 1 y 2, y de un año después de los ciclos 3 y 4. A 40 meses de tratamiento, el grupo al que se administró ácido hialurónico tuvo mejor respuesta que el grupo placebo (22%, RR 1.22, IC95% 1.07 a 1.41). Además, el porcentaje de respuesta se incrementaba a medida que aumentaban los ciclos de administración de ácido hialurónico (71.1 a 80.5%), a diferencia del grupo placebo en quienes la respuesta fue muy similar a lo largo

del estudio (67.8 a 65.8%). Los eventos adversos reportados fueron similares en ambos grupos de tratamiento, con incidencia aproximada de 8.3% (4.6% de eventos leves en el grupo que recibió ácido hialurónico *vs* 7.8% con placebo y 5.2% de eventos adversos moderados en el grupo de ácido hialurónico *vs* 1.3% con placebo), entre los más comunes se encontró sangrado en el sitio de la aplicación, dolor leve y en algunos casos reacción alérgica **(NE 2++)**.[76]

Un metanálisis, cuyo objetivo fue evaluar el efecto terapéutico del ácido hialurónico intraarticular *vs* placebo en pacientes con osteoartritis de rodilla, demostró que a las cuatro semanas de tratamiento comienza a ser eficaz, a las ocho semanas alcanza su pico de eficacia y ejerce un efecto residual hasta la semana 24 de su administración. Asimismo, se ha demostrado que tiene mayor efecto pico (0.46, 0.28, 0.65) de analgesia en comparación con analgésicos (paracetamol [tamaño del efecto = 0.13, 0.04, 0.22], AINE [tamaño del efecto = 0.29, 0.22, 0.35], inhibidores de COX-2 [tamaño del efecto = 0.44, 0.33, 0.55]). Un tamaño del efecto por encima de 0.20 se considera clínicamente relevante en condiciones de dolor crónico, como la osteoartritis de la rodilla **(NE 1+)**.[77]

Es probable que el ácido hialurónico tenga un efecto antiinflamatorio al interactuar, al igual que el condroitín, con diversos receptores de membrana **(NE 2+)**.[65,78]

Un estudio controlado con placebo demostró en pacientes con osteoartritis de rodilla que una sola inyección intraarticular de 6 mL de hilano G-F 20 (más artrocentesis) generaba un alivio estadísticamente significativo del dolor (cambio absoluto desde el inicio a la semana 26 de -0.84) durante 26 semanas *vs* placebo (cambio absoluto desde el inicio a la semana 26 de -0.69, p 0.047, con porcentaje de cambio desde la basal de 29%) **(NE 1+)**.[79] Su efecto analgésico se evaluó en pacientes con osteoartritis que serían sometidos a reemplazo total de cadera, demostrando que debido al alivio sintomático que generaba, la probabilidad de progresar a un reemplazo total de cadera a 12, 24 y 60 meses disminuía en 92, 75.9 y 30.8%, respectivamente **(NE 2++)**.[80]

También se han realizado estudios que relacionan su efecto analgésico con la conservación del cartílago. En un estudio en el que se administraron seis inyecciones mensuales de hilano G-F 20 en pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla, se demostró su beneficio en la conservación del cartílago medido por el volumen y por la afectación del cartílago. Los cambios en el volumen del cartílago tibial, medial y lateral, después de 12 meses de su administración fueron de 1.4 ± 5.2% (p 0.21) y de 2.8 ± 6.8% (p 0.05), respectivamente *vs* 3.3 ± 4.4% ($p < 0.001$) y de 1.0 ± 5.9% (p 0.37) del grupo control.[81] Un análisis de 18 estudios reportó la eficacia de la viscosuplementación en 3689 pacientes con osteoartritis de rodilla. Compararon la eficacia de la viscosuplementación con hilano G-F 20 contra otros productos de pesos moleculares bajo, alto y medio, corticoesteroides, AINE y terapia física. La suplementación con hilano G-F 20 demostró alivio del dolor de 71 ± 11.6 a 86.7 ± 11.6 *vs* 66.7 ± 11 a 86.6 ± 9.1 (grupo de bajo peso molecular) al finalizar el estudio (p 0.01). En cuanto al manejo del dolor, a las 12 semanas no demostró un efecto superior a los AINE, pero sí fue significativamente mejor a las 26 semanas de su administración **(NE 2++)**.[82]

En un muy alto espectro de frecuencias de evaluación (0.001 a 10 Hz), hilano EG-F 20 tiene viscoelasticidad superior a la de las formulaciones de bajo peso molecular (BPM), y sus propiedades reológicas son las más semejantes (respecto del resto de viscosuplementos) a las del ácido hialurónico del fluido sinovial nativo de jóvenes humanos sanos.[83,84] En tanto que las formulaciones de ácido hialurónico lineales y de BPM se unen rápidamente tras la infiltración a proteínas específicas denominadas hialaderinas

–lo que modifica su conformación estructural y disminuye la potencia de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas–, la estructura reticulada y el alto peso molecular de hilano G-F 20 atenúan la unión a hialaderinas, lo que resulta en que este viscosuplemento conserve durante más tiempo sus propiedades hidrofílicas, reológicas y viscoelásticas.[73]

Recomendación. La administración intraarticular de hilano G-F 20 y ácido hialurónico constituye un tratamiento seguro en los pacientes con osteoartrosis de rodilla, así como una opción terapéutica eficaz que también puede reducir los costos directos e indirectos relacionados con la enfermedad **(GR B)**.[82] La AAOS *(American Association of Orthopaedic Surgeons)*, el Colegio Americano de Reumatología y la EULAR (*European League Against Rheumatism*) reconocen la ventaja de la administración de ácido hialurónico o hilano en los pacientes con respuesta inadecuada a pesar de las terapias no farmacológicas, analgésicos tópicos o AINE o en los que son incapaces de tolerar o no pueden tomar AINE/COX-2 **(GR B)**.[13]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es el nivel de eficacia de la aplicación de glucocorticoides intraarticulares (GIA)?

Evidencia. Están bien establecidos los beneficios de los glucocorticoides intraarticulares en el corto plazo, pero, al igual que ocurre con los opioides, no ha sido posible evaluar sus efectos en tratamientos de largo plazo; los datos son consistentes sólo para las semanas 1 a 3 de tratamiento, pero confusos para las semanas 4 a 24 y los resultados más significativos provienen de los análisis de tratamientos de únicamente una semana, entre ellos el de mayor eficacia *vs* placebo para la reducción del dolor (DME: -17.79, favorable para los glucocorticoides intraarticulares [IC95%: 25.02 a 10.55]) y el de disminución –en la perspectiva del paciente, al final de la primera semana de tratamiento– en el riesgo de nuevos episodios de dolor (RR: 1.44; IC95%: 1.13 a 1.82),[85] por ello, son eficaces en brotes inflamatorios agudos, sobre todo de afección monoarticular **(NE 2+, GR B)**.[26] Su eficacia puede mejorar mediante el reposo total en cama de la articulación tratada durante 72 horas **(NE 3, GR B)**.[82] Los más prescritos son dipropionato de betametasona y acetato de metilprednisolona. Los esteroides sistémicos no están indicados en pacientes con osteoartritis **(NE 1+, GR A)**.[51]

No hay evidencia disponible para determinar el efecto benéfico clínicamente importante de los corticoesteroides intraarticulares más allá de las seis semanas ni de los efectos de éstos en la calidad de vida en comparación con el control.[86] Las principales desventajas relacionadas con la administración de glucocorticoides intraarticulares son:[85,87]

1. Su eficacia para la disminución del riesgo de nuevos episodios de dolor disminuye en el transcurso del tiempo: si bien al final de la semana 1 de la inyección el RR equivale a 1.44, a las dos semanas de tratamiento el riesgo se incrementa (RR: 1.81; IC95%: 1.09 a 3.00) y es todavía mayor a las tres semanas (RR: 3.11; IC95%: 1.61 a 6.01).
2. Estos fármacos no han demostrado eficacia suficiente para la mejoría de la función articular.

En pacientes con osteoartritis ¿son de utilidad los ácidos grasos no saponificados de soya y aguacate?

Evidencia: Hay estudios que han demostrado disminución del dolor en osteoartritis de rodilla y cadera, pero se efectuaron en cohortes pequeñas. La administración de estas sustancias no mejora el pronóstico de la enfermedad, aunque una ventaja es la ausencia de eventos adversos

(NE 2+).[88] Un metanálisis de Cochrane de 49 estudios con distribución al azar, controlados, seis de ellos con referencia al producto ASU Piasclidine®, mostró evidencia de calidad moderada en cuatro estudios (651 participantes) e indicó que ASU 300 mg produjo un pequeño y clínicamente cuestionable alivio de los síntomas y, probablemente, ningún aumento de los efectos adversos en comparación con el placebo después de 3 a 12 meses de tratamiento. No hubo mejoría radiográfica en comparación con el placebo. En este mismo metanálisis encontraron un estudio con moderada evidencia con 156 sujetos participantes donde 600 mg del producto ASU Piascledine® fueron superiores a placebo. Asimismo, en este metanálisis de Cochrane los autores encontraron otro estudio de baja calidad de 357 pacientes donde no hubo diferencia en los síntomas o eventos adversos en comparación con condroitín. No hay evidencia de que ASU Piasclidine® prevenga el deterioro del espacio articular **(NE 1+)**.[89]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la utilidad de la diacereína?

Evidencia. Es un fármaco inhibidor de IL-1 que ha mostrado disminución del dolor (0.24, IC95% 0.08 a 0.39) y mejoría de movimiento en osteoartritis de rodilla **(NE 1b)**.[51]

En la revisión de Cochrane de 2014, los autores concluyen en su metanálisis que la fuerza de la evidencia es débil a moderada. Se confirmó que el beneficio sintomático, en términos de reducción del dolor con la diacereína, es mínimo. El beneficio observado en el estrechamiento del espacio articular es cuestionable y este beneficio solamente se observó en osteoartritis de cadera. Con respecto a los efectos adversos de la diacereína, la diarrea fue el más frecuente.[90]

Recomendación. El CGE establece su utilidad como una alternativa de tratamiento para pacientes con osteoartritis que no toleran otros analgésicos por sus reacciones secundarias o, bien, cuando el control del dolor ha sido nulo. Se asocia con mayor riesgo de diarrea y el beneficio a más de seis meses de administración se desconoce. La dosis recomendada es de 100 mg al día **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la utilidad de los péptidos de colágeno bioactivo?

Evidencia. Varios suplementos nutricionales se han investigado para el tratamiento de los pacientes con osteoartritis y dolor articular. Entre los más estudiados está el péptido de colágeno bioactivo, que es un regenerador tisular que aumenta los proteoglucanos de manera experimental al incrementar de manera significativa la biosíntesis de colágena tipo II en los condrocitos de cultivo celular de cartílago bovino.[91] Ha mostrado generar el aumento en la síntesis de proteoglucanos (hasta en 1.6 veces después del tratamiento, $p < 0.05$), así como incremento significativo en la expresión del ARN de los agrecanos ($p < 0.05$) y la acumulación pronunciada de agrecanos en la matriz extracelular **(NE 2+, GR C)**.[92] Se ha demostrado que el colágeno hidrolizado aumenta la síntesis de macromoléculas en la matriz extracelular por los condrocitos ($p < 0.05$ *vs* grupo control). En una revisión de cuatro estudios abiertos y tres estudios doble ciego se demostró que el colágeno hidrolizado, además de ser seguro, proporciona reducción importante del dolor, del consumo de analgésicos y mejoría en la funcionalidad en pacientes con osteoartritis de rodilla al tomarlo durante 12 semanas **(NE 2+, GR C)**.[93]

Recomendación. Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que el colágeno hidrolizado llega al cartílago articular estimulando la producción de matriz extracelular a partir de los condrocitos **(GR C)**.[93] Sin embargo, al momento de redactar

esta guía y debido a la poca evidencia que hay aún en nuestro país y en todo el mundo, ninguna guía de osteoartritis (ACR, EULAR, OARSI) ha recomendado su administración de manera generalizada **(CGE)**.

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la utilidad de la colágena-polivinilpirrolidona?

Evidencia. Escasos estudios muestran aparente alivio sintomático y en la actualidad está en fase experimental. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. Con la evidencia con la que se encuentra actualmente, este CGE no recomienda su administración **(GR D)**.

¿Cuál es la utilidad en osteoartritis del plasma rico en plaquetas?

Evidencia. No se han reportado diferencias en los valores encontrados durante el seguimiento en cuanto al dolor, rigidez y capacidad funcional medidos con el índice WOMAC ($p < 0.0001$) en sujetos que han recibido plasma rico en plaquetas, ni tampoco en la puntuación total, la distancia y las actividades de la vida diaria medidas con el Índice de Lequesne, cambios en la puntuación de la EVA de dolor o del dominio SF-36 de la salud física **(NE 2+)**.[94] No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. Debido a su poca evidencia, el CGE no puede emitir recomendación. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la utilidad de las células madre?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. El CGE no puede emitir recomendación porque se encuentra a nivel experimental. En teoría, disminuye la destrucción del cartílago por limitación de la respuesta inmunológica, mejora la movilidad y disminuye el dolor **(GR D)**.

En pacientes con diagnóstico de osteoartritis de rodilla y cadera ¿está indicado el tratamiento quirúrgico?

Evidencia. El tratamiento quirúrgico debe darse a pacientes con dolor crónico y limitación funcional moderada a severa, que sean resistentes al tratamiento no quirúrgico y la misma debe realizarse antes de que progrese y se establezca limitación funcional y dolor intenso **(NE 1)**.[36]

Recomendación. Los pacientes con osteoartritis de cadera o rodilla que no han obtenido control adecuado del dolor y mejoría funcional con la combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico deberán ser considerados para cirugía de reemplazo articular **(GR B).**[36]

En pacientes con osteoartritis ¿cuándo está indicada la corrección de deformidades por medio de osteotomía?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. El CGE establece que la osteotomía y el reemplazo de la articulación deben considerarse en adultos jóvenes con osteoartritis sintomática de rodilla, cadera o ambas, especialmente si hay displasia o cuando existen factores mecánicos susceptibles de ser corregidos mediante este tipo de procedimientos (o en ambas situaciones, tales como displasia acetabular residual en cadera, genu valgo o genu varo en rodilla **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis de rodilla ¿cuándo está indicada la técnica artroscópica?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. El CGE establece que debe realizarse sólo en los pacientes que tengan artrosis incipiente vinculada con lesiones intraarticulares susceptibles de corrección, como lesiones meniscales o inestabilidad de ligamentos **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis ¿cuándo está indicada la sinovectomía total para corrección de deformidades?

Recomendación. Debido a que hay muy poca evidencia que establezca la realización de sinovectomía artroscópica en osteoartritis y que ésta tiene un efecto muy limitado, el CGE no puede emitir un grado de recomendación.

En pacientes con osteoartritis ¿cuándo está indicada la liberación del retináculo para la corrección de deformidades?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. El CGE establece que, aunque es una técnica específica para realizar en casos de mal alineamiento patelofemoral antes de la existencia de artrosis, no puede emitir un grado de recomendación **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis de rodilla ¿cuándo está indicada la condroplastia?

Evidencia. Las mejoría en la función y el alivio de los síntomas se han observado a casi 10 años, lo que demuestra la durabilidad a largo plazo de la reparación. Los factores predictivos en el resultado incluyen la edad del paciente y el estado de compensación. Por lo general, los pacientes aptos para este procedimiento tienen un defecto focal del cartílago que implica solamente un lado de la articulación **(NE 2-)**.[95]

Recomendación. Todos los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deben mantener una expectativa realista de mejoría general y la posible necesidad de una segunda intervención. Es poco probable que esta técnica sea útil en pacientes con degeneración articular avanzada. La mayoría de los pacientes que han recibido este tratamiento son personas jóvenes con defectos condrales causados por traumatismos **(GR D)**.[95]

En pacientes con osteoartritis de rodilla ¿cuándo está indicada la meniscoplastia?

Evidencia. La menisectomía artroscópica parcial es una opción en pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla que también tienen signos primarios y síntomas de desgarro del menisco **(NE 3, GR C)**.[26]

Recomendación. A pesar de estudios que justifican su realización, no existe evidencia que sustente este tipo de manejo en osteoartritis. El CGE recomienda su realización únicamente como factor corrector de una lesión que, de no manejarse, predispone y acelera el proceso artrósico **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis de mano ¿cuál es la cirugía ortopédica indicada en rizartrosis (artrosis trapecio-metacarpiana)?

Recomendación. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior **(GR D)**.[3]

En pacientes con osteoartritis de cadera ¿cuándo está indicada la colocación de prótesis?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3] Existen metanálisis y guías

que establecen que las artroplastias son indudablemente el método de elección ante la falla del tratamiento no quirúrgico **(NE 1+)**.[26]

Recomendación. El CGE la recomienda ante la falla de tratamiento no quirúrgico. Para revisar los diferentes procedimientos se recomienda revisar la guía previa **(GR D)**.[3]

En pacientes con osteoartritis ¿cuáles son las medidas recomendadas de protección articular?

Los principios en los que debe estar basada la protección articular son:

- Educar y orientar al paciente acerca de la actividad o ejercicio deportivo que puede realizar desde la infancia hasta la edad adulta.
- Conocer la mecánica corporal evitando posturas forzadas.
- Disminuir las actividades que provoquen estrés articular en las manos, la cadera, las rodillas y los tobillos.
- Equilibrar el trabajo y el descanso articulares.
- Reducir el esfuerzo requerido de la articulación.
- Mantener una buena relación entre movilidad y fuerza muscular.
- Utilizar una órtesis adecuada únicamente cuando exista indicación terapéutica.

Evidencia. El uso de una rodillera en pacientes con osteoartritis leve o moderada puede reducir el dolor, mejorar la estabilidad y reduce el riesgo de caídas, OR 76% (IC95% 69 a 83). En una revisión Cochrane y en un estudio con asignación al azar, controlado, que comparó el uso del aparato ortopédico en valgo con una funda de neopreno más tratamiento médico *vs* tratamiento médico solo, mostró que el uso del aparato ortopédico más el tratamiento médico proporcionan mejoría en las puntuaciones de los índices WOMAC y del cuestionario MACTAR, en comparación con el tratamiento médico solo **(NE 1A)**.[30] El uso de plantilla lateral en cuña puede ser benéfico para pacientes con osteoartritis sintomática del compartimento tibio-femoral medial disminuyendo el dolor y mejorando la marcha, OR 77% (IC95% 66 a 88). El uso de cuñas laterales del talón no se ha recomendado para pacientes con osteoartritis sintomática del compartimento medial de la rodilla **(NE 2)**.[30]

Recomendación. El uso de plantillas laterales no se recomienda en pacientes con osteoartritis sintomática del compartimento tibio-femoral lateral **(GR B)**.[30] La asistencia ambulatoria debe indicarse al paciente con osteoartritis de rodilla y cadera para la disminución del dolor, sobre todo en los pacientes con afección bilateral **(GR C)**.[30] Las medidas de protección articular son parte del programa de educación del paciente con osteoartritis y deben recomendarse **(GR A)**.[51]

¿Cuáles son las órtesis preoperatorias más adecuadas para los pacientes con osteoartritis?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. En general, el uso de órtesis preoperatorias está recomendado sobre todo en rodilla, porque ayudan a la disminución del dolor **(GR B)**.[96]

¿Cuál es el papel de la rehabilitación en los pacientes con osteoartritis?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3] La rehabilitación debe recomendarse en todos los pacientes con osteoar-

tritis. Sus objetivos están dirigidos a mantener y restaurar una función disminuida **(GR B)**.[97,98]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la importancia de la reeducación funcional, misma que es parte de los procesos de la rehabilitación y terapia ocupacional?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. Todos los pacientes con osteoartritis deben ser informados de los objetivos de su tratamiento y recibir educación de la importancia de los cambios en el estilo de vida, el ejercicio, el ritmo de las actividades, la reducción de peso y otras medidas para disminuir el daño en la articulación **(NE 1+, GR A)**.[30,99]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función de los ejercicios isométricos, isotónicos e isocinéticos?

Evidencia. Las guías clínicas actuales establecen que el fortalecimiento muscular a través de ejercicios isométricos, isotónicos e isocinéticos, concéntricos y excéntricos, producen mejoría clínica y estadísticamente significativa en pacientes con osteoartritis y también contribuyen a reducir el sobrepeso, el dolor y la discapacidad **(NE 1++)**.[32,51] El ejercicio isocinético tiene mayor eficacia en comparación con el isométrico para fortalecer al músculo y disminuir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla **(NE 2-)**.[100]

Recomendación. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3] Se recomienda la electroestimulación para el tratamiento del dolor en pacientes con osteoartritis **(GR B)**.[32,51,99]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función de la magnetoterapia?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función de la mecanoterapia?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3] Existen numerosos estudios controlados con asignación al azar que demuestran los beneficios significativos de la mecanoterapia en pacientes con osteoartritis, principalmente de mano y rodilla **(NE 2+)**.

Recomendación. La mecanoterapia es recomendable en pacientes con osteoartritis, principalmente en alteraciones funcionales de la mano y rodilla **(GR B)**.[51]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función de la termoterapia?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3] La termoterapia no es útil en el tratamiento de pacientes con osteoartritis; sin embargo, existen guías clínicas que recomiendan su uso, especialmente utilizando calor **(GR D)**.[32,51]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función de la fototerapia?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la función del ultrasonido terapéutico?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. El CGE recomienda su uso siempre y cuando vaya acompañado de medidas farmacológicas y otras modalidades de rehabilitación **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis¿cuál es el efecto de la hidroterapia?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior.[3]

Recomendación. El CGE recomienda su uso siempre y cuando vaya acompañado de medidas farmacológicas y otras modalidades de rehabilitación **(GR D)**.

En pacientes con osteoartritis ¿cuál es la utilidad del vendaje funcional?

Evidencia. No hay modificaciones con respecto a la guía anterior **(NE 2, GR B)**.[3,26]

CONCLUSIONES

Durante la reunión de expertos y tras la revisión de la bibliografía se concluyó que la osteoartrosis es una enfermedad compleja que implica múltiples factores de riesgo, como la edad, la ocupación, los traumatismos, etc. En actualidad la osteoartrosis es la forma más común de artritis y en la mayoría de los pacientes se manifiesta con dolor articular y limitación funcional, por lo que los objetivos del tratamiento deben ser controlar el dolor y la inflamación y minimizar la discapacidad. El tratamiento es multidisciplinario y debe incluir un enfoque no farmacológico que proporcione educación al paciente, rehabilitación y ejercicio y un tratamiento farmacológico basado en analgésicos, como el paracetamol, los AINE y otras terapias que se añadirán de acuerdo con los síntomas o etapa de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Debe insistirse en la necesidad de crear una cultura preventiva en los médicos tratantes de osteoartrosis, en la que se eduque y se dé información al paciente para evitar que la enfermedad progrese.

Exoneración

El nivel de evidencia y las recomendaciones sobre la Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis fueron desarrollados por los especialistas reunidos con ese fin con apoyo irrestricto de Sanofi Aventis de México. El grupo de expertos mantuvo su autonomía e independencia para la revisión sistemática, la selección del panel de preguntas para el análisis de la evidencia científica y la emisión del documento final.

REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. Secretaría de Salud, México 2007.
2. Cajigas JC, Ariza R, Espinosa R y col. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Med Int Mex 2011;27(6):552-572.
3. Espinosa MR, Arce SC, Cajigas MJ y col. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en la evidencia. Med Int Mex 2013;29(1):67-92.
4. Carlos Manterola D, Daniela Zavando M. Cómo interpretar los "Niveles de evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. Rev Chilena de Cirugía 2009;16:582-595
5. Solís CU, de Armas HA, Bacallao CA. Osteoartritis. Características sociodemográficas. Rev Cub Reum 2014. Volumen XVI, Número 2; 97-103.
6. Nicola Veronese, Emanuele Cereda, Stefania Maggi, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. Sem Arth Rheum. Elsevier Inc. 2016. 0049-0172
7. Peláez-Ballestas I, Sanin LE, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the Rheumatic Disease in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. J Rheum 2011;38(Suppl 86):3-8.

8. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:1270-1285.
9. Loeser RF, Hunter D, Ramirez C, et al. Pathogenesis of osteoarthritis. In: UpToDate (último acceso el 19 de enero de 2016).
10. Altman R, Asch R, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of OA. Classification of OA of the knee. Arthr Rheum 1986;29:1039-1049.
11. Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthrosis. J Rheumatol 1991;18(27):10-12.
12. Chapple C, Nicholson H, Baxter D, et al. Patient Characteristics That Predict Progression of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Prognostic Studies. Arthritis Care Res 2011;63(8):1115-1125.
13. Bijlsma WJ, Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011;377:2115-26.
14. Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence. Ann Rheum Dis 1996;55:673-676.
15. Hunter DJ, Zhang W, Conoghan P, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkersin OA. Osteoarthritis Cartilage 2011;557-588.
16. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage 2012;1-10.
17. Farshid Guilak. Biomechanical factors in osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheum 2011;815-823.
18. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2011;19(11):1396-1404.
19. Doherty M, Abhishek A, Hunter D, et al. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. In: UpToDate (último acceso el 19 de enero de 2016).
20. Taylor C, Carballido-Gamio J, Majumdar S, et al. Comparison of quantitative imaging of cartilage for osteoarthritis: T2, T1ρ, dGEMRIC and contrast-enhanced computed tomography. Magn Reson Imaging 2009;27:779-784.
21. Jobke B, Bolbos R, Saadat E, et al. Mechanism of disease in early osteoarthritis: application of modern MR imaging techniques-a technical report. Magn Reson Imaging 2013;31:156-161.
22. Roemer FW, Kwoh CK, Hannon MJ, et al. Risk factors for magnetic resonance imaging-detected patellofemoral and tibiofemoral cartilage loss during a six-month period. Arthritis Rheum 2012;64(6):1888-1898.
23. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. Ann Int Med 2001;134:541-549.
24. Roemer FW, Neogi T, Nevitt MC, et al. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subcondral bone attrition longitudinally: the MOST study. Osteoarthritis Cartilage 2010;18:47-53.
25. Kalunian KC, Tugwell P, Ramirez C Murtis. Nonpharmacologic therapy of osteoarthritis. In: UpToDate (último acceso el 19 de enero de 2016).
26. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on the Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty). Rosemont (IL). American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2008.
27. Hochberg M, Altman R, Toupin K, et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res 2012;64(4):465-474.
28. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Eur J Pain 2007 Feb;11(2):125-38.
29. Roberts E, Delgado NV, Buckner S, et al.. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. Ann Rheum Dis 2016;75:552-559. http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914)
30. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthr Cartil 2008;16:137-1362.
31. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005;64(5):669-681.
32. Kon E, Filardo G, Drobnic M. Non-surg cal management of early knee osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:436-449.
33. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.)
34. García SR, Calcerrada N. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica del manejo del paciente con artrosis de rodilla en atención primaria. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Áreas de Investigación y Estudios Sanitarios. Agencia Laín Entralgo; 2006.
35. Altman R. Brief review new guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm. Curr Med Res Opin 2010;26(12):2871-2876.
36. National Institute Clinical Excellence (NICE) Osteoarthritis National Clinical Guideline for Care and Management in adults, 2008.

37. Klippel J, Stone J, et al. Primer on the Rheumatic Diseases. 13ª ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2008;634-642.
38. Flood J. The role of acetaminophen in the treatment of osteoarthritis. Am J Man Care 2010;16(Suppl2):S48-S54.
39. Verkleij SPJ, Luijsterburg PAJ, Bohnen AM, et al. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:921-929.
40. Ministry of Health Singapore (MOH). Clinical Practice Guideline Osteoarthritis of the Knee, 2007.
41. Espinosa R, Peña A. Osteoartritis. En Robles M, Cajigas JC, Ventura L. Reumatología para el clínico. México: Editorial Alfil, 2011;305-315.
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. 13 de abril de 2015 (consultado 23 enero 2017).
43. Food and Drug Administration [Internet]. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Drug Safety Communications [9 Jul 2015]. [consultado 23 enero 2017]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm
44. Flouvat B, Stheneur A, Massias P. Profil pharmacocinetique d'une formulation a Liberation prolongee de ketoprofene. Sem Hop Paris 1983;59(46):3187-3190.
45. Strand V. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. J Rheumatol 2011;38;2625-2634.
46. de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014 Nov;23(11):1128-38. doi: 10.1002/pds.3617
47. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs Celecoxib Outcome Trial (SCOT). Eur Heart J 2016. pii: ehw387.
48. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. PRECISION Trial Investigators Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med 2016;375(26):2519-29.
49. De Lemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: A double-blind, randomized, dose-ranging trial. Am J Ther 2011;18(39):216-226.
50. Boyer KA, Angst MS, Asay J, et al. Sensitivity of gait parameters to the effects of anti-inflammatory and opioid treatments in knee osteoarthritis patients. J Orthop Res 2012;30/7:1118-1124.
51. Zhang W, Nuki G, Moskowitz R, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage 2010;18:476-499.
52. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, et al. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and current cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. J Rheumatol Supl 2012;90:81-84.
53. Chappell AS, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain Pract 2011;11(1):33-41.
54. Lyttle JR, Urquhart DM, Cicuttini FM, et al. Antidepressants for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD012157.
55. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. Pain 2009;146(3):253-260.
56. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med 2003;163:1514-1522.
57. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis sympotms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetoaminophen as a side comparator. Arthritis Rheum 2007;56(2):555-567.
58. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354(8):795-808.
59. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
60. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2016;75(1):37-44
61. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. Ann Rheum Dis 2015;74(5):851-8.
62. Young Ho Lee, Jin-Hyun Woo, Seong Jae Choi, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. Rheumatol Int 2010;30(3):357-363.
63. Pvelká K, Gatterová J, Olejarová M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. Arch Int Med 2002;162(18):2113-2123.
64. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2009;60(2):524-533.

65. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. Pharmacol Ther 2014;142(3):362-74.

66. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. Arthritis Rheum 2011 Nov;63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.

67. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. Sci Rep 2015 Nov 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827

68. Gilbert AM, Bikker JA, O'Neil SV. Advances in the development of novel aggrecanase inhibitors. Expert Opin Ther Pat 211;21(1):1-12.

69. Vijaykumar M. Baragi, Gabriel Becher, Alison M. Bendele, et al. A new class of potent matrix metalloproteinase 13 inhibitors for potential treatment of osteoarthritis: Evidence of histologic and clinical efficacy without musculoskeletal toxicity in rat models. Arthritis Rheum 2009;60(7):2008-2018.

70. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, et al. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. J Pain Res 2015;8:217-28.

71. Cardona-Muñoz JI. La viscosuplementación como tratamiento alternativo en la osteoartritis. Ortho-Tips 2012;8(2):87-92.

72. Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. Orthopaed Traumatol Surg Res 2015;101:S101-8.

73. Iannitti T, Lodi D, Palmieri B**.** Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. Drugs RD 2011;11(1):13-27.

74. Rivera F. Single intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis. J Orthopaed Traumatol 2016;17:21-6.

75. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. Semin Arthr Rheum 2015; doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.

76. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. AMELIA study group. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoartritis: the AMELIA Project. Ann Rheum Dis 2011;70(11):1957-1962.

77. Bannuru RR, Natov NS, Dasi US, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis–meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2011;19(6):611-619.

78. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. Pharmacol Ther 2014;142(3):362-74.

79. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee a randomized, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2010;69:113-119.

80. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, et al. The impact of treatment with hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. Curr Med Res Opin 2012;28(5):755-760.

81. Yuanyuan W, Stephen H, Fahad H, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. BMC Musculosk Dis 2011;12:1-9.

82. Migliore A, Giovannangeli F, Bizzi E, et al. Treatment of osteoarthritis knee pain: update on use of intra-articular hylan G-F 20. Orthop Res Rev 2010;2:107-118.

83. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al**.** Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. BMC Musculosk Dis 2011;12:195 (1-9); http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/195.

84. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. Clin Ther 1999;21(9):1549-62.

85. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al; Revisión Cochrane. Tratamiento con corticosteroide intraarticular para la osteoartritis de rodilla. John Wiley & Sons, Oxford (UK), 2006.

86. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3

87. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al**.** European League Against Rheumatism (EULAR) Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-55.

88. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Evaluation of the structure-modifying effect of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in hip osteoarthritis (OA): results of the ERADIAS study, a 3-year, prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2009 Annual Scientific Meeting; 2009:17-21.

89. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD002947. DOI:10.1002/14651858.CD002947.pub2.

90. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub3

91. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. Cell Tissue Res 2003;311:393-399.

92. Schunck M, Schulze CH, Oesser S. Collagen peptide supplementation stimulates proteoglycan biosynthesis and aggrecan expression of articular chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 2009;S143.

93. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. Curr Med Res Op 2006;22:1-12.

94. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, et al. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. Arch Orthop Traum Surg 2011;131(3):311-317.

95. McNickle AG, L'Heureux DR, Yanke AB, et al. Outcomes of autologous chondrocyte implantation in a diverse patient population. Am J Sports Med 2009;37:7:1344-1350.

96. Richmond J, Hunter D, Irrgang J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. (Non-Arthroplasty). Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2010. J Bone Joint Surg Am 2010;92:990-3.

97. Peter WF, Jansen EJ, Hurkmans H, et al. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis. Development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation. Acta Reuma 2011;36:268-281.

98. Osteoarthritis: National Clinical Guideline for care and management in adults. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK) London: Royal College of Physicians (UK);2008.

99. Hawker GA, Mian S, Bednis K, et al. Osteoarthritis year 2010 in review: non-pharmacologic therapy. Osteoarthritis Cartilage 2011;19(4):366-74.

100. Rosa UH, Velázquez J, Lara C. Comparison of the effectiveness of isokinetic vs isometric therapeutic exercise in patients with osteoarthritis of knee. Reumathol Clin 2012;8(1):10-14.

101. Lequesne MG, Merfor. Osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. Scand J Rheumatol 1987;(Suppl 65):85-89.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

Ketorolaco

SUPRADOL®

Suprime el dolor

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

LIOMONT 80 Años Infinitamente

LABORATORIOS LIOMONT ISO 9001

ESR EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Artículo de opinión
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):477-479.

Principios y valores, nuevas generaciones y la práctica médica

Principles and values, new generations and the medical practice.

Federico L Rodríguez-Weber

Internista. Profesor adjunto del curso Medicina Interna del Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Profesor emérito y profesor titular de Introducción a la Clínica de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Miembro de la Academia Mexicana de Bioética y de la Academia Nacional de Educación Médica.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia
Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como
Rodríguez-Weber FL. Principios y valores, nuevas generaciones y la práctica médica. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):477-479.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.2175

Resumen

Es importante fomentar el aprendizaje de valores en el médico en formación dejando que los alumnos identifiquen como propios los valores, haciendo del ejercicio de la medicina una práctica más humana y profesional.

PALABRAS CLAVE: Aprendizaje; medicina; práctica profesional.

Abstract

It is important to promote the learning of values in the medical training leaving students to identify as their own values, making the practice of medicine a more human and professional practice.

KEYWORDS: Learning; Medicine; Professional practice.

Hoy vivimos una sociedad que ha cambiado su escala de valores, muchos consideran a nuestros profesionistas, y en especial a los de la salud, carentes de ellos; es necesario cambiar actitudes y comportamientos de manera que podamos repercutir en los modelos existentes de asistencia para la salud y de ser posible en los profesionales y estudiantes de medicina. No se trata de ir contra lo existente, no se trata de considerarnos incomprendidos, ni que todo está mal, ni es un tema de conflicto generacional, se trata de enaltecer y respetar el valor humano del hombre, pues la ética profesional del médico no es más que la aplicación de la ética general en el campo de la salud y la medicina: una profesión hecha del hombre para él hombre.

Todo proceso educativo se inicia desde la familia y se fortalece y toma forma con el tiempo y las experiencias personales con la historia personal de cada individuo dentro de la sociedad, en las escuelas y, por supuesto, en el proceso que cada individuo lleva a cabo con su propio intelecto y voluntad. Esto hace que tengamos formatos personalizados, tantos como individuos ejerciendo la profesión. De tal forma que los formadores de médicos tenemos que conseguir que todos tengan valores similares (honestidad, lealtad, integridad, responsabilidad, dignidad, respeto, etc.) aplicándolos en forma automática en la naturalidad cotidiana del trabajo y con su toque personal.

Algunos valores están directamente relacionados con las competencias del individuo utilizadas en el proceso operativo de la profesión, incluso llegan a ser nominados valores instrumentales, como podrían ser: capacidad de diálogo, capacidad de tomar decisiones en forma autónoma, participación activa en cada caso, entre otros. Estos valores frecuentemente están muy desarrollados en los nuevos médicos y en las generaciones recientes de estudiantes de medicina, pero no debemos olvidar el otro grupo de valores para evitar la formación de profesionales, como científicos e intelectuales con sobresalientes conocimientos en ciencias y manejo de tecnologías, pero carentes de valores culturales, sociales y, sobre todo, valores morales.

Los profesores universitarios no pueden ni deben renunciar en su función educadora con el máximo respeto a la autonomía de sus alumnos, a la función educadora en valores que es una necesidad pues "sólo desde la educación es posible ejercer la libertad" o como Séneca, filósofo hispanorromano, expresara: "la única libertad es la sabiduría". Llegar a lo íntimo de la formación en valores de cada alumno y lograr la incorporación y jerarquización de los valores que ya posee y de los que a lo largo de la vida irá incorporando es un reto que debe ser aceptado por cada docente. Lograr que cada alumno adquiera esa disposición a la que Max Scheler hace referencia como la actitud o motivo que nos lleva a querer hacer algo, antes incluso de tener la intención de hacerlo, es el objetivo.

Este cambio en adquirir la disposición no puede ser impuesto, no puede ser logrado en forma directa, esa disposición moral en el ánimo debe ser adquirida de manera indirecta porque no por explicar de una forma u otra cuáles son los valores éticos, el alumno los va a integrar a su modo racional natural; se trata de que el propio médico o estudiante incorpore descubriendo esos valores, al ver las tonalidades que pueden tener en cada caso durante la acción clínica.

En este tema no sirven los mandatos u órdenes. Lo importante de la acción educativa en este campo no es conseguir que el alumno haga algo, sino que quiera por sí mismo hacer algo, porque lo encuentra de valor como estudiante, como futuro médico y como persona. Todos influimos en los valores humanos de cada individuo, pero sólo se educa con la disposición de uno mismo: los valores son adquiridos como

propios en su propia libertad y en su propia experiencia. Tarea ardua en el proceso de la vida en donde en diálogo continuo de cada individuo con su propio yo hace de la tarea formativa en valores un proceso continuo y cambiante en donde en este diálogo no se acepta el mentirnos, no se acepta el ir contra uno mismo, no se acepta el ir contra el bien o en contra del ser humano.

Es tiempo de que los valores humanos sean señalados y enaltecidos con el ejercicio de la medicina, es tiempo de demostrar a la sociedad el compromiso moral de nuestra profesión, es tiempo de dejar la teoría y aplicar todo eso que seguramente es motivo al elegir esta profesión, es tiempo de encontrar en el trabajo y en la dedicación de aplicar los conocimientos de la ciencia en las necesidades del otro, es tiempo de reencontrar al médico de cuerpo y de espíritu, es tiempo de que los que han elegido como parte de su trabajo la formación de médicos trasmitan en el aula, en el diálogo cotidiano con los alumnos y con los pacientes los valores, no sólo el conocimiento, es momento de encontrar la congruencia de el decir con el hacer, haciendo de nuestra actividad, una actividad profesionalmente humana.

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. 2018 mayo-junio;34(3):480-485.

Vasculitis reumatoidea como primera manifestación de artritis reumatoide

Rheumatoid vasculitis as first manifestation of rheumatoid arthritis.

Daniela Marín-Hernández,[1] Mauricio Orrantia-Vértiz,[2] Jorge Alberto Barragán-Garfias,[2] Jesús Duarte-Mote[3]

Resumen

La vasculitis reumatoidea es la complicación extraarticular más grave de la artritis reumatoide, con morbilidad y mortalidad altas. Se trata de un proceso inflamatorio que afecta principalmente los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, sus manifestaciones clínicas sobrevienen de forma heterogénea, la vasculitis cutánea y la neuropatía son las más comunes. Su incidencia ha disminuido en las últimas décadas debido a la administración temprana de fármacos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide. A pesar de la administración de ciclofosfamida y la existencia de medicamentos biológicos, continúa siendo un reto lograr el control de la enfermedad. Comunicamos el caso de un paciente de 50 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia, salvo tabaquismo, que inició con neuropatía secundaria a vasculitis con factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos. La revisión bibliográfica pone al día los conocimientos acerca de la enfermedad para considerarla diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis reumatoidea; artritis reumatoide; vasculitis.

Abstract

The rheumatoid vasculitis is the most serious complication of rheumatoid arthritis, with high morbidity and mortality. It is an inflammatory process that affects small and medium vessels and that has heterogeneous manifestations, being the cutaneous lesions and neuropathy the most common. Its incidence has declined in the last decades because of the early use of disease modifying antirheumatic drugs. Despite the use of cyclophosphamide and the existence of biologic drugs, achieving the control of the disease continues to be a challenge. We present the case of a 50 year-old man, without relevant antecedents, only tabaco use, that presented with a vasculitic neuropathy, rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibody positive. This bibliographic review has the intention to update the knowledge of this entity and to be considered a differential diagnosis.

KEYWORDS: Rheumatoid vasculitis; Rheumatoid arthritis; Vasculitis.

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Médico adscrito al servicio de Reumatología.
Hospital Español de México, Ciudad de México.
[3] Internista, FACP, Hospital General Regional Vicente Villada 220, IMSS, Toluca, Estado de México.

Recibido: julio 2017
Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia
Jesús Duarte Mote
jesusdm3@yahoo.com.mx>

Este artículo debe citarse como
Marín-Hernández D, Orrantia-Vértiz M, Barragán-Garfias JA, Duarte-Mote J. Vasculitis reumatoidea como primera manifestación de artritis reumatoide. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):480-485. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1566

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 50 años de edad con antecedente de tabaquismo desde hacía 30 años (índice tabáquico: 30) y consumo de alcohol de media botella al día. Ocho meses antes comenzó con dolor de tipo quemante y ardoroso en la región plantar acompañado de debilidad distal progresiva en los miembros inferiores, posteriormente tuvo los mismos síntomas en los miembros superiores. Este cuadro se acompañó de una dermatosis en el tronco y las extremidades caracterizado por pápulas y costras intermitente. Se le prescribió dexametasona, indometacina y metacarbamol, que tomó durante seis meses de manera continua sin mejoría. Quince días previos a su hospitalización comenzó con limitación en la dorsiflexión del pie derecho y marcha equina, por lo que acudió para valoración. Al interrogatorio dirigido dijo tener pérdida de peso de 11 kg, artralgias en los hombros, los codos, las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.

En la exploración física se observó dermatosis en los brazos, las piernas, el tórax anterior y posterior caracterizada por pápulas, pústulas y costras, además de livedo reticularis de predominio en los miembros superiores (**Figura 1**). Edema y dolor a la palpación en las articulaciones interfalángicas proximales, con fuerza muscular 4/5 (escala de Daniels) en las extremidades superiores (proximal y distal) y 4/5 en los músculos proximales de las extremidades inferiores y 3/5 en los distales. Sin flexión dorsal del pie derecho, con pie péndulo (**Figura 2**).

Figura 1. Pápulas, pústulas y costras, además de livedo reticularis.

Figura 2. Falta de flexión dorsal del pie derecho con pie péndulo.

De los estudios de laboratorio se obtuvo: factor reumatoide de 2600 UI/mL, C3 82.2 mg/dL, C4 5.2 mg/dL, ferritina 2373 ng/mL, VSG 65 mm/h, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado U/mL y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (C-ANCA) positivos. Se solicitaron anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia que fueron negativos, VIH por ELISA negativo, serología de hepatitis B y C negativa, PCR para citomegalovirus y virus Epstein-Barr negativa. El estudio neurofisiológico y electromiografía de las extremidades superiores e inferiores sugirió una severa polineuropatía de tipo mixto, que afectaba los nervios motores y sensitivos de

ambas extremidades, de predominio inferior, con evidencia de denervación aguda/activa.

Se trató con 1 g de metilprednisolona cada 24 horas durante tres días y 0.4 g/kg/día de inmunoglobulina intravenosa durante 5 días con mejoría en cuanto a la fuerza en las extremidades superiores e inferiores y alivio del dolor de tipo neuropático, sin recuperar la dorsiflexión del pie derecho. Se administró 1 g de ciclofosfamida intravenoso y fue egresado con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

DISCUSIÓN

La vasculitis reumatoidea la describió Bannatyne en 1898 como un infiltrado inflamatorio en la vasa nervorum de un paciente con neuritis.[1] En 1960 surgió como concepto en pacientes con artritis reumatoide que tenían vasculitis, con manifestaciones clínicas importantes, como dermatosis, úlceras, gangrena, neuropatía periférica e infartos viscerales.[2] En la actualidad no existe una definición universal, se reconoce como una enfermedad que se manifiesta de forma heterogénea en diferentes sistemas y afecta principalmente los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño.[3]

La vasculitis reumatoidea es la manifestación extraarticular más grave de la artritis reumatoide, con más de 40% de pacientes fallecidos a cinco años de su inicio.[1] Es una complicación poco común, afecta a 2-5% de los pacientes y es más frecuente en hombres, 2 a 4 veces más que en mujeres, en la mayoría de los casos afecta a pacientes con artritis reumatoide de larga evolución (al menos 10 años de duración).[4]

El curso de la enfermedad puede ser severo y se asocia con otras manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoideos, en más de 30% de los pacientes, y fibrosis pulmonar.[5] Existen características propias del paciente que aumentan el riesgo de vasculitis, como factor reumatoide y anticuerpos, sexo masculino, tabaco, nódulos reumatoideos y duración de la enfermedad.[6]

La prevalencia de vasculitis reumatoidea ha disminuido en las últimas décadas, se ha reportado entre 1 y 5%, mientras que en estudios de autopsia es de 15 a 31%.[7,8]

Causa y patogénesis

En un metanálisis realizado por la Universidad de California, en el que se incluyeron más de 1500 pacientes, se encontró la relación entre vasculitis en pacientes con artritis reumatoide y tres genotipos que contienen doble dosis de epítopos compartidos, específicamente HLA-DRB1*0401/*0401, *0401/*0404 y *0101/*0401.[9]

Al tener como base este hallazgo genético, se han buscado desencadenantes potenciales de vasculitis reumatoidea, el más investigado es el tabaquismo. Un estudio de la Clínica Mayo sugiere que el tabaquismo es un predictor independiente de vasculitis y otras manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide.[10]

La relación de vasculitis reumatoidea con el factor reumatoide, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y anticuerpos antinucleares sugiere una posible causa por inmunocomplejos. Sin embargo, no todos los pacientes con artritis reumatoide con inmunocomplejos circulantes o depositados en tejidos y altas concentraciones de anticuerpos padecen vasculitis.[11]

Manifestaciones clínicas

La vasculitis reumatoidea es una enfermedad heterogénea con una amplia gama de manifestaciones clínicas, que puede ser vista como el desenlace final del daño vascular de artritis reumatoide. Una proporción considerable de

pacientes con artritis reumatoide padecen vasculitis subclínica. Los vasos más comúnmente afectados son los de la piel (90%) y la vasa nervorum de los nervios periféricos (40%), con menos frecuencia afecta el sistema nervioso central, los ojos, el corazón, los pulmones, los riñones o el sistema gastrointestinal.[12]

Las manifestaciones dermatológicas pueden sobrevenir como púrpura, petequias, infartos en el lecho ungueal, isquemia digital, gangrena, úlceras y vesículas principalmente en las extremidades inferiores y de forma bilateral.[13]

La afección en nervios periféricos se manifiesta principalmente como mononeuritis múltiple y neuropatía sensitiva o sensitivo-motora distal y simétrica. La primera es secundaria a la degeneración axonal que resulta de la vasculitis oclusiva o necrosante de la vasa nervorum. La manifestación clínica más común es la caída del pie o de la muñeca. Aunque la mononeuritis múltiple puede ocurrir en varias enfermedades, cuando se detecta en pacientes con artritis reumatoide de larga duración se considera diagnóstico de vasculitis reumatoidea.[14]

En el Hospital Cochin en París, Francia, se realizó un estudio de 35 pacientes con vasculitis reumatoidea y neuropatía, en el que se encontró mononeuritis múltiple en 51%, neuropatía distal simétrica sensitiva y sensitivo-motora en 34% y mononeuritis en 14%. El nervio que con mayor frecuencia se encontró afectado fue el peroneo (91%), seguido por el poplíteo (52%), ulnar (35%), mediano (13%) y radial (4%).[15]

Diagnóstico

El diagnóstco de vasculitis reumatoidea se vincula con mortalidad considerable, por lo que se recomienda el examen histológico de una biopsia de tejido afectado. Se han sugerido varios marcadores serológicos para el diagnóstico y seguimiento, como inmunocomplejos, complemento, anticuerpos antiendoteliales, ANCA, moléculas de adhesión, fibronectina, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.[16]

En una cohorte de 81 pacientes con diagnóstico histológico de vasculitis reumatoidea, realizada en Amsterdam, se determinó el valor diagnóstico de las manifestaciones extraarticulares y marcadores serológicos de vasculitis reumatoidea. La existencia de neuropatía periférica o dermatosis (púrpura/petequias) aumenta la probabilidad de vasculitis reumatoidea histológica de 38 a 82%. De los marcadores serológicos, sólo la IgA, factor reumatoide y C3 contribuyeron a la probabilidad de vasculitis reumatoidea histológica.[17]

No existen criterios validados para el diagnóstico de la vasculitis reumatoidea, los últimos publicados son de 1984 por Scott y Bacon.[18] Debido a que otras enfermedades pueden manifestar signos y síntomas similares, como ateroesclerosis, insuficiencia venosa e infecciones, es necesario el estudio histológico del órgano afectado, aunque esto no siempre es posible. Por ello, la existencia de lesiones isquémicas o mononeuritis múltiple en un paciente con artritis reumatoide establecida sin otra explicación es suficiente para establecer el diagnóstico presuntivo.[2]

Tratamiento

La intensidad del tratamiento está determinada por el grado de daño sistémico y del órgano. La vasculitis reumatoidea leve, que sólo afecte la piel o los nervios periféricos puede ser tratada con prednisona y metotrexato o azatioprina. Para el tratamiento de una afección más grave se requieren dosis altas de esteroides y ciclofosfamida o biológicos.[18]

El Registro de Vasculitis de Norfolk reporta la administración de dosis altas de glucocorticoides

con ciclofosfamida intravenosa como tratamiento en 94% de los pacientes con vasculitis reumatoidea entre 2001 y 2010. Sin embargo, la mortalidad continuaba siendo alta, de 12% en el primer año y de 60% a cinco años, la infección y el daño orgánico secundario a vasculitis fueron las principales causas.[19]

En casos leves puede administrarse como primera línea de fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) metotrexato en combinación con prednisona. Se inicia a dosis de 10 mg a la semana y se titula hasta 20-25 mg basado en la eficacia y efectos adversos. Otra opción es la azatioprina a dosis de 50 a 150 mg al día.[20]

El papel de los biológicos no está bien establecido, pero en los últimos años ha sido mejor aceptado, existen reportes en casos resistentes, pero también como tratamiento inicial. La prevalencia de títulos altos de anticuerpos apoya la idea de tratamiento contra los linfocitos B.[21,22]

Del Registro Francés de Autoinmunidad y Rituximab se obtuvo información de 17 pacientes tratados con rituximab por vasculitis reumatoidea activa. Después de seis meses de tratamiento 71% logró la remisión completa, 24% respuesta parcial y 5% murió de vasculitis descontrolada. A los 12 meses 82% continuó en remisión completa; sin embargo, uno de cada tres pacientes tuvo recaída, restableciendo la remisión con la administración de rituximab. El rituximab representa una buena opción de tratamiento, pero se necesita dosis de mantenimiento.[23]

El papel de la terapia antifactor de necrosis tumoral (TNF) es incierto, aun cuando el TNF está implicado en la patogénesis de la artritis reumatoide, existen reportes de que su administración puede servir como desencadenante de vasculitis.[24]

REFERENCIAS

1. Bartels AJ. Rheumatoid vasculitis: Vanishing menace or target for new treatments? Curr Rheumatol Rep 2010;12(6):414-419.
2. Lanzillo BPN. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:1196-1202.
3. Turesson C. Association of HLA–C3 and Smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54(9):2776-2783.
4. Laskaria K. Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? Ann Rheum Dis 2010;69:469-471.
5. Voskuyl AE. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis 2003;62:407-413.
6. Makol A, Matteson EL, et al. Rheumatoid vasculitis: an update. Curr Opin Rheumatol 2015 Jan; 27(1):63-70.
7. Ntatsaki E. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. Rheumatology 2014;53:145-152.
8. Genta MS. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. Semin Arthr Rheum 2006;36:88-98.
9. Hellmann MJN. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008;47:929-930.
10. Gorman JD. Particular HLA–DRB1 Shared Epitope Genotypes Are Strongly Associated With Rheumatoid Vasculitis. Arthritis Rheum 2004;50 (11):3476-3484.
11. Kaye O. The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. J Rheumatol 1996;23:253-257.
12. Chen KR. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. Br J Dermatol 2002;147:905-913.
13. Cojocaru M. New insight into the rheumatoid vasculitis. Romanian J Inl Med 2015;53(2):128-132.
14. Maher LV. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1450-1451.
15. Genta M. Systemic rheumatoid vasculitis: A review. Semin Arthr Rheum 2006;36:88-98.
16. Chadha P. Burning vasculitis. Br Med J Case Reports 2016;1-4.
17. Puechal X. Antitumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:880-884.
18. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. Am J Med 1984;76(3):377-384.

19. Scott DG. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. Medicine (Baltimore) 1981;60:288-297.
20. Scott DGI. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis andvasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. J Clin Exp Immunol 1981;43:54-56.
21. Voskuyl AE. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. Ann Rheum Dis 1996;55:190-192.
22. Watts RA. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? Rheumatology 2004;43:920-923.
23. Puéchal X. Associated with rheumatoid arthritis: results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. Arthritis Care Res 2012;64(3):331-339.
24. Puéchal X. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38 (11):1618-1629.

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. 2018 mayo-junio;34(3):486-489.

Angina mesentérica en un paciente con linfoma de colon y adenocarcinoma prostático

Mesenteric angina in a patient with colonic lymphoma and prostatic adenocarcinoma.

Raúl Aguilera-Zárate,[1] Juan Miguel Guerrero-Hernández,[1,2] Dulce Reneé-Soto[1,2]

Resumen

La angina mesentérica es un síndrome causado por la inadecuada perfusión sanguínea por parte de los vasos mesentéricos, que resulta en isquemia y a la larga en gangrena de la pared intestinal. Aunque relativamente poco frecuente, es un padecimiento potencialmente mortal. Reportamos un caso de isquemia mesentérica que inició con plenitud, dolor posprandial temprano, distensión abdominal y pérdida de peso en un paciente previamente diagnosticado y tratado de linfoma de colon y adenocarcinoma prostático.

PALABRAS CLAVE: Isquemia mesentérica; isquemia; linfoma de colon; adenocarcinoma.

Abstract

Mesenteric angina is a syndrome caused by inadequate perfusion from the mesenteric vessels, resulting in ischemia and eventually gut necrosis. Although relatively rare, it is a potential deadly condition. We report a case of mesenteric ischemia which began with bloating, postprandial pain and weight loss on a patient previously diagnosed and treated from colonic lymphoma and prostatic adenocarcinoma.

KEYWORDS: Mesenteric angina; Ischemia; Colonic lymphoma; Adenocarcinoma.

[1] Cardiología, Medicina Interna. Hospital General de Mexicali, Mexicali, Baja California, México.
[2] Universidad Autónoma de Baja California, Baja California, México.

Recibido: diciembre 2017
Aceptado: febrero 2018

Correspondencia
Juan Miguel Guerrero Hernández
juan.guerrerohdz@outlook.com

Este artículo debe citarse como
Aguilera-Zárate R, Guerrero-Hernández JM, Reneé-Soto D. Angina mesentérica en un paciente con linfoma de colon y adenocarcinoma prostático. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):486-489.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1646

ANTECEDENTES

La angina mesentérica es un síndrome causado por la inadecuada perfusión sanguínea por parte de los vasos mesentéricos, que resulta en isquemia y a la larga en gangrena de la pared intestinal.[1] A pesar de los avances en las técnicas utilizadas para tratar los trastornos de la circulación mesentérica, los factores críticos más importantes que repercuten en el desenlace de los pacientes con esta enfermedad continúan siendo el diagnóstico y la intervención oportunos.[3] A pesar de que la isquemia mesentérica es causa infrecuente de dolor abdominal, un diagnóstico erróneo o retardado puede resultar en complicaciones catastróficas;[2] la mortalidad en los pacientes en quienes esta enfermedad sea aguda es de 60 a 80%.[3]

Es una enfermedad infrecuente que representa sólo 0.1% de todas las admisiones hospitalarias; se espera que esta cifra se incremente a medida que la población aumente su esperanza de vida porque por lo general se relaciona con edad avanzada y aterosclerosis. Se considera que la trombosis arterial mesentérica aguda representa 0.006% de las admisiones hospitalarias.[3] Los factores de riesgo incluyen ateroesclerosis, arritmias, hipovolemia, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio reciente, enfermedad valvular, edad avanzada, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidad intraabdominal.[1]

Prestar atención de manera temprana a la historia clínica y a las manifestaciones en el examen físico nos hace sospechar esta enfermedad, lo que es fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportunos. En contraste con otros trastornos vasculares, más de 70% de los casos ocurren en pacientes femeninos.[3]

El tratamiento de elección de la isquemia mesentérica aguda es el abordaje intervencionista y también muestra buenos resultados en el contexto crónico de la enfermedad.[6]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 65 años de edad, con antecedentes de estrés laboral y tabaquismo de 30 años de evolución, dos cajetillas diarias con índice tabáquico de 30 paquetes/año hasta 2009, fecha en que tuvo un cuadro de angina inestable y se realizó coronariografía que mostró aterosclerosis coronaria severa, el paciente fue sometido a cirugía de revascularización coronaria. Su evolución posterior fue satisfactoria sin angina ni insuficiencia cardiaca.

En febrero de 2014 inició con un cuadro de hematoquecia; la colonoscopia evidenció tumor de características malignas en el colon transverso, que se corroboró por tomografía computada abdomino-pélvica, sin evidenciar datos de daño a tejidos blandos aledaños. El paciente fue sometido a hemicolectomía derecha y anastomosis, con evolución satisfactoria. El estudio histopatologógico de la pieza quirúrgica reveló un linfoma de alto grado con bordes libres y ganglios negativos a metástasis. No se indicó tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

A los tres meses tuvo disminución del calibre del chorro de orina, nicturia y urgencia miccional, por lo que se realizó una prueba de antígeno prostático específico que se encontró muy elevado. Se realizó biopsia prostática que mostró adenocarcinoma de próstata. La tomografía computada abdomino-pélvica evidenció tumor prostático localizado, sin indicios de actividad tumoral colónica recidivante. Se practicó prostactectomía radical y el análisis histopatológico reportó adenocarcinoma prostático localizado, sin evidencia de daño extraprostático. El paciente fue egresado con evolución satisfactoria.

Permaneció asintomático hasta dos años después (febrero de 2017), fecha en que inició con ma-

lestar abdominal, plenitud y dolor posprandial temprano progresivo, que no respondió al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones y dietético estricto. Continuó con los mismos síntomas que aumentaron y dos meses después se realizó endoscopia del tubo digestivo alto y colonoscopia sin mostrar alteraciones ni recidiva tumoral. Los síntomas se acentuaron acompañándose de pérdida de peso de 5 kg en dos meses, no hubo hallazgos anormales al examen físico abdominal; sin embargo, en un episodio de dolor se observó distensión y dolor severo a la palpación en todo el abdomen, sin evidenciar datos de irritación peritoneal. Posterior a esto se realizó angiotomografía abdominal que reveló estenosis crítica en el origen de la arteria mesentérica superior, así como calcificaciones sin estenosis significativa en la aorta abdominal (**Figura 1**).

Se estableció el diagnóstico de enfermedad aterosclerosa significativa de la arteria mesentérica superior. En mayo de 2017 se realizó angiografía abdominal que mostró estenosis crítica en el origen de la arteria mesentérica superior, se

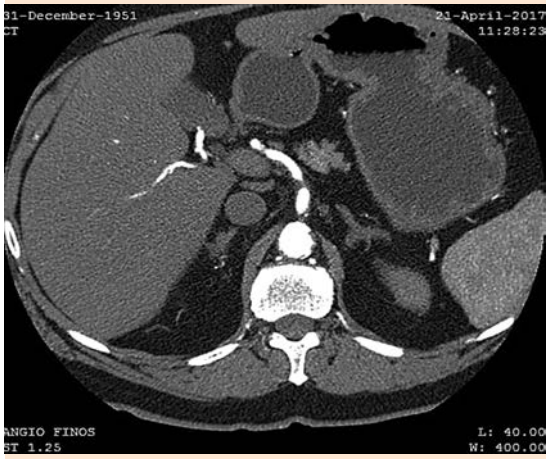


Figura 1. Hipodensidad que abarca 90% de la luz de la arteria mesentérica superior a nivel de su origen.

practicó angioplastia arterial con colocación de *stent* de 6.0 x 15 mm, con excelente resultado angiográfico sin lesión residual; el resto de las arterias abdominales, tanto mesentérica inferior como tronco celiaco, sin evidencia de lesiones obstructivas (**Figura 2**). La evolución clínica fue satisfactoria de manera inmediata, desapareció el dolor abdominal y hubo aumento del peso ponderal.

En septiembre de 2017 el paciente se encontraba asintomático, sin evidencia de plenitud ni de dolor abdominal posprandial temprano, con recuperación de su peso ponderal en su totalidad.

DISCUSIÓN

La isquemia mesentérica es un diagnóstico infrecuente. Entre las causas destacan la aterosclerosis, misma que tuvo este paciente porque tenía enfermedad arterial aterosclerótica previamente establecida dado su antecedente de cardiopatía isquémica abordada con cirugía de revascularización coronaria.[1-3] En este caso, el antecedente de linfoma de colon y adenocarcinoma de próstata nos orientó a considerar causa de sus síntomas abdominales la recidiva tumoral o complicaciones posquirúrgicas, como bridas, que condicionaran oclusión intestinal y malestar general. Sin embargo, al no encontrar evidencia de las mismas, se buscó intencionadamente por medio endoscópico, se sospechó isquemia mesentérica, que fue observada en la angiotomografía abdominal,[4] corroborada y tratada con la intervención percutánea, que en la actualidad permanece como el método ideal para el tratamiento de la isquemia mesentérica aguda y crónica.[5-7] Es importante insistir en la elaboración de un impecable historial clínico en esta enfermedad porque es fundamental para su sospecha y abordaje terapéutico oportuno.

Figura 2. Angiografía de la arteria mesentérica superior. **A.** Estenosis crítica en el origen de la arteria mesentérica superior. **B.** Angioplastia con colocación de *stent*. **C.** Se corrobora adecuado paso del material de contraste sin lesión residual posangioplastia.

REFERENCIAS

1. Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, et al. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. World J Gastrointest Pathophysiol 2016;7(1):125-130.
2. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J of Emerg Surg 2017;12:38.
3. Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. N Engl J Med 2016;374:959-68.
4. Hagspiel KD. et al. Computed tomography angiography and magnetic resonance angiography imaging of the mesenteric vasculature. Hagspiel KD, et al. Tech Vasc Interv Radiol 2015;18(1):2-13.
5. Stone JR, et al. Acute mesenteric ischemia. Tech Vasc Interv Radiol 2015;18(1):24-30.
6. Verma H, Oderich GS, Tripathi RK. Surgical and endovascular interventions for chronic mesenteric ischemia. J Cardiovasc Surg 2015 April;56(2):299-307.
7. Ierardi AM, Tsetis D, Sbaraini S, et al. The role of endovascular therapy in acute mesenteric ischemia. Ann Gastroenterol 2017;30(5):526-533.

Caso clínico
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):490-496.

Tuberculosis peritoneal

Peritoneal tuberculosis.

Juan José Gómez-Piña[1]

Resumen

Hoy día la tuberculosis peritoneal es una enfermedad sobrediagnosticada en muchas instancias de salud, no sólo nacionales, basta con observar en la bibliografía que esta situación sigue manifestándose. Además, esta enfermedad resulta ser de difícil diagnóstico cuando no se cuenta con el adecuado interrogatorio, así como con las adecuadas herramientas diagnósticas de gabinete y laboratorio, por lo que surge la necesidad de realizar el interrogatorio correcto ante cuadros no tan claros de la enfermedad que se esté tratando. No obstante, cabe resaltar que México es un país en el que aún siguen ocurriendo abundantes casos de tuberculosis, por lo que el diagnóstico oportuno mejora no sólo la supervivencia, sino la calidad de vida que estos pacientes llegan a tener posterior a su enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis peritoneal; tuberculosis; calidad de vida.

Abstract

Nowadays, peritoneal tuberculosis is an entity that has been overdiagnosed in many instances of health, not only in Mexico, it is sufficient to note in the literature that this situation is still manifest. In addition, this entity proves to be difficult to diagnose without proper interrogation, as well as adequate cabinet and laboratory diagnostic tools. Therefore, the need arises to carry out an adequate interrogation when the symptoms are clear about the entity treated. However, it should be noted that Mexico is a country in which there are still abundant cases of tuberculosis, so timely diagnosis improves not only the survival, but also the quality of life these patients come to have after their illness.

KEYWORDS: Peritoneal tuberculosis; Tuberculosis; Quality of life.

[1] Médico pasante de Servicio Social, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2017

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia
Juan José Gómez Piña
pepillo004@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Gómez-Piña JJ. Tuberculosis peritoneal. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):490-496.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.2171

ANTECEDENTES

La peritonitis relacionada con infección por *Mycobacterium tuberculosis* es una infección que representa 11% de todas las formas de tuberculosis que afectan al ser humano, ésta es la más frecuente entre la cuarta y quinta décadas de la vida y, sobre todo, en el género femenino. La tuberculosis del sistema digestivo tiene una importante relación para su desarrollo con algunas condiciones, como el estado socioeconómico bajo, estado de inmunosupresión, así como infecciones por VIH, alcoholismo o drogadicción. Los síntomas que se manifiestan en esta enfermedad son inespecíficos, porque el cuadro clínico es similar al de otras enfermedades, por lo que el estudio histopatológico sigue siendo el patrón de referencia para su diagnóstico. En la bibliografía se han planteado diversos mecanismos por los que la tuberculosis se disemina a la cavidad abdominal, entre ellos está la vía hematógena, linfática o por ingestión de la micobacteria.[1] Se estima que cada año ocurren en el mundo entre 8 y 9 millones de casos nuevos de tuberculosis, hasta 95% de éstos ocurre en los países subdesarrollados, así como en áreas donde la higiene y alimentación son deficientes. Los grupos de edad más susceptibles abarcan desde 25 a 44 años.[2]

La Organización Mundial de la Salud recomienda la clasificación de la enfermedad extrapulmonar en las formas grave y no grave; en la clasificación grave se incluyen: tuberculosis meníngea y del sistema nervioso central, tuberculosis espinal, tuberculosis abdominal, derrame pleural bilateral, derrame pericárdico y tuberculosis osteoarticular, contra lo que recomienda el tratamiento con cuatro fármacos iniciales por dos meses seguido de cuatro meses de tratamiento con rifampicina e isoniazida. También se estima que aproximadamente 1722 millones de personas están infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*, esta infección se encuentra en la mayoría de individuos como infección inactiva.[3] La manifestación clínica más común es la enfermedad pulmonar incluso en 80% de los casos, las formas extrapulmonares de los pacientes no infectados con VIH representan 20%, aunque una vez que la infección por VIH se comprueba, las formas extrapulmonares se elevan hasta 50%; los grupos más frecuentemente afectados son mujeres y niños pequeños. Las formas extrapulmonares son de diagnóstico prolongado en comparación con la tuberculosis pulmonar.[4] La tuberculosis extrapulmonar, por lo general, afecta los ganglios linfáticos mesentéricos, posteriormente el sistema genitourinario, aunque también puede manifestarse de manera osteoarticular, miliar, meníngea y abdominal; en la forma abdominal se afecta el peritoneo, el intestino y los ganglios mesentéricos.[5,6] Por lo general, es secundaria a diseminación por contigüidad de lesiones tuberculosas en el intestino. La mayoría de los casos sobrevienen en adultos jóvenes y en el género femenino con relación de 2:1.[7] La tuberculosis peritoneal es una condición que afecta principalmente a personas de 20 a 40 años de edad, mientras que el cáncer de ovario afecta a personas mayores de 40 años.[8]

Fisiopatología

Los mecanismos por los que se origina la tuberculosis intestinal son a través de la diseminación de un foco de primoinfección, que puede diseminarse por vía hematógena de un foco pulmonar activo, deglución de esputo infectado de pacientes con tuberculosis pulmonar activa, ingestión de leche o comida contaminada, contaminación en órganos adyacentes. Posteriormente el bacilo penetra al aparato digestivo llegando a la submucosa a través de la mucosa, en donde provoca cambios inflamatorios con edema de la serosa y submucosa, así como infiltración celular e hiperplasia linfática. Se agrega a esto linfangitis, endarteritis y fibrosis, lo que produce ulceración en la mucosa, con posterior necrosis caseosa y disminución de

la luz intestinal. En la tuberculosis intestinal se producen estenosis, que pueden encontrarse en múltiples sitios anatómicos del tubo digestivo, y que comúnmente se asocian con tubérculos peritoneales y ascitis. Además, puede haber ulceraciones segmentarias acompañadas de colitis y, en menor frecuencia, con disminución del lumen intestinal por inflamación y lesiones hipertróficas que pueden dar la apariencia de pólipos o masas, que en conjunto con adenitis tuberculosa puede causar divertículos colónicos por tracción. A esto se agrega incremento de la grasa mesentérica, adenopatías con material caseoso semejante a la enfermedad de Crohn.[9]

La tuberculosis intestinal es una de las manifestaciones regionales de la tuberculosis que, por lo general, se trasmite por vía linfática a través de infección pulmonar, con nódulos linfáticos mesentéricos en el epiplón y peripancreáticos.[10] La tuberculosis peritoneal abarca sólo 1 a 2% de todos los casos de peritonitis,[11] afecta al sistema digestivo en sitios como el peritoneo, el esófago, el estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleon, el apéndice cecal, el ano rectal y los nódulos linfáticos mesentéricos, principalmente.[12,13]

Manifestaciones clínicas

La tuberculosis peritoneal es una presentación poco frecuente de tuberculosis con manifestaciones clínicas no específicas, motivo por el que se llega a retrasar el diagnóstico.[13] La tuberculosis aparece a cualquier edad, pero la mayoría de los casos ocurre en mujeres en edad reproductiva, la manifestación clínica suele ser inespecífica, lo que hace al diagnóstico difícil y prolongado, suelen pasar semanas e incluso meses antes de establecer el diagnóstico preciso. En 70% de los pacientes hay fiebre, en 60% pérdida de peso y dolor abdominal con distensión abdominal y en 15% diarrea, aunque el hallazgo más relevante es la ascitis.[14] En términos clínicos, la evolución de la enfermedad va de semanas a meses, con expresividad clínica inespecífica o puede ocurrir con pocos síntomas constitucionales, a pesar de la afectación extensa del peritoneo.[15] Se han descrito numerosos factores de riesgo para su aparición, como infección por VIH, cirrosis hepática, diálisis peritoneal, alcoholismo, diabetes, administración de corticoesteroides sistémicos y desnutrición, o cualquier agente inmunosupresor.[16]

Métodos diagnósticos

Los pacientes con tuberculosis intestinal tienen gran variedad de síntomas inespecíficos clínicos y radiológicos, aunque se demostró que la tomografía computada enteral de cortes múltiples es de gran utilidad para el diagnóstico y para el reconocimiento de los cambios y las manifestaciones que ocurren en el intestino.[17] El antígeno CA 125, por lo general, está elevado en el cáncer de ovario; sin embargo, se ha encontrado aumento en los casos de tuberculosis peritoneal; a pesar de que se desconoce el mecanismo que provoca la elevación, se considera un marcador de gran utilidad de la respuesta terapéutica.[18] La paracentesis es un método diagnóstico que se realiza en pacientes con ascitis, lo que permite la identificación de bacilos tuberculosos bajo observación con microscopia óptica en menos de 3% de los casos. Indirectamente, la determinación de la actividad de adenosina desaminasa en líquido peritoneal puede inducir la sospecha diagnóstica como resultado de la estimulación de linfocitos T en respuesta de las células inmunes a los antígenos de las micobacterias. Con una cifra > 33 U/L la sensibilidad y especificidad es de 100 y 95%, respectivamente, por lo que se considera una excelente opción, sobre todo en países donde no se dispone de otros procedimientos o en donde hay abundante población con VIH.[19]

La laparoscopia es un método directo con pocas complicaciones y mayor seguridad que

otros procedimientos invasivos, que permite la exploración visual de los órganos intraabdominales, aspiración de ascitis cualquiera que sea su cantidad, lavado peritoneal, biopsias dirigidas de peritoneo y de órganos abdominales. El hallazgo en muchas de las ocasiones es la existencia de nódulos blanquecinos que semejan "granos de mijo", que son menores de 5 mm, esparcidos sobre el peritoneo y las vísceras. Dentro de estos nódulos los hallazgos histopatológicos más concluyentes son la existencia de células gigantes multinucleadas tipo Langerhans y granulomas caseosos; no obstante, las tinciones especiales como Ziehl-Neelsen son de gran utilidad, porque permiten la visualización del bacilo tuberculoso, aunque este hallazgo es poco común.[20]

En pacientes con manifestación clínica de abdomen agudo o ascitis, la laparoscopia con toma de biopsia es un procedimiento sumamente útil, incluso se considera la prueba más útil en el diagnóstico de tuberculosis peritoneal. Aun en pacientes inmunodeprimidos, la laparoscopia es sumamente efectiva y segura, y ha desplazado a la minilaparotomía dirigida. Sin embargo, la laparotomía exploradora se reserva sólo a complicaciones que requieren manejo quirúrgico, como perforación, estenosis y obstrucción intestinal, fístulas internas, hemorragia, o cuando el abordaje quirúrgico se hace por sospecha de otra enfermedad, como el cáncer de ovario.

El diagnóstico concluyente de infección fímica sólo se establece tras la demostración microbiológica de la micobacteria. Los datos histológicos son sumamente específicos, como también el aspecto y distribución de los "granos miliares" en la superficie peritoneal. La actividad de la enzima adenosina desaminasa tiene sensibilidad y especificidad altas y puede ser de utilidad ante un cultivo negativo y evidencia histológica no concluyente.[21,22]

En un estudio realizado en la India con 26 pacientes intervenidas vía laparoscópica debido a la sospecha de cáncer de ovario, se diagnosticaron con tuberculosis peritoneal. En este grupo las pacientes manifestaban disfunción menstrual, distensión abdominal, dolor abdominal, tumoración abdominal y elevación del marcador tumoral CA 125, por lo que debe tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial ante una clínica e interrogatorio no concluyentes, además de la poca disponibilidad de recursos para establecer el diagnóstico oportunamente.[23,24]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 22 años de edad, originaria de Hidalgo y residente del Estado de México, soltera, estudiante de odontología, con hábitos higiénicos y dietéticos adecuados. Tenía antecedente de haber padecido varicela en la infancia, alérgica al naproxeno, sin transfusiones ni cirugías previas. Antecedentes ginecobstétricos: menarquia a los 14 años, con ciclos menstruales regulares, eumenorreica, con vida sexual activa con una pareja, tenía una lesión quística en el anexo derecho desde hacía un año en tratamiento con hormonales orales. Inició con padecimiento de 10 días de evolución caracterizado por fiebre intermitente de hasta 39°C de predominio vespertino, acompañada de malestar general y distensión abdominal con dolor leve en el hipogastrio opresivo sin irradiaciones. A la exploración física tenía signos vitales estables, sin taquicardia con fiebre de 39°C, buen estado general, hidratada, sin palidez de tegumentos, campos pulmonares y ruidos cardiacos sin alteraciones. Abdomen distendido a expensas de líquido de ascitis, blando, doloroso a la palpación profunda en mesogastrio e hipogastrio sin irritación peritoneal. Los estudios de laboratorio arrojaron: glucosa de 101 mg/dL, creatinina 0.6 mg/dl, Hb 12.3, Hto 30%, leucocitos 5.26 mil/mm^3, plaquetas 350 mil/mm^3. Se realizó ultrasonido abdominal con hallazgos de distensión y dilatación de asas de intestino, abundante líquido en la cavidad abdomino-

pélvica de aproximadamente 363 cc. Ante la sospecha de tumor de ovario por antecedente de lesión en el anexo derecho se solicitaron marcadores tumorales con reporte de CA 125 de 345 u/mL, CA 19-9 de 8.34 u/mL (**Figura 1**). La tomografía de abdomen reveló derrame pleural izquierdo, abundante líquido libre en todos los recesos peritoneales, supra e inframesocólico y hueco pélvico, datos de íleo, útero y ovario sin alteraciones (**Figura 2**).

La paciente persistió con fiebre y se intensificó el dolor abdominal, por lo que se decidió realizar laparoscopia diagnóstica que se efectuó sin complicaciones con los hallazgos de infiltración miliar peritoneal difusa con implantes granulomatosos en hígado, asas de intestino, ligamento falciforme, peritoneo parietal y visceral, se drenaron aproximadamente 1500 cc de líquido turbio no purulento en la cavidad, se tomaron biopsias representativas.

El reporte histopatológico fue de inflamación crónica granulomatosa, con células gigantes tipo Langerhans, sin observarse tejido neoplásico (**Figura 3**).

Se reinterrogó a la paciente en búsqueda de factores de riesgo de tuberculosis y refirió contacto mediante práctica odontológica con paciente con tuberculosis pulmonar en tratamiento utilizando guantes, cubreboca y gafas para nadar como medida de protección. La paciente fue valorada por el servicio de Infectología e inició tratamiento contra tuberculosis con notable mejoría clínica; seis meses después fue controlada

Fecha de toma de laboratorio	11/05/2016	12/05/2016	16/05/2016	15/06/2016	08/09/2016	Normal
CA 125	345	NE	NE	215		35
AFP	2.56	NE	NE	NE		8
ACE	0.43	NE	NE	NE		2.5
CA 19-9	8.24	NE	NE	NE	14.54	33
CA 15-3	NE	23.6	NE	NE		31
PCR	NE	NE	35.7	NE		3
Procalcitonina	NE	NE	0.1	NE		0.5

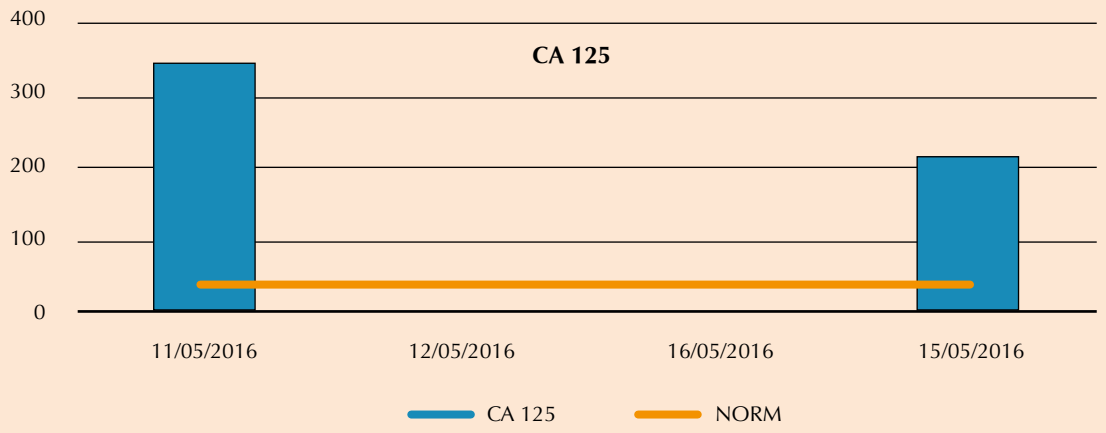


Figura 1. Historial de marcadores séricos de la paciente desde su internamiento hasta su egreso que muestra descenso de CA 125 posterior a la cirugía e inicio del tratamiento.

Figura 2. Tomografía axial computada en fase simple en la que se señalan tumores, probablemente correspondientes a tuberculomas.

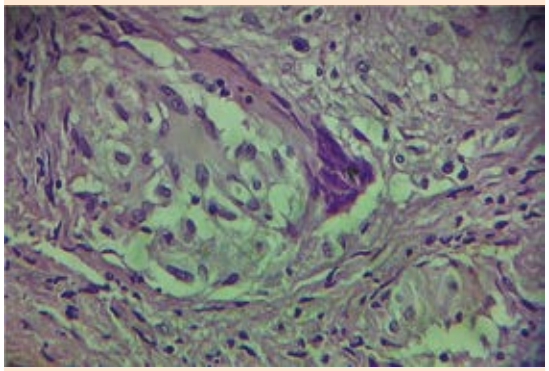


Figura 3. Muestra de peritoneo con tinción de hematoxilina-eosina, vista al microscopio a 100x, en la que se muestran las células gigantes multinucleadas tipo Langerhans. Este hallazgo es típico de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

con cuantificación de CA 125 que se encontró dentro de parámetros normales y con tomografía abdominal sin alteraciones.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas en pacientes con tuberculosis peritoneal suelen semejar en gran medida a las de cáncer de ovario, no sólo clínicamente, sino también en términos de estudios de laboratorio, por lo que se recomienda la adecuada exploración física, pero aún más importante es la historia clínica completa y detallada, en la que se busquen intencionadamente datos que sugieran un COMBE positivo, viajes, ocupaciones, uso de protección ante contacto con personas infectadas, porque la historia clínica es un herramienta diagnóstica sumamente importante y los datos obtenidos, así como su utilidad, dependerán de quien la realice, por lo que se sugiere que ante casos que causen incertidumbre se reinterrogue siendo cada vez más minucioso en todos los aspectos; de esta forma su utilidad será mayor que los estudios de imagen o de laboratorio de rutina.

REFERENCIAS

1. Cruz Brenes, Zúñiga T. Tuberculosis peritoneal. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXX 2013(605):81-85.
2. Raviglione MC, Snider Dee Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995;273:220-6.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. (WHO/CDS/ TB/2003.13). Geneve: WHO; 2003.
4. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. Clin Infect Dis 1996;22:683-704.
5. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. Am J Gastroenterol 1993;88:989-99.
6. Acharya SK, Tandon BN. Abdominal tuberculosis. In: Watters KAK, Kiire CF, editors. Gastroenterology in the Tropics and Subtropics. London: Macmillan; 1995;85-102.
7. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: Experience from 11 cases and review of the literature. World J Gastroenterol 2004;10:3647-9.
8. Xi X, Shuang L, Dan W, et al. Diagnostic dilemma of abdominopelvic tuberculosis: a series of 20 cases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:1839-44.
9. Farías Llamas OA y col. Tuberculosis peritoneal e intestinal: una enfermedad ancestral que impone nuevos retos en la era tecnológica. Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex 2005;70(2).
10. Harisinghani MG, Mc Loud TC, Shepard JA, et al. Tuberculosis from head to toe. Radiographics 2000;20:449-470.

11. Hopewell PC. Overview of clinical tuberculosis. In: Bloom BR, editors. Tuberculosis, pathogenesis, protection and control. 1st ed. Washington (DC): American Society for Microbiology 1994;25-46.
12. Sheerman S, Rohwedder JJ, Ravikrishnan KP, et al. Tuberculous enteritis and peritonitis: report of 36 general hospital cases. Arch Intern Med 1980;140:506-8.
13. Klimach OE, Ormerod LP. Gastrointestinal tuberculosis: A retrospective review of 109 cases in a district general hospital. Q J Med 1985;56:569-78.
14. Koc S, Beydilli G, Tulunay G, et al. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer: a retrospective review of 22 cases. Gynecol Oncol 2006;103:565-9.
15. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, et al. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. Gut 1990;31:1130-2.
16. Khan R, Abid S, Jafri W, et al. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: An ongoing challenge for physicians. World J Gastroenterol 2006;12:6371-5.
17. Martín-Fortea MP, Aibar MA, de Escalante B, et al. Peritoneal tuberculosis: A 16-year review in a general hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:162-8.
18. Jing Zhao, et al. Evaluation of intestinal tuberculosis by multi-slice computed tomography enterography. BMC Infectious Diseases 2015;15:577.
19. Groutz A, Carmon E, Gat A. Peritoneal tuberculosis versus advanced ovarian cancer: a diagnostic dilemma. Obstet Gynecol 1998;91:868.
20. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, et al. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. Am J Gastroenterol 1990;85:13-5.
21. Theegarten D, Tötsch M, Worm K, Darwiche K, Anhenn O, Wohlschläger J. [Diagnosis of pulmonary tuberculosis using Ziehl-Neelsen stain and polymerase chain reaction]. Pathologe 2013 Jul;34(4):305-9.
22. Safarpor F, Aghajanzade M, Kohsari MR, Hoda S, et al. Role of laparoscopy in the diagnosis of abdominal tuberculosis. Saudi J Gastroenterol 2007 Jul-Sep;13(3):133-5.
23. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, et al. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. Gut 1990;31:1130-2.
24. Sharma JB, Jain SK, Pushparag M, et al. Abdomino–peritoneal tuberculosis masquerading as ovarian cancer: a retrospective study of 26 cases. Arch Gynecol Obstet 2010;282:643-8.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Caso clínico
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):497-505.

Enfermedad de chikunguña

Chikungunya disease.

Víctor Huggo Córdova-Pluma,[1] César Augusto Vega-López,[2] Alejandra Alarcón-Sotelo,[3] Erika Salinas-Lezama [3]

Resumen

Chikunguña es una enfermedad infecciosa ocasionada por un alfavirus trasmitido al ser humano por un mosquito del género *Aedes* especie *aegypti* y *albopictus*. El nombre tiene su origen en Tanzania y su significado es "hombre encorvado o retorcido". En México, el primer caso de chikunguña fue el de una mujer de 39 años de edad quien viajó al Caribe y posteriormente, durante 2015, se confirmaron 11,577 casos. Su mortalidad se calcula en 0.4%; sin embargo, ésta aumenta en personas mayores con enfermedades concomitantes; la recuperación de la enfermedad varía según la edad y el diagnóstico se establece mediante la detección en la sangre de los anticuerpos producidos. No existe tratamiento ni vacuna preventiva y se recomienda descanso, ingesta de líquidos y de acetaminofén exclusivamente. Se comunica el caso de una paciente de 65 años de edad, originaria y residente en la ciudad de Tapachula, Chiapas. Acudió a consulta por padecer un cuadro clínico de cinco días de evolución, caracterizado por mialgias, artralgias, fiebre de 38°C, exantema, cefalea holocraneana, edema de miembros pélvicos y linfadenopatía en la región del cuello. Posterior a la realización de diversos estudios se documentó infección por virus de chikunguña como la causa del cuadro mencionado. La chikunguña es una enfermedad que está generando un problema muy grave en nuestro país, no sólo por la repercusión en la salud, sino por la gran pérdida económica que ésta conlleva.

PALABRAS CLAVE: Chikunguña; *Aedes*; ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; acetaminofén.

Abstract

Chikungunya is an infectious disease caused by an alphavirus and transmitted to humans by a mosquito of the genus *Aedes* species *aegypti* and *albopictus*. The name is originated in Tanzania and means "hunched or twisted man"; in Mexico the first case of chikungunya appeared in a woman of 39 years of age who traveled to the Caribbean. During the year 2015 there were confirmed 11,577 cases. A mortality of 0.4% is calculated; however, it increases in elderly people with concomitant diseases; the recovery of the disease varies according to the age and the diagnosis is established by the detection in the blood of the antibodies produced. There is no treatment or preventive vaccine. Rest, fluid intake and acetaminophen are recommended. We present the case of a 65 year-old female patient, native to and resident in the city of Tapachula, Chiapas. She presented with a clinical picture of five days of evolution characterized by myalgias, arthralgia, fever of 38ºC, skin rash, holocraneal headache, edema of pelvic limbs and lymphadenopathy in the neck region. Chikungunya virus infection was documented after the work up of several studies as the cause of the mentioned symptoms. Chikungunya is a disease that is generating a very serious problem in our country, not only because of its impact on health, but also because of the great economic loss it entails.

KEYWORDS: Chikungunya; *Aedes;* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; Acetaminophen.

[1] Secretario General del Consejo Mexicano de Medicina Interna l.
[2] Internista.
[3] Residente de la especialidad en Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2017

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia
Víctor Huggo Córdova Pluma
huggoc@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Alarcón-Sotelo A, Salinas-Lezama E. Enfermedad de chikunguña. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):497-505. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.2173

ANTECEDENTES

La chikunguña es una enfermedad infecciosa febril, ocasionada por un virus tipo ARN perteneciente al género de los alfavirus familia togaviridae, que es trasmitido al ser humano por un mosquito del género *Aedes* especie *aegypti* y *albopictus*.

El nombre tiene su origen en Tanzania y su significado es "hombre encorvado o retorcido", haciendo alusión al dolor articular tan fuerte que ocasiona una postura antiálgica. El virus inicialmente fue identificado en Tanzania por Robinson en la excolonia británica de Tanganika (actualmente Tanzania) en 1953 y fue documentado por Robinson Marion en 1955, en regiones como África. El virus es endémico y a lo largo de la historia ha provocado brotes esporádicos en humanos, con referencia desde el siglo XVIII en países como Sri Lanka.

En 2004 ocurrió la primera gran epidemia en Kenia y un año más tarde ocurrieron 250,000 casos en la isla de La Reunión (océano Índico), a un ritmo de hasta 40,000 nuevos casos semanales. En 2006 países como la India tuvieron entre 6000 y 10000 de casos documentados; el 6 de septiembre de 2007 el Ministerio de Salud Italiano confirmó un brote del virus y en 2010 se detectaron dos casos en Francia, así como en España. Estos brotes en países europeos demostraron el efecto potencial del virus a desplazarse de su nicho natural original a países europeos, Australia y el hemisferio occidental. En 2013 la Agencia de Salud Pública del Caribe confirmó 10 casos de personas infectadas por el virus chikunguña en la isla de San Martín sin viajes a zonas endémicas, como se habían registrado en países como Estados Unidos, Canadá, Guayana Francesa, Martinica, Guadalupe y Brasil.

En México el primer caso de chikunguña fue el de una mujer de 39 años de edad quien viajó al Caribe el 21 de mayo de 2014, visitó las islas Santo Tomás, San Martín, San Cristóbal, Antigua y Barbuda. El 28 de mayo por la noche, en su arribo a la Ciudad de México, inició con fiebre no cuantificada, escalofríos, mialgias, artralgias y cefalea. Se corroboró el diagnóstico el 7 de junio de 2014 y hasta la fecha continúa en vigilancia.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 65 años de edad, originaria y residente en la ciudad de Tapachula, Chiapas, con antecedentes de colecistectomía, resección de glomus carotídeo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable, en tratamiento con pantoprazol, pancreatina con dimeticona, trimebutina, cinitaprida y lactulosa. Acudió por padecer un cuadro clínico de cinco días de evolución caracterizado por mialgias, artralgias, fiebre de 38ºC, exantema cutáneo, cefalea holocraneana, edema de miembros pélvicos y linfadenopatía en la región del cuello. Se realizaron exámenes de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química sanguínea de 24 elementos, examen general de orina y perfil TORCH IgM e IgG, que mostraron leucocitosis y leucocituria con hemoglobinuria. Se inició tratamiento con analgésico, antiinflamatorio y levofloxacina en tabletas de 750 mg durante siete días con respuesta parcial del cuadro clínico porque persistía el edema de miembros pélvicos, así como las mialgias y linfadenopatías en la región del cuello. Debido al antecedente epidemiológico, al cuadro clínico sugerente y por exclusión, se solicitó serología para chikunguña IgM e IgG, que fue positiva para el virus en IgM e IgG. Se inició tratamiento con paracetamol exclusivamente durante una semana, más tarde se inició tratamiento con *Glycine max* y *Persea gratissima* a dosis de una tableta diaria con muy buena respuesta con reducción de las artralgias. Hasta el día de hoy la paciente se ha mantenido con recurrencias del cuadro; sin embargo, cada vez el dolor ha disminuido más con los análogos

de cartílago y no ha tenido complicaciones en órganos blanco.

DISCUSIÓN

Epidemiología

El virus de chikunguña tiene comportamiento epidémico y endémico: cuando comienza a circular en una población sin exposición de inmunidad, su alta tasa de ataque permite la aparición de grandes epidemias, puede afectar hasta 40% de la población sensible. Pero a medida que crece el número de personas con inmunidad específica, la enfermedad se torna endémica, limitándose a originar casos esporádicos entre las personas que aún carecen de inmunidad.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, y los datos reportados en su sitio en línea, en febrero de 2005 inició un brote en las islas del Océano Índico, con el que se relacionaron numerosos casos importados en Europa, sobre todo en 2006 cuando la epidemia estaba en su apogeo en el Océano Índico. En 2006 y 2007 hubo un brote en la India, por el que también se vieron afectados otros países de Asia sudoriental. Desde 2005, la India, Indonesia, las Maldivas Myanmar (Birmania) y Tailandia han notificado más de 1.9 millones de casos. En 2007 se notificó por vez primera la trasmisión de la enfermedad en Europa, en un brote localizado en el nordeste de Italia en el que se registraron 197 casos, lo que confirmó que los brotes trasmitidos por *Ae. albopictus* son posibles en Europa.

En diciembre de 2013, Francia notificó dos casos autóctonos confirmados mediante pruebas de laboratorio en la parte francesa de la isla caribeña de San Martín. Éste fue el primer brote documentado de fiebre chikunguña con trasmisión autóctona en América. Desde entonces se ha confirmado la trasmisión local en más de 43 países y territorios de la región de América. Hasta abril de 2015 se habían registrado 1,379,788 casos sospechosos de chikunguña en las islas del Caribe, los países de América Latina y Estados Unidos; en el mismo periodo se atribuyeron 191 muertes a esta enfermedad.

El 21 de octubre de 2014, Francia confirmó 4 casos adquiridos localmente en Montpellier. A finales de 2014 se notificaron brotes en las islas del Pacífico. En la actualidad hay un brote en las Islas Cook y las Islas Marshall; el número de casos ha disminuido en la Polinesia francesa, Kiribati y Samoa. La OMS respondió a pequeños brotes registrados a finales de 2015 en la ciudad de Dakar (Senegal) y en el estado de Punjab (India).

El riesgo de epidemias y endemicidad en América es elevado debido a la existencia de una población sensible a la enfermedad, la ubicuidad de los mosquitos vectores y la introducción cada vez más frecuente de casos importados.

En América, en 2015, se notificaron a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) 693,489 casos sospechosos y 37,480 confirmados. La mayoría correspondió a Colombia, con 356,079 casos sospechosos. La cifra es inferior a la de 2014, cuando en la región se notificaron más de un millón de casos sospechosos.

Hasta marzo de 2016 se habían notificado a la OPS 31,000 casos, es decir, que a pesar de disminuir de manera discreta, la fiebre chikunguña sigue constituyendo una amenaza para la región y Argentina notificó recientemente su primer brote de la enfermedad.

En México desde finales de 2014 y hasta marzo de 2015, de acuerdo con datos emitidos por la Secretaría de Salud, hasta la fecha se habían confirmado 458 casos autóctonos en los estados de Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Sinaloa y Sonora. El estado de Chiapas había reportado el

mayor número de casos confirmados con 135 en 2014 y 51 en 2015, para un total de 186 casos, aunque estas cifras probablemente estaban muy por debajo de los casos reales porque muchos de ellos no se reportaban por diversos motivos.

En Canadá, México y Estados Unidos también se han registrado casos importados.

Durante 2015 se confirmaron 11,577 casos de infección por virus de chikunguña, de los que hubo cuatro defunciones en los estados de Michoacán, Oaxaca, Sonora y Veracruz. Los estados que registraron el mayor número de eventos son Veracruz, Michoacán, Guerrero y Yucatán, aunque en estados como Chiapas parece que el número se ha subestimado debido a que es probable que continúen sin reportarse todos los casos.

Modo de trasmisión y microbiología

La enfermedad se trasmite a través de la picadura de mosquitos, éstos se alimentan del virus cuando ingieren la sangre de un humano infectado. El ciclo es de mosquito a humano y de vuelta al mosquito. Se desconoce si es inmediatamente contagioso o si existe una fase evolutiva en su cuerpo, es decir, para trasmitir el agente infeccioso del tubo digestivo del insecto a sus glándulas salivales. Las especies de mosquitos implicados son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.

Chikunguña es un alfavirus perteneciente a la familia *Togaviridae*. El genus alfavirus consta de 29 especies distintas, 6 de las cuales afectan a seres humanos y causan enfermedades con afectación articular.

El virus chikungunya se trasmite a los humanos mediante la picadura de mosquitos hembra infectados. Tras ingerir sangre de una persona virémica, el virus debe replicarse en el mosquito durante al menos 48 horas antes de que éste pueda trasmitir la enfermedad al picar nuevamente. Al igual que sucede en el dengue, los humanos infectados se mantienen virémicos varios días, aproximadamente el mismo tiempo que dura la fiebre.

El periodo de incubación es de 2-12 días, generalmente entre 3 y 7 días, el periodo de trasmisión de la enfermedad va desde 12 días antes del inicio del cuadro clínico hasta 7 días después del comienzo del mismo.

Al compartir los mismos vectores, la epidemiología del dengue y la de la fiebre amarilla están estrechamente ligadas con el riesgo de introducción del virus chikunguña en América.

Cuadro clínico

Un alto porcentaje de pacientes infectados (72 a 97%) padecen síntomas tras un periodo de incubación de 3 a 7 días, mientras que el resto permanece completamente asintomático.

Los síntomas iniciales son similares a los del dengue, con cefalea intensa, escalofríos, fiebre de más de 39ºC, inyección conjuntival, dolor abdominal, mialgias, artralgias, náuseas y vómito.

La fiebre chikunguña imita al dengue en sus características clínicas por su comienzo súbito con fiebre, que llega a ser superior a 39ºC, acompañada de exantema y cefaleas; sin embargo, la existencia de artralgias intensas lo diferencia de esa enfermedad. La fiebre persiste 48 h y cede abruptamente, aunque en algunos casos dura hasta una semana. Agregado a esto se acompaña de síntomas inespecíficos, como cefalea, inyección conjuntival y fotofobia.

En los pacientes en los que sobreviene poliartritis, ésta se caracteriza por ser migratoria y afecta fundamentalmente articulaciones pequeñas (interfalángicas, muñecas e intercarpianas); cuando

afecta articulaciones mayores los dolores que produce a menudo son graves e incapacitantes, afectando las muñecas y los tobillos principalmente. Existe intenso dolor ocasionado por presión en la muñeca, que es un dato que orienta a pensar en la enfermedad. El daño articular múltiple afecta a 70-100% de los pacientes.

En 60-80% de los casos sobreviene exantema que puede ocurrir inicialmente en la cara y el tórax, seguido de lesiones maculares y en el caso de los niños puede haber hemorragias.

Desde el punto de vista clínico se describen tres variantes:

Aguda: inicio súbito de fiebre mayor a 39ºC, artralgias de grandes y pequeñas articulaciones, cefalea, mialgias, exantema y conjuntivitis. La duración de los síntomas varía entre 3 y 10 días.

Subaguda: en ella los pacientes mejoran a los 10 días de iniciado el cuadro; sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir recaídas con síntomas como poliartritis distal, fenómeno de Raynaud, fatiga y debilidad. Algunos pacientes sufren recidiva de los síntomas articulares dos o tres meses después de la recuperación inicial, con artralgias en las articulaciones y huesos previamente afectados, poliartritis distal y tenosinovitis hipertrófica subaguda en las muñecas y los tobillos. También pueden manifestar síndrome de Raynaud, depresión, astenia y debilidad. La infección subaguda por chikunguña no persiste más de tres meses y afecta a un porcentaje variable de los pacientes de 43 a 70% de los casos.

Crónica: los síntomas más frecuentes son artralgias que simulan un cuadro de artritis reumatoide con destrucción cartilaginosa. La duración puede ser de tres meses hasta dos años. El porcentaje de pacientes que padece manifestaciones crónicas es muy variable, de 12 a 57%.

Existen factores de riesgo relacionados con formas graves como: edad mayor a 45 años, preexistencia de enfermedades articulares, formas severas en la etapa aguda de la enfermedad.

En países como la India, la proporción de pacientes con duración de los síntomas de hasta 10 meses posterior al inicio del cuadro es de 49%; en Sudáfrica llega a ser de 12-18% y en la Isla Reunión el índice de casos crónicos se eleva a 93%.

Aunque los síntomas habitualmente suelen remitir entre 7 y 10 días, el dolor y la rigidez articular pueden persistir durante varios meses o incluso años después de que los otros síntomas desaparecen. La principal causa de muerte es la miocarditis.

En comparación con el dengue, esta enfermedad es capaz de ocasionar mayor dolor articular, la fiebre es más aguda, con duración más corta y es muy raro observar hemorragia grave. Estos puntos diferenciales son fundamentales debido a que en muchas zonas del planeta como México, ambas enfermedades coexisten.

La enfermedad tiene un comportamiento benigno debido a que en la mayoría de los casos es de alivio espontáneo. Su mortalidad se calcula en 0.4%; sin embargo, ésta aumenta en personas mayores con enfermedades concomitantes. Se piensa que proporciona inmunidad duradera.

Se han descrito manifestaciones atípicas de la enfermedad que pueden estar causadas por la acción del virus sobre los tejidos y los órganos afectados e incluso por la propia respuesta inmunológica del huésped o como consecuencia de los medicamentos (analgésicos y antiinflamatorios) ingeridos por los pacientes.

Las manifestaciones atípicas son:

Neurológicas: meningoencefalitis, encefalopatías, síndrome cerebeloso, parestesias, neuropatías y parálisis.

Oculares: neuritis óptica, iridociclitis, episcleritis, retinitis y uveítis.

Cardiovasculares: miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardiaca, arritmias e inestabilidad hemodinámica.

Dermatológicas: hiperpigmentación fotosensible, intertrigo y dermatosis vesicular.

Renales: nefritis e insuficiencia renal aguda.

Respiratorias: neumonías e insuficiencia respiratoria.

Otras manifestaciones: hepatitis, pancreatitis e hipoadrenalismo.

Diagnóstico diferencial

En las etapas iniciales de la enfermedad se caracteriza por ser un cuadro que simula dengue o influenza y en algunos casos enfermedades bacterianas, como leptospirosis, con las que comparte signos y síntomas como fiebre, eritema cutáneo, linfadenopatías, mialgias y sobre todo artralgias. El antecedente de la exposición al mosquito en zonas endémicas es importante para descartar dengue o chikunguña y, de acuerdo con la severidad del cuadro, se pensará en una u otra.

Durante los últimos meses de 2015 aparecieron en nuestro país casos de una enfermedad emergente denominada Zika, que genera síntomas similares al dengue y chikunguña; sin embargo, las recurrencias son menores que en chikunguña y la severidad de los dolores articulares es menor con Zika. Esta última ha cobrado notable importancia debido a que en países como Brasil se ha encontrado la relación entre microcefalia y el virus.

El dengue es la entidad más similar a la fiebre chikunguña y, por ende, es la que plantea el diagnóstico diferencial más importante debido a la superposición de vectores, espacio geográfico y cuadro clínico; es importante recordar la posibilidad de que ambas enfermedades afecten simultáneamente a un mismo paciente. En el único estudio comparativo realizado, chikunguña mostró un comienzo más abrupto; la fiebre fue de menor duración que en el dengue, y el exantema, la inyección conjuntival y las artralgias fueron más frecuentes que en el dengue.

En los hallazgos de laboratorio suele mostrar leucopenia a diferencia del dengue, la trombocitopenia suele estar ausente o ser sólo muy ligera (> 100,000 plaquetas/mm^3). A diferencia de otras virosis, los marcadores de inflamación, como la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva, suelen estar elevados. También aparece un ligero aumento de las transaminasas.

Diagnóstico

El diagnóstico puede establecerse por métodos directos o indirectos. Los métodos directos incluyen los procedimientos moleculares, como la retrotranscripción de la reacción en cadena de la polimerasa y el aislamiento del virus por cultivo; asimismo, los métodos indirectos se basan en la detección de anticuerpos específicos, IgM, o en el caso de las IgG, elevación de al menos tres veces los valores basales al cabo de dos o tres semanas.

Los anticuerpos de tipo IgM no alcanzan un título demostrable por enzimo-inmunoanálisis (ELISA) antes de transcurridas dos semanas desde la infección. Por este motivo no se recomienda realizar esta prueba durante la primera semana de la enfermedad.

Tratamiento

Éste es un virus contra el que no hay tratamiento ni vacuna preventiva, debido a esto, los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos recomiendan descanso, ingesta de líquidos y de paracetamol en los cuadros agudos. No se recomienda la administración de antiinflamatorios no esteroides ni aspirina ante el riesgo de sangrado y de síndrome de Reye de este último.

Existen evidencias clínicas que sustentan la administración de análogos de cartílago así como de fármacos biológicos modificadores de enfermedad prescritos contra la artritis reumatoide para tratar síntomas como artralgias, debido a que es una enfermedad que se comporta como osteoartritis e incluso algunos autores comparan la fisiopatología de la enfermedad con la de la artritis reumatoide, aunque en esta última la diferencia radica en que en chikunguña aparentemente no ocurre el fenómeno de autoinmunidad.

En el caso clínico comunicado la paciente respondió muy bien a la administración de análogos de cartílago con disminución importante en la intensidad de las artralgias. Sin embargo, la recurrencia se ha observado de manera importante. De ahí que las medidas preventivas cobran importancia porque el cuadro clínico es muy fastidioso.

Pronóstico

La recuperación varía según la edad. En los pacientes más jóvenes es de 5 a 15 días; en los de mediana edad de 1-2 hasta 5 meses y en las personas de mayor edad tiende a ser más larga. La gravedad de esta afección, así como el tiempo de duración es menor en los afectados más jóvenes y las mujeres embarazadas, en las que no se notan efectos adversos después de la infección.

La inflamación ocular por chikunguña puede manifestarse como iridociclitis y lesiones retinales. En algunos pacientes se observa edema persistente en los miembros inferiores, cuya causa permanece sin aclararse porque no está relacionada con alteraciones cardiovasculares, renales o hepáticas.

En resumen, podemos definir como caso sospechoso de infección por el virus de chikunguña a todo paciente que cumple con las siguientes características:

Antecedentes epidemiológicos: viajeros procedentes de zonas con circulación del virus y existencia de los vectores responsables de la trasmisión.

Clínico: tríada clásica de fiebre alta, exantema y dolores articulares.

Laboratorio: *a)* clínico: leucocitosis con ligera disminución de los linfocitos; trombocitopenia nunca menor a 100,000 células/mm^3. *b)* Microbiológico: etapa aguda con muestra de suero.

El virus puede detectarse en la sangre durante las primeras 48 horas de la enfermedad (y a veces hasta después de cuatro días en algunos pacientes). Por lo general, el diagnóstico de infección se establece mediante la detección en la sangre de los anticuerpos producidos por el sistema inmunitario como defensa contra el virus (ELISA de IgM e IgG). Estos anticuerpos persisten en la sangre por más de seis meses.

Se confirma mediante la prueba de reducción y neutralización de plaquetas (PRNT, por sus siglas en inglés).

Seroconversión en muestras pareadas:

ELISA IgG: los anticuerpos permanecen por más de seis meses.

Detección de ácidos nucleicos (Rt-PCR) en tiempo real o aislamiento viral: el virus puede detectarse a las 48 horas y hasta cuatro días después de la infección.

Medidas preventivas

Se debe evitar la picadura del mosquito trasmisor, por lo que deben intensificarse o reforzarse todas las campañas educativas en la población acerca del riesgo que implican los mosquitos como vectores trasmisores de enfermedades y las precauciones domésticas para su control por parte de la población.

La Organización Panamericana de Salud (OPS) publicó la guía *Preparación y Respuesta ante la eventual introducción del virus chikunguña en las Américas*. En México existe riesgo potencial de que el virus se disemine en prácticamente todo el territorio nacional, excepto en la Ciudad de México y Tlaxcala, como ya ha sucedido hasta el momento.

En Chiapas el fenómeno de la migración de personas provenientes de países centroamericanos y sudamericanos en la frontera sur ha generado la aparición de casos desde finales del año pasado, por lo que es uno de los estados de mayor afectación. Es importante, entonces, que se establezcan las medidas necesarias para que personas afectadas por la enfermedad provenientes de otros países sean identificadas y se evite mayor propagación de la misma, esto puede lograrse a través de encuestas y toma de signos vitales, como temperatura, así como revisión médica en esa zona.

Los repelentes que contienen dietil-toluamida son de los más eficaces para prevenir la picadura del mosquito. Asimismo, se han hecho estudios de calidad en nuestro país para establecer la susceptibilidad del mosquito a cada uno de los insecticidas que existen en nuestra zona, en los que se concluyó que el grupo de los organofosforados y carbamatos da la mayor protección. Asimismo, existe resistencia a los piretroides.

Por último, la elaboración de una vacuna aún se encuentra en investigación y no existe todavía fecha para su comercialización.

CONCLUSIÓN

La chikunguña es una enfermedad que está generando un problema muy grave en México, no solamente por la repercusión en la salud, sino por la gran pérdida económica que conlleva, debido al gran ausentismo laboral que se genera como consecuencia del padecimiento. Asimismo, debido a que de manera inicial el cuadro puede simular dengue o influenza, es importante realizar una exhaustiva revisión clínica y documentar el caso de manera adecuada con serología viral, así como notificar en caso de positividad a las autoridades sanitarias, porque la incidencia está subestimada. Las medidas preventivas que deben adoptarse deben ser lo suficientemente eficaces para disminuir el número de casos y, en caso de que esto no pueda evitarse, debe establecerse el tratamiento de manera inmediata que ayude a disminuir la intensidad de los síntomas, principalmente los articulares porque éstos son, en su mayoría, incapacitantes. Por ello, deberá buscarse más evidencia que sustente la administración de análogos de cartílago y fármacos modificadores de la enfermedad en este padecimiento, porque los resultados hasta el momento son bastante alentadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montero A. Fiebre Chinkunguya – Una nueva amenaza global. Med Clin (Barc) 2014.
2. Tilak R, et al. Dengue, chikunguya and the missing entity – Zika Fever: A new emergency threat. Med K Armed Forces, India 2016.
3. Lyle R, Petersen, Ann M. Powers Chikungunya: epidemiology Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease

Control and Prevention, Fort Collins. F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):82.

4. Madariaga M, et al. Chikugunya: bending over the Americas and the rest of the world. Braz J Infect Dis 2015.
5. I-Ching S, Beate M, Yoke-Fun C, et al. Updates on Chikungunya Epidemiology, Clinical Disease, and Diagnostics. Vector-borne and zoonotic diseases. Vol 15,N 4:2015.
6. Kariuki Niengra M, Nderitu L, Ledermann JP, et al. Tracking epidemic chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. J Gen Virol 2008;89:2754-60.
7. Cordel H, Quatresous I, Paquet C, Couturier E. Imported cases of chikungunya in metropolitan France, April 2005-February 2006. Euro Surveill 2006;11:29-44.
8. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barre´ syndrome complicating a chikungunya virus infection. Neurology 2007;69: 2105-7.
9. Vazeille M, Jeannin C, Martin E, Schaffner F, Failloux AB. Chikungunya: a risk for Mediterranean countries? Acta Trop 2008;105(2):200-2.
10. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. Lancet 2007;370(9602):1840-6.
11. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souares Y, Failloux AB, et al.Chikungunya virus, southeastern France. Emerg Infect Dis 2011;17(5).
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Consultation on mosquito borne disease transmission in Europe. Paris: ECDC; 2010.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington DC: OPS; 2011.
14. United States of America. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Update: Chikungunya Fever Diagnosed among International Travelers - United States, 2006. MMWR. 2007;56(12):276-7.
15. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. Epidemiol Infect 2009;137(4):534-541.
16. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. Crit Care Med 2008;36(9):2536-2541.
17. Gerardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. PLoS Med 2008;5(3):e60.
18. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, et al. Early maternal-fetal transmission of the chikungunya virus. Press Med 2006;35:1656-1658.
19. Renault P, Solet JL, Sissoko D, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. Am J Trop Med Hyg 2007;77(4):727-731.
20. Fritel X, Rollot O, Gerardin P, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. Emerg Infect Dis 2010;16(3):418-425.
21. Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, et al. [Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women]. Presse Med 2006;35:785-788.
22. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, et al. Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. Pediatr Infect Dis J 2007;26(9):811-815.
23. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. Prog Neurobiol 2010;91(2):121-129.
24. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. Trans R Soc Trop Med Hyg 2010;104(6):392-399.
25. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. PLoS Negl Trop Dis 2009;3(3):e389.
26. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. PLoS One 2009;4(11):e7800.
27. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. Ann Rheum Dis 2009;68(9):1505-1506.

Cortax®

Celecoxib

SIN INFLAMACIÓN

SIN COMPLICACIÓN

Potente

- Acción antiinflamatoria y **alta eficacia** analgésica[1-2]

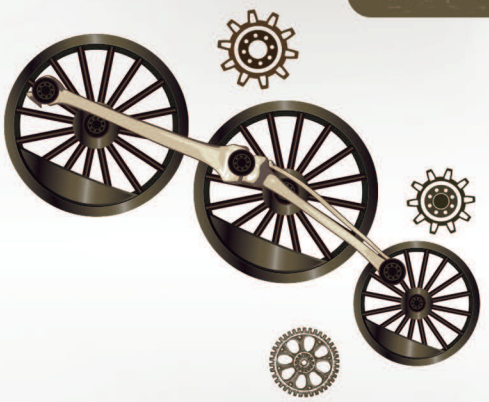
Eficaz

- En el **alivio de los signos y síntomas** de OA, AR, EA* y dolor agudo[2-4]

Seguro

- **Mejor tolerabilidad** y menores efectos GI** y renales al no interferir con los procesos fisiológicos de la COX-1[5-9]

Sin necesidad de gastroprotección[7,10]



Posología[3]

OA	**1** cápsula de **200 mg** al día
AR	**1 – 2** cápsulas de **200 mg** al día
EA	**1 – 2** cápsulas de **200 mg** al día
Dolor Agudo	**2** cápsulas de **200 mg** al día

20 cápsulas de 200 mg

10 cápsulas de 200 mg

30 cápsulas de 200 mg

Reg. No. 357M2017 SSA IV

*OA: Osteoartritis; AR: Artritis Reumatoide; EA: Espondilitis Anquilosante
**GI: Gastrointestinal

Material de apoyo para el profesional de la salud.

Aviso de publicidad No. 183300202C2382

Referencias: 1. Guzmán, A., Díaz, E., Trejo, B. E., & López-Muñoz, F. J. (2004). Synthesis of potential anti-inflammatory compounds, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). Revista de la Sociedad Química de México, 48(4), 230-234. 2. Gong, L., Thorn, C. F., Bertagnolli, M. M., Grosser, T., Attman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetics and genomics, 22(4), 310-318. 3. Información para Prescribir Amplia Cortax®. 4. Irazoque Palazuelos, F. (2001). Celecoxib en el tratamiento de inflamación y dolor en reumatología. Revista Médica del Hospital General de México, 64(S1), 16-19. 5. Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., & Burr, A. M. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. Jama, 284(10), 1247-1255. 6. Hegazy, R., Alashhab, M., & Amin, M. (2011). Cardiorenal effects of newer NSAIDs (Celecoxib) versus classic NSAIDs (Ibuprofen) in patients with arthritis. Journal of toxicology, 2011, 1-8. 7. Arias, M. O., & Morral, R. M. (2002). ¿Están indicados los COX-2 en pacientes de riesgo? Atención primaria, 29(4), 230-232. 8. Salido, M., Abásolo, L., & Bañares, A. (2001). Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Inf Ter Sist Nac Salud, 25, 46-52. 9. Kulkarni, S. K., & Jain, N. K. (2005). Coxibs: The new super aspirins or unsafe pain killers?. Indian journal of pharmacology, 37(2), 86. 10. Ficha Informativa Celebrex®. (2000). Unidad de Farmacología Clínica - Hospital General Universitario de Alicante.

Carta al editor
Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):506-510.

Edulcorantes no-calóricos (ENC): ¿"paradoja", causalidad, casualidad o concurrencia de factores?

Not-caloric sweeteners: "paradox", causality, coincidence or concurrence of factors

Apreciable señor editor:

Después de un análisis concienzudo del artículo *La paradoja de los endulzantes sin calorías* –del Dr. Héctor Manuel Gómez Vázquez publicado en el número de marzo de 2017 de la revista a su cargo–, coincidimos con el autor de este trabajo en cuanto a que "el creciente consumo [de los edulcorantes no-calóricos (ENC)] corre en paralelo con el aumento poblacional del índice de masa corporal [IMC]". En efecto, la curva trazada a partir de los datos recabados en las diferentes versiones de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) entre 1960 y 2006 que el Dr. Gómez Vázquez cita en su investigación demuestra que el porcentaje de estadounidenses con IMC > 30 kg/m^2 prácticamente se triplicó durante ese lapso (de 14.3% en 1960 a 41.3% en 2006),[1] al mismo tiempo que en el transcurso de esas más de cuatro décadas incrementó el consumo de los ENC aprobados como compuestos seguros por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de América, según lo muestra la curva publicada originalmente en 2010 por Yang,[2] que el Dr. Gómez Vázquez incluye en su reporte sin citar en forma explícita la fuente de la que esta curva proviene, la cual en última instancia está trazada tomando como base los cuadros de la NHANES y la *Nationwide Food Consumption Survey* (NFCS) presentados por Mattes y Popkin en 2009.[3]

No obstante el paralelismo entre esas dos curvas –relativas a dos fenómenos de incremento, ocurridos dentro del mismo margen temporal–, queda pendiente la demostración de la relación existente entre ellas: ¿puede plantearse una *relación causal* entre creciente consumo de ENC y el aumento poblacional del IMC?, ¿será válido postular, tan sólo, una *relación casual* (una mera coincidencia temporal y demográfica) entre el primer hecho y el segundo? Al parecer, en este caso los hallazgos epidemiológicos *per se* no son una herramienta idónea para la resolución satisfactoria de estas preguntas clave, puesto que la relación entre ambas curvas no es absoluta, en la medida en que entre una y otra se interpone la *concurrencia de otros factores* que positivamente influyen sobre el incremento poblacional del IMC –principalmente, la adopción y la trasmisión espacial y generacional de estilos de vida poco saludables en las sociedades industrializadas de nuestros días, caracterizados por acumulación adiposa secundaria al sedentarismo y al consumo inmoderado de alimentos ricos en azúcares y grasas (aderezos, alimentos elaborados con exceso de grasas, bebidas gaseosas o alcohólicas, botanas, frituras, harinas, etc.)–,[4] en vista de lo cual parecería aventurado establecer una relación unívoca entre consumo de ENC y aumento poblacional del IMC sin tener en cuenta el impacto de estos otros *factores concurrentes*.

En diferentes párrafos de su estudio, el Dr. Gómez Vázquez denomina a los ENC "edulcorantes *light*", y "productos *light*" a los alimentos adicionados con ENC; ninguna de estas denominaciones es apropiada, puesto que en las correspondientes Normas Oficiales Mexicanas el término *light* no existe. Los incisos correspondientes a los numerales 7.7 y 7.9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994 aluden explícitamente a los productos sin azúcar (en los que el contenido de ésta es inferior a los 0.5 g por porción) y los productos reducidos en azúcar (en los que el contenido de ésta se ha reducido en por lo menos 25%), y también a los productos sin calorías (cuyo contenido calórico es de menos de 5 calorías por porción) y los productos bajos en calorías (con contenido calórico igual o menor a 40 calorías por porción).[5] Más aún, en el numeral 3.5 de la actualización –aún vigente– de esta Norma, publicada el 27 de diciembre de 2012, quedan formalmente definidos como "edulcorantes no-nutritivos" (es decir, ENC) como "sustancias naturales o artificiales que proporcionan a un alimento un gusto dulce, para sustituir parcial o totalmente a los azúcares, y que no aportan calorías o aportan un nivel muy bajo [de éstas]".[6]

Por otra parte, manifiesta el Dr. Gómez Vázquez que el objetivo de su estudio consiste en "revisar la evidencia de la conveniencia de recomendar endulzantes bajos en calorías a pacientes con diabetes o sobrepeso" y argumenta que "no hay evidencia concluyente para recomendarlos o no en la práctica habitual y cotidiana", citando como apoyo para esta premisa las conclusiones publicadas en 2013 por Shankar y su equipo de trabajo.[7] Mientras que Shankar sostiene que los datos provenientes de estudios clínicos y epidemiológicos aún son insuficientes como para establecer conclusiones definitivas, el Dr. Gómez Vázquez apunta que "los estudios epidemiológicos y observacionales concluyen que su consumo [el de los ENC] es perjudicial" y que "los estudios controlados [clínicos y de intervención] no han apoyado esta conclusión", para completar su postura en torno a los ENC con el planteamiento de una "paradoja" –propuesta originalmente en tanto *paradoja* por Roberts en 2015–[8] según la cual "la simple lógica de la reducción de calorías por endulzantes no calóricos falla". En apoyo de sus tesis:

- El Dr. Gómez Vázquez cita un estudio francés (Fagherazzi, 2013) en el que el seguimiento durante 14 años de 66,118 mujeres mostró una relación entre el consumo de bebidas preparadas con azúcares simples (AS) y aumento en el riesgo para diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) de 1.34 (intervalo de confianza [IC95]: 1.05 a 1.71), y otra relación entre el consumo de bebidas adicionadas con ENC y el incremento en el riesgo para DM2 de 2.21 (IC95: 1.56 a 3.14).[9]

  Sin embargo, éste es un estudio epidemiológico y observacional en el que resulta discutible una relación causal entre consumo de AS o ENC y aumento en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, dado que en él se identifican otros factores concurrentes que pudieron contribuir con tal aumento en manera independiente del consumo de AS o de ENC: IMC de las participantes, antecedente familiar positivo de diabetes en la gran mayoría de ellas, diferentes grados de actividad física, cambios en los hábitos dietarios en el transcurso de casi 15 años de seguimiento, en forma tal que los propios autores de la investigación original reconocieron que no podía descartarse el efecto de estos factores concurrentes, además de que era necesario evaluar los resultados de estudios clínicos controlados antes de postular como demostrada una relación causal directa entre consumo de ENC y riesgo aumentado de diabetes mellitus de tipo 2.[9]

  Estos estudios controlados existen: Nehrling (1985),[10] Okuno (1986),[11] Grotz (2003),[12] Maki (2008)[13] y sus respectivos

equipos de trabajo han demostrado que –en voluntarios sanos y en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2– el consumo de ENC (incluso en volúmenes de dosis superiores a la ingestión diaria recomendada [IDA] de estos compuestos) no afecta la homeostasia de la glucosa, evaluada en función de los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la glucosa plasmática de ayuno (GPA), la glucemia posprandial a las 2 horas (GPP_{2h}) y las concentraciones plasmáticas de péptido C en ayuno. De hecho, en esos estudios los resultados con ENC fueron semejantes a los obtenidos con placebo, y en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 el consumo de ENC no aumentó la prevalencia de eventos adversos tales como episodios de hipoglucemia.

De ahí que las más influyentes instituciones de salud, nacionales e internacionales, recomienden en sus consensos el consumo juicioso de ENC y sostengan la seguridad de éste en personas con prediabetes o diabetes mellitus 2, dentro del marco de programas estructurados de nutrición que limiten el incremento compensatorio de energía proveniente de otras fuentes, en vista de que este consumo ejerce efectos benéficos en el metabolismo y en los estudios controlados ha demostrado efectos neutros o incluso favorables en el control glucémico, además de que no es diabetogénico. Destacan entre estas instituciones la *Academy of Nutrition and Dietetics* (AND),[14] la *American Heart Association* (AHA) y la *American Diabetes Association* (ADA),[15] y en el ámbito nacional el Colegio de Medicina Interna de México (CMIM),[16] la Federación Mexicana de Diabetes (FMD)[17] y la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE).[18]

- Asimismo, el Dr. Gómez Vázquez cita los trabajos publicados por Suez y su equipo de colaboradores para argumentar que el consumo de ENC altera la composición y el funcionamiento de la microbiota intestinal, lo que a su vez alteraría la homeostasia metabólica de los hospederos de ésta, para –en última instancia– inducir un efecto de intolerancia a la glucosa.[19]

Sin embargo, respecto de esta conclusión el Dr. Gómez Vázquez no menciona las limitaciones del estudio prospectivo y de intervención de algunos de los efectos metabólicos causales de los ENC –limitaciones sí enunciadas por los autores de la investigación original–, entre ellas la dificultad para conformar cohortes de voluntarios sanos no expuestos previamente a los ENC y la virtual imposibilidad para instituir una estratificación robusta que pueda reducir el efecto de factores confusores relacionados con la genética o el estilo de vida.[19]

De ahí que –tal como lo especifican Suez y su equipo de trabajo–, hasta el momento, la mayor parte de los trabajos publicados haga referencia a modelos animales o a poblaciones humanas muy pequeñas, habiendo además obtenido resultados radicalmente contradictorios, puesto que en algunos reportes se ha comunicado que el consumo de ENC altera la homeostasia de la insulina y la glucosa, mientras que en otros se han documentado importantes efectos antihiperglucémicos en los ejemplares que han consumido diferentes dosis de ENC.[19]

Ante una evidencia tan contradictoria, aún no parece viable concluir de modo categórico que el consumo de ENC, al alterar la composición y el funcionamiento de la microbiota intestinal, pudiera inducir intolerancia a la glucosa, debido que todavía no se conoce con exactitud si los cambios documentados en animales de experimentación son extrapolables al metabolismo

de los hidratos de carbono en humanos,[17] además de que en estudios controlados, aleatorizados, bien diseñados, efectuados en poblaciones humanas más amplias y con mejor control de los factores de confusión, como los estudios citados previamente, se ha encontrado que el consumo de ENC no afecta la homeostasia de la glucosa en voluntarios sanos o en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ni tampoco se relaciona con incremento en la prevalencia de episodios de hipoglucemia.[10-13,16]

- Finalmente, el Dr. Gómez Vázquez alude a la revisión sistemática de 18 estudios con humanos elaborada por Brown y colaboradores en 2010, que incluyó la participación de 21,277 niños y adolescentes, para afirmar que "los datos epidemiológicos provenientes de grandes estudios soportan la evidencia de una asociación entre su consumo [el de los ENC] y el aumento de peso en niños",[20] y remite al estudio de Roberts de 2015 para asegurar que "los estudios de intervención muestran, en cambio, reducción de la ingesta de calorías y pérdida ligera de peso".[8]

  Muy por el contrario, el estudio de De Ruyter y colaboradores de 2012 (n = 641 niños de 4 años y 10 meses a 11 años y 11 meses de edad con peso corporal normal) demostró que el consumo de azúcares simples en niños incrementa el peso corporal y el IMC, el volumen de masa grasa, la relación cintura-estatura y el espesor de los pliegues cutáneos, y que –en contraste– al reemplazar los azúcares simples por ENC se reducen la ganancia de peso corporal y la acumulación de grasa en niños con peso corporal normal.[21]

  Previamente, Williams y colaboradores (n = 32 adolescentes obesos de 11 a 15 años de edad) concluyeron en 2007 que los participantes que consumieron ENC no desarrollaron una compensación aguda de la ingestión energética, y que es fundamental la puesta en práctica de un plan dietario estructurado que no sólo evite tal compensación, sino que además debe evaluarse a los infantes en busca de deficiencias alimentarias, como la de calcio, con el fin de sumar los beneficios del consumo de ENC a los de una dieta general equilibrada.[22]

  Otro estudio interesante es el de Ebbeling (n = 103 adolescentes de 13 a 18 años de edad que consumían regularmente bebidas endulzadas con azúcares simples [BEAS]); tras una distribución al azar en la que a un grupo se le permitió el libre consumo de BEAS y en otro grupo se sustituyeron éstas por bebidas adicionadas con ENC, en este segundo grupo se observó que la abolición en el consumo de BEAS para sustituir éste por el de ENC produjo un efecto positivo en el IMC, principalmente entre los participantes en los que el IMC basal era mayor.[23]

  También en esta segunda situación, la AND, la AHA, la ADA, el CMIM, la FMD y la SMNE se pronuncian en favor del consumo de ENC como parte integral de un programa dietario estructurado que elimine las compensaciones energéticas provenientes de otras fuentes, e incluso consideran que el consumo de ENC es una estrategia coadyuvante adecuada en los programas de reducción y mantenimiento del peso y un estilo de vida saludable, dado su efecto neutro en el peso ponderal en niños, adolescentes o adultos.[14-18]

Con las anteriores precisiones, tan sólo pretendemos contribuir con el planteamiento de algunas líneas heurísticas que pudieran ayudar a la toma de decisiones basadas en evidencia acerca de la pertinencia de recomendar o no el consumo de ENC, sobre todo entre las poblaciones infantiles y juveniles, y en las afectadas por la diabetes mellitus tipo 2. Del sentido de nuestra decisión

dependen no únicamente la honestidad de nuestra *praxis* médica cotidiana apegada a ética, sino también la promoción de un estilo de vida saludable entre nuestros pacientes y entre nuestras propias familias. Agradecemos su atención y nos reiteramos suscritos a usted y a su revista.

Jorge A Aldrete-Velasco
Internista colegiado.
Editor e investigador clínico en Paracelsus, SA de CV.
doctoraldretej@hotmail.com

REFERENCIAS

1. National Center for Health Statistics (NCHS). Prevalence of overweight, obesity and extreme obesity among adults: United States, trends 1976-80 through 2005-2006, December 2008. Disponible: https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/overweight/overweight_adult.pdf; consultado: mayo 05, 2017.
2. Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: Neuroscience 2010. Yale J Biol Med 2010; 83 (2): 101-8.
3. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. Am J Clin Nutr 2009;89:1-14.
4. Gutiérrez-Pulido H, Mariscal-González M, Almanzor-García PP, et al. Sobrepeso y obesidad." En: Diez problemas de la población de Jalisco: una perspectiva sociodemográfica; cap. 1 (pp. 13-35). Gobierno de Jalisco/Secretaría General de Gobierno/Dirección de Publicaciones, Guadalajara, 2011.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994, "Bienes y servicios; alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición; especificaciones nutrimentales." Diario Oficial de la Federación (DOF), 26 de junio de 1996.
6. Modificación de los numerales 3.5, 4, 7.10 y 11.7 y la eliminación de los numerales 7.10.1, 7.10.2, 7.10.3, 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 11.6.2, 11.7.1, 11.7.2 y 11.7.3 de la Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994 "Bienes y servicios; alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición; especificaciones nutrimentales." Diario Oficial de la Federación (DOF), 27 de diciembre de 2012.
7. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Nonnutritive sweeteners: review and update. Nutrition 2013;29(11-12):1293-9.
8. Roberts JR. The paradox of artificial sweeteners in managing obesity. Curr Gastroenterol Rep 2015;17(1):423; doi: 10.1007/s118940140423z.
9. Fagherazzi G, Vilier A, Sartorelli DS, *et al.* Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidémiologique auprés des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Clin Nutr 2013; 97: 517-23.
10. Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, et al. Aspartame use by persons with diabetes. Diabetes Care 1985;8(5):415-7.
11. Okuno G, Kawakami F, Tako H, et al. Glucose tolerance, blood lipid, insulin and glucagon concentration after single or continuous administration of aspartame in diabetics. Diabetes Res Clin Practice 1986;2(1):23-7.
12. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. J Am Diet Assoc 2003;103(12):1607-12.
13. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. Food Chem Toxicol 2008;46(Suppl 7):S47-53.
14. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. J Acad Nutr Diet 2012;112(5): 739-58.
15. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives; a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2012; 35: 1798-808.
16. Aldrete-Velasco J, López-García R, Zúñiga-Guajardo S, et al. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos: documento de expertos. Med Int Méx 2017;33(1):61-83.
17. Moreno-García JH, Ayala-Téllez G, Vega-García ME, Sandoval-Morales Y (revs.). Postura de la Federación Mexicana de Diabetes, A.C. (FMD) sobre edulcorantes no calóricos. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/310808283_POSTURA_DE_LA_FEDERACION_MEXICANA_DE_DIABETES_AC_FMD_SOBRE_EDULCORANTES_NO_CALORICOS; consultado: mayo 07, 2017.
18. Laviada-Molina H, Almeda-Valdés P, Arellano-Montaño S, et al. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr 2017;4:24-41.
19. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, et al. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. Gut Microbes 2015;6(2):149-55.
20. Brown RJ, De Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. Int J Pediatr Obes 2010;5(4):305-12.
21. De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. N Engl J Med 2012;367(15):1397-406.
22. Williams CL, Strobino BA, Brotanek J. Weight control among obese adolescents: a pilot study. Int J Food Sci Nutr 2007;58(3):217-30.
23. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, et al. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. Pediatrics 2006;117(3):673-80.

Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):511-512.

Manuel Ramiro H.

Bruno Estañol
El fin del mundo ya pasó
Ediciones Laberinto. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México 2017

Una obra reciente de Bruno Estañol, que contiene dos cuentos breves, el libro es casi un opúsculo, lo que no le quita ningún mérito. Son dos cuentos maravillosos en los que el autor regresa a las maravillas de su Tabasco, el de principios del siglo XX y finales del XIX, época en las que están situadas dos de sus grandes obras, *Fata Morgana* y el *Féretro de cristal*. Son cuentos absolutamente fantásticos, pero que en el fondo revisten situaciones reales e intemporales. Se percibe quizá una atmósfera de Álvaro Cunqueiro, escritor gallego de la más absoluta admiración por parte de Bruno Estañol; incluso el libro tiene un epígrafe de este autor. Con estos cuentos, Bruno se inscribe una vez más como un profundo y hábil escritor de ficción, ojalá escriba muchas más obras de este tipo y las logre publicar como ésta.

Manuel Ramiro H.

Roberto Ampuero
Cita en el azul profundo. Un caso de Cayetano Brulé
Random House Mondadori, Debolsillo. México 2013

Ampuero es un prolífico autor chileno, su obra, además, tiene la más absoluta diversidad. Tiene una obra absolutamente maravillosa, *Nuestros años verde olivo*, en la que describe su estancia en Cuba durante varios años, en la juventud del autor y es un testimonio desgarrador de la vida en la isla, me referí a este texto en una publicación en otro medio.[1] Tiene algunas otras obras de ensayo muy interesantes, como *Detrás del muro*, en la que describe su vida después de haber prácticamente huido de Cuba y regresar a la República Federal Alemana (la Alemania Oriental) en donde pasa largo tiempo hasta que quizá por su matrimonio con una embajadora latinoamericana, logra pasar al mundo occidental y luego de un largo itinerario se instala primero como profesor de literatura en varias universidades norteamericanas, cuando Sebastián Piñeira tiene su primer periodo presidencial en Chile lo hace embajador en México, al término del cual regresa a la vida académica, pero ahora que Piñeira es elegido nuevamente presidente de Chile, lo hace Canciller, es decir, es el Ministro de Relaciones Exteriores. Una larga y diversa andadura la de Ampuero. *Cita en el azul profundo* es parte de una serie en la que el autor se sirve de un investigador privado, Cayetano Brulé, para describir la vida en

Chile; en este caso en el periodo muy cercano a la restauración de la democracia, no niega su trayectoria y gran parte de la novela es una novela policiaca, se desarrolla en la lucha entre las izquierdas que tratan de situarse o resituarse y que por supuesto son enemigas enconadas. Leer a Ampuero puede resultar muy interesante y desde luego es un personaje de nuestra compleja Latinoamérica.

REFERENCIA

1. https://elsemanario.com/colaboradores/manuel-ramiro-hernandez/253898/verde-olivo/

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Jorunal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos adjuntos.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
    a) **Antecedentes.** Exprese brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
    b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
    c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
    d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
    e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse

como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al.(si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

    Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Tabletas
Cada TABLETA contiene:
Ácido Tióctico: 600 mg
Excipiente cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. **Thioctacid® 600 HR** está indicado para el tratamiento etiopatogénico y sintomático de la polineuropatía diabética periférica (sensitivo-motora). El Ácido Tióctico tiene como propiedad principal ser un regulador metabólico, un antioxidante natural, un inhibidor de radicales y actuar como coenzima en los complejos multienzimáticos mitocondriales. **PROPIEDADES.** El Ácido Tióctico es una sustancia natural del organismo que posee actividad biológica en el metabolismo energético a nivel de la mitocondria. Tiene función como coenzima en los complejos piruvato deshidrogenasa, α-cetoglutarato deshidrogenasa y en las ramas de las cadenas del complejo del ácido α-ceto deshidrogenasa. La deficiencia del Ácido Tióctico o su bloqueo, que ocurre en diversas intoxicaciones o trastornos metabólicos, producen concentraciones patológicamente elevadas de ciertos productos de degradación, tales como cuerpos cetónicos. Esta situación modifica el metabolismo oxidativo (glucólisis aeróbica) de las siguientes dos maneras: **1.** El piruvato, producto de la degradación de los carbohidratos y ciertos aminoácidos, solo puede ser gradualmente integrado al ciclo del ácido cítrico a través del complejo piruvato deshidrogenasa. **2.** La conversión gradual del complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa disminuye la velocidad de todas las reacciones de los ciclos cítricos impidiendo el funcionamiento de la cadena respiratoria. El Ácido Tióctico es también un potente antioxidante. Puede neutralizar una gran variedad de diferentes radicales libres los cuales dañan las células. El Ácido Tióctico es un miembro importante de la red de antioxidantes, que consisten de Vitamina E, ascorbato y glutatión. Así mismo, tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. 5. FARMACOCINÉTICA y FARMACODINAMIA EN HUMANOS. **Farmacodinamia.** La hiperglucemia ocasionada por la diabetes Mellitus ocasiona acumulación de glucosa en la matriz de las proteínas de los vasos sanguíneos y formación de "productos finales avanzados de la glucosilación no enzimática". Este proceso lleva a la reducción del flujo sanguíneo endoneural e hipoxia/isquemia endoneural, que está asociada con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que dañan al nervio periférico. Así mismo, se ha observado el agotamiento de antioxidantes como el glutatión en el nervio periférico. En investigaciones realizadas en ratas, se encontró que el Ácido Tióctico interactúa con los procesos bioquímicos en la neuropatía diabética inducida por Estreptozotocina, al mejorar el flujo sanguíneo endoneuronal incrementando el nivel antioxidante fisiológico del glutatión; y como antioxidante, reduce los radicales libres de oxígeno en el nervio del paciente diabético. Como cofactor metabólico, el Ácido Tióctico mejora la utilización de la glucosa y los niveles de energía (fosfato de creatinina) en el nervio periférico. Estos efectos fisiopatológicos del Ácido Tióctico llevan a mejorar la función nerviosa, que fue evaluada por la medición electrofisiológica de la velocidad de conducción sensitivomotora del nervio. Estos resultados indican que la función sensorial y la sintomatología en los nervios periféricos pueden ser mejorados por el Ácido Tióctico. Esto se relaciona con mejoramiento en el cuadro clínico de la polineuropatía diabética que consiste de síntomas neuropáticos como son parestesia, ardor, prurito, entumecimiento y formicación. Experimentalmente, se observó que el Ácido Tióctico mejora la utilización de glucosa. Se asemeja a la insulina durante la activación de la captura de glucosa por nervio, músculo y células adiposas vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). **Farmacocinética.** Después de la administración intravenosa de **Thioctacid® 600 T**, la vida media plasmática del Ácido Tióctico es de aproximadamente 25 min y la depuración plasmática total es de 9 - 13 mL/min/kg. Al final de un periodo de infusión de 12 minutos de 600 mg, se encontraron niveles plasmáticos de 47 µg/ml aproximadamente. Después de la administración de **Thioctacid® 600 HR** por vía oral en humanos, el Ácido Tióctico es rápidamente absorbido. Debido a la rápida distribución en tejidos, la vida media plasmática del Ácido Tióctico en humanos es de 25 minutos aproximadamente. En la administración de 600 mg de Ácido Tióctico por vía oral se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 4 µg/ml después de 30 minutos. En estudios pre-clínicos realizados en animales (ratas y perros), se usaron marcadores radioactivos para demostrar la vía de eliminación predominantemente renal, de un 80-90%, específicamente, en la forma de metabolitos. En humanos, sólo pequeñas cantidades de la sustancia inactiva es recuperada en la orina. Durante la biotransformación, la forma oxidada del Ácido Tióctico (puentes disulfuro en la molécula) se intercambia por la forma reducida dihidratada con dos grupos tiol (sulfhidrilo) libres, predominantemente por vía del acortamiento oxidativo de las cadenas laterales (p-oxidación) y/o por S-metilación de los tioles correspondientes. Ambos compuestos, en especial la forma dihidratada, tienen importantes efectos antitóxicos. Protegen a la célula de la acción nociva de los metales pesados y de los radicales libres que se producen del metabolismo intermedio o durante la degradación de sustancias exógenas no naturales. 6. CONTRAINDICACIONES **Thioctacid®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Ácido Tióctico o cualquiera de los componentes de la formulación. **Niños y adolescentes.** No se cuenta con información clínica disponible para la administración en niños y adolescentes. Por tanto, el producto no deberá ser usado en estos grupos de edad. 7. PRECAUCIONES GENERALES **Advertencias y precauciones especiales para su uso.** El consumo regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para la ocurrencia y progresión de los cuadros clínicos de neuropatía, y puede interferir con el tratamiento. Se recomienda que los pacientes con polineuropatía diabética se abstengan del consumo de alcohol, tanto como sea posible. Esto mismo aplica a los periodos inter-tratamiento. 8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA Estudios en toxicología de la reproducción no indican influencia del producto en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. No hay datos del paso del Ácido Tióctico a la leche materna. De acuerdo con los principios generales con relación a la administración de medicamentos, **Thioctacid® 600 HR** y **Thioctacid® 600 T**, sólo podrán ser utilizados en mujeres embarazadas o lactando después de una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS Durante la administración de **Thioctacid®**, la glucemia puede disminuir debido al mejoramiento en la utilización de glucosa. En estos casos se han descrito síntomas que asemejan hipoglucemia, incluyendo mareo, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. En casos muy raros : (<0.01%), síntomas gastrointestinales, ej. Náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Así mismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros, después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto. 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO Debido a que el efecto hipoglucemiante de la insulina o hipoglucemiantes orales puede ser intensificado, se recomienda el monitoreo regular de la glucemia, particularmente al inicio del tratamiento con **Thioctacid®**. En casos aislados, podrá ser necesario reducir la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales a fin de evitar los síntomas de hipoglucemia. El efecto terapéutico del Cisplatino puede ser reducido si **Thioctacid® (600 HR ó 600 T)** es administrado concomitantemente. El Ácido Tióctico es un quelante de metales. Para consideraciones fundamentales, **Thioctacid® 600 HR** no deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (p.e. productos con hierro, magnesio o productos lácteos, debido al contenido de Calcio) **Thioctacid® 600 HR** debe ser tomado 30 minutos antes de los alimentos y se deberá evitar la ingesta de estos productos con **Thioctacid® 600 HR** (2 horas antes y 4 después). 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO No se ha detectado ninguna alteración relacionada con la administración de Ácido Tióctico. 12. PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD **Información de seguridad pre-clínica Toxicidad aguda y crónica.** El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que igualmente afectan al sistema nervioso central y vegetativo (Ver sobredosificación e ingesta accidental). Después de la administración repetida, se encontró que el hígado y el riñón son los órganos blanco. **Mutagénesis y carcinogénesis.** Las investigaciones del potencial mutagénico no demostraron alguna forma de mutación genética o cromosómica. Un estudio de carcinogénesis con la administración oral en ratas, no reveló potencial oncogénico del Ácido Tióctico. Un estudio sobre el efecto promotor de tumores del Ácido Tióctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) produjo resultados negativos. **Toxicidad de la reproducción.** El Ácido Tióctico no influye en la fertilidad y/o en el desarrollo embrionario temprano de las ratas a la dosis máxima de 68.1 mg/ kg. Después de la Inyección intravenosa en conejos no se encontraron malformaciones por arriba del rango de toxicidad materna. 13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN **Thioctacid 600® HR. - ORAL** Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, una tableta de **Thioctacid® 600 HR** cada 12 ó 24 horas, aproximadamente 30 minutos antes de los alimentos. En casos de síntomas severos de polineuropatía diabética periférica (sensomotoras) se recomienda iniciar el tratamiento con la terapia parenteral. **Thioctacid® 600 HR** deberá ser tragado por completo con suficiente líquido y con el estómago vacío. El consumo concomitante de alimentos puede reducir la absorción del Ácido Tióctico. Por tanto, es recomendable tomar la dosis completa diaria media hora antes del desayuno, especialmente en pacientes que muestran tiempo de vaciado gástrico prolongado. **DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN** Debido a que la neuropatía diabética es una enfermedad crónica, podría ser necesario tomar **Thioctacid® 600 HR** como tratamiento a largo plazo. El médico tratante decidirá la duración del tratamiento en cada caso individual. Resultados clínicos en pacientes con polineuropatía diabética establecen que es recomendable la administración de **Thioctacid® 600 HR** durante, por lo menos, 3 meses. DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN Para el tratamiento de la polineuropatía diabética es indispensable el control óptimo de la enfermedad. Basados en los datos disponibles, el tratamiento con **Thioctacid® 600 T** deberá iniciarse por vía intravenosa en infusión continua con solución salina fisiológica 0.9%. El tratamiento inicial deberá durar cuando menos 3 semanas, recomendándose extenderse hasta 4 semanas para lograr mejores resultados. La ventaja de iniciar el tratamiento con **Thioctacid® 600 T** por vía intravenosa es lograr, en un periodo corto de tiempo, una remisión adecuada de la sintomatología de los pacientes. En el caso de que no sea posible la utilización intravenosa de **Thioctacid® 600 T**, se recomienda la utilización de **Thioctacid® 600 HR** a la dosis de 600 mg tres veces al día[2], media hora antes de cada alimento hasta completar el esquema terapéutico inicialmente propuesto 3-4 semanas. Posteriormente continuar el tratamiento con **Thioctacid® 600 HR** cada 12 horas durante 90 días. **(2)** K.J. Ruhnau, HP, et al. Effects of a 3 week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alfa-lipoic acid) In symptomatic diabetic polyneuropathy. British Diabetic Association. Diabetic Medicine. 1999; 16.1040-1043. 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL Después de la administración accidental o premeditada de dosis orales entre 10 y 40 g de Acido Tióctico junto con alcohol, se han observado serios signos de intoxicación que en ocasiones pueden provocar la muerte. Los signos clínicos de intoxicación se pueden manifestar inicialmente en la forma de agitación psicomotriz o pérdida de la conciencia. El curso de la intoxicación es típicamente acompañada de convulsiones generalizadas y desarrollo de acidosis láctica. Así mismo, se han descrito las consecuencias de la intoxicación con dosis altas de Ácido Tióctico, entre ellas: hipoglucemia, estado de choque, rabdomiolisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de médula ósea y falla orgánica múltiple. **Medidas terapéuticas en casos de intoxicación.** Si existe sospecha de intoxicación con **Thioctacid® 600 HR** (ej . > 10 tabletas de 600 mg en adultos y > 50 mg/kg por peso corporal en niños) se requiere la hospitalización inmediata así como el inicio de las medidas terapéuticas generales para los casos de intoxicación (ej. Inducción de vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, etc.) El tratamiento de las convulsiones generalizadas, acidosis láctica y otras consecuencias de la intoxicación que amenacen la vida deberán ser orientadas a los principios de la terapia intensiva moderna y podrán ser sintomáticos. A la fecha, los beneficios de la hemodiálisis, hemoperfusión o técnicas de hemofiltración a fin de acelerar la eliminación del Ácido Tióctico no han sido confirmados.

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no mas de 25° C y en un lugar seco. Protéjase de la luz

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Alemania por:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Koln
Alemania

Para:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG.
Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg
Alemania

Distribuido por:
Bayer de México, S.A. de C.V.
Carr. México-Toluca Km 52.5
C.P. 52000, Lerma, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA

Reg. No. 594M2004 SSA IV

Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

VONTROL® Difenidol Inyectable . INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo cbp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia), estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. **Prevención y control del vértigo.** VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES:** La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede obscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Vía de administración: Intravenosa, intramuscular. Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) I.M. profunda. Si los síntomas persisten se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente, aplicar 1 a 2 ml cada 4 horas si fuera necesario. Inyección intravenosa. (pacientes hospitalizados). Aplicar directamente o en la venoclisis 1 ml (20 mg). Si los síntomas persisten, se puede aplicar otro ml una hora después. Posteriormente se deberá cambiar a la vía oral o intramuscular. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 300 mg. No se recomienda la administración subcutánea. Debe tenerse cuidado para evitar la infiltración subcutánea o perivenosa. NOTA. VONTROL no se recomienda para niños menores de 6 meses de edad. No se recomienda la administración intravenosa o subcutánea a niños de cualquier edad. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 0.5 mg/kg de peso por vía intramuscular. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder 3 mg/kg de peso intramuscular.

La tabla siguiente puede servir de guía para orientar la dosificación.

Peso	Solución Inyectable. Intramuscular. Inyección profunda
12 a 24 kg	1/4 a 1/2 ml (5-10 mg)
24 a 36 kg	1/2 a 3/4 ml (10-15 mg)
36 kg o más	3/4 a 1 ml (15-20 mg)

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampolletas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. ® Marca registrada. Registros Nos.: 66976 SSA **Hecho en México por:** Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadalajara, Jal. 44940. **Para:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido en México por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500.Naucalpan de Juárez, México.

VONTROL® Difenidol Tabletas. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION**: Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a .... 25 mg. de difenidol. Excipiente cbp .... 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS**: Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimenticia); estudios postquirúrgicos, enfermedad del movimiento. Prevención y control del vértigo. VONTROL está indicado para la prevención y control del vértigo periférico como el de la enfermedad de Ménière, laberintitis, otitis media, cirugía del oído medio e interno, trauma al aparato vestibular. VONTROL puede ser útil para el control del vértigo central en casos como: insuficiencia de la arteria basilar vertebral, ciertos accidentes cerebro-vasculares y sus secuelas, y trauma que involucre al sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento. La anuria es una contraindicación (ya que aproximadamente el 90% del medicamento se excreta en la orina; cuando disminuye el funcionamiento renal se puede acumular sistémicamente). Embarazo y Glaucoma. **PRECAUCIONES GENERALES**: La acción antiemética de difenidol puede enmascarar los signos de sobredosis de las drogas (por ejemplo, digital) o puede obscurecer el diagnóstico de condiciones tales como la obstrucción intestinal y tumores cerebrales. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo y la lactancia, debe ser cuidadosamente valorado, sopesando los beneficios potenciales del medicamento contra los posibles riesgos para la madre y el producto. El difenidol no está indicado en náusea y vómito del embarazo ya que no se ha establecido el valor terapéutico y la seguridad en esta indicación. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**: Se ha informado de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental. Aunque raro, puede ocurrir adormecimiento, sobreestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO**: El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede obscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Vía de administración: Oral. Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO**: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. ® Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. **Hecho en México por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer ® Hormona No. 2-A San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS:

1. Takeda N, *et al.* Neuropharmacological mechanisms of emesis, I-II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(9):589-590.

2.Hernández J, *et al.* Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in ahealthy female mexican population. *J of Pharm and Biomed Analysis* 2005;38:746–750.

3.Smoot AC. Symptomatic treatment with Diphenidol. *Labyrinthine vértigo* 1965;234-237.

Núm de entrada 133300202C0772

sanfer®

Italdermol® G

Triticum vulgare y Gentamicina

ITALDERMOL® G

Triticum vulgare y Gentamicina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de *Triticum vulgare* ..... 15 g

Sulfato de Gentamicina equivalente a..... 100 mg de Gentamicina

Excipiente, cbp ..... 100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Italdermol® G es un cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada; cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito. **CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%. **PRECAUCIONES GENERALES** El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante periodos prolongados y en presencia de lesiones con pérdida de continuidad de la piel, se recomienda ser cauteloso, particularmente en poblaciones especiales como pediátrica y en mujeres durante el embarazo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** La seguridad de Italdermol® G no ha sido probada en mujeres embarazadas, ver precauciones generales. No se recomienda su uso durante la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Puede ocurrir hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que se manifiesta por irritación transitoria (eritema y prurito), usualmente no requiere la suspensión del tratamiento y cederán después de finalizado éste. El uso prolongado y excesivo de gentamicina tópica puede conducir al crecimiento de microorganismos oportunistas y bacterias no susceptibles. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** No se conocen a la fecha. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD** Ninguna. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** Tópica. Después de hacer un desbridamiento y limpieza de la herida, aplicar una capa delgada de crema sobre la misma dos veces al día, se recomienda cubrir el área con una gasa estéril. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta clínica, pudiendo ser de hasta 28 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** No se han reportado casos de ingesta accidental. La gentamicina no se absorbe por vía gastrointestinal. Una sobredosificación tópica única no deberá producir síntomas. **PRESENTACIONES** Caja con tubo con 10g, 30g ó 50g. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Este producto no es para uso oftálmico. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx **LABORATORIO** Italmex, S.A.Calzada de Tlalpan No. 3218, Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. **REGISTRO** Reg. No. 279M2009 SSA IV. Clave IPP No. 14330023AI0162. ®Marca Registrada.

Referencia: 1. Carducci M, *et al*. Bacteriologic study and clinic observations about the use of fitostimoline in the chronic ulcers of inferior limbs. *Rass Int Clin e Ter* 1988;Vol.LXVIII(11).

Aviso de Publicidad No. 173300202C0779

Italmex PHARMA

neocholal-s

Complejo silibina + fosfatidilcolina

Cápsulas de gelatina blanda

NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Polvo del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Silimarina)

en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina (80-120:1).....151.5 mg

equivalentes a 38.25 – 51.75 mg de Silibinas.

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda y crónica. CONTRAINDICACIONES. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepresivos (Inhibidores de monoaminoxidasas o IMAO) y Metrodinazol. PRECAUCIONES GENERALES. Ninguna. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. No se use durante el embarazo y lactancia. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS. Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha observado un posible efecto laxante y otras afecciones gastrointestinales como distención abdominal, náusea. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO. La administración concomitante de silibina y metronidazol acelera significativamente la depuración de metronidazol al inducir la p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD. Ninguna reportada a la fecha. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN. Vía de administración: Oral. Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs dependiendo de la severidad del caso. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. No hay información con respecto a sobredosificación en seres humanos. PRESENTACIÓN. Caja con 14, 28 o 42 cápsulas. LEYENDAS DE PROTECCIÓN. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx LABORATORIO Hecho en México por: Gelpharma, S.A. de C.V. Av. Paseo del Pacífico No. 380, Guadalajara Technology Park C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México. Acondicionado y Distribuido por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México.REGISTRO Reg. No. 026P2015 SSA IV IPP No. 153300CT060034 ® Marca Registrada Aviso No. 163300202C2954 SSA.

1. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, et al. Nanotechnology: an effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine. Asian Pac J Trop Biomed 2014; 4 (Suppl 1): S1-S7

2. IPPA.

3. Kidd P, Head K. A Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex (Siliphos®). Alternative Medicine Review 2005; 10 (3): 193-203.

Italmex PHARMA

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicósido. Solución. **Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ámpula con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolleta con diluyente contiene: Tiocolchicósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbociáticas, lumbosacrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cruralgias, mialgias, algias postfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicósido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no debesá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicósido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactación. **Reacciones secundarias y adversas:** La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acneiforme; • Crisis epilépticas (muy raras; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolito más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiocolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicósido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, introduzca el contenido de la ampolleta en el frasco ámpula y agítese. Hecha la mezcla, la actividad terapéutica se mantiene intacta durante 3 días si se conserva en lugar fresco, con o sin caja. Tratamiento de ataque: un frasco ámpula cada 12 horas, durante 3 días, por vía intramuscular profunda. Tratamiento de sostén: un frasco ámpula cada 24 horas, por vía intramuscular profunda, hasta la desaparición de la sintomatología. En ciáticas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 hours; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 mL cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicósido. En caso de haber sobredosificación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ámpula con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente. Caja con 3 frascos ámpula con liofilizado y 3 ampolletas con diluyente. **Leyendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es trasparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P.52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaría:** Reg. No. 171M79 SSA IV.

Referencias:

1. Umarkar AR, Bavaskar SR, Yewale PN. Thiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. **2.** Tuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361. **3.** Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (1/171M79; SSA IV); 2013. **4.** Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + thiocolchicoside (aceruc-MR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. **5.** Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202C2148

sanfer®

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM® Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulositosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINEs. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINEs el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINEs pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINEs pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINEs, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINEs incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexate (≥15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β-bloqueadores asociados con AINEs pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardiacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINEs puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda ½ tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrase a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ®MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile- 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México. **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

REFERENCIAS: 1.- Pinterio M, Puigventos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. **2.-** Porta Sánchez A, Rabuñal Álvarez M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. **3.-** Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. **4.-** Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer®

Viravir®

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	75 mg	150 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico, con actividad analgésica, anticonvulsivante y ansiolítica. Está indicada en **dolor neuropático** (periférico y central), **fibromialgia**, como coadyuvante en el tratamiento de pacientes **con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria**, y en el **Trastorno de Ansiedad Generalizada** (TAG) en adultos. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y menores de 18 años de edad. **PRECAUCIONES GENERALES:** Pregabalina se ha asociado con mareo y somnolencia, pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental por lo que se siguiere vigilancia sobre todo en la población de adultos mayores o en quienes conducen o usan máquinas de precisión. Algunos pacientes diabéticos que ganan peso con el tratamiento con Pregabalina pueden necesitar ajustar sus medicamentos hipoglucemiantes. En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con Pregabalina tanto a corto como a largo plazo. En caso de hipersensibilidad ó angioedema Pregabalina debe descontinuarse inmediatamente. La pregabalina debe descontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral, o de las vías respiratorias. Los pacientes deberán notificar a su médico tratante la presencia de cambios en la visión. Existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa tratados con Pregabalina; sin embargo, se siguiere precaución en este grupo de pacientes. No existe experiencia en niños. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: VIRAVIR®** no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia. Según la Clasificación de la FDA de la escala de riesgo durante el embarazo, Pregabalina se encuentra en el apartado "C". **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia fueron mareo y somnolencia pero en general fueron de intensidad leve a moderada. Frecuencia: **muy común** (> 1/10), común (> 1/100, < 1/10), **poco común** (> 1/1000, < 1/100) y **rara**, (< 1/1000]. Las siguientes reacciones adversas pudieron asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes. **Muy común**: mareo, somnolencia, visión borrosa y diplopía. **Común**: incremento del apetito; confusión, desorientación, irritabilidad, estado de ánimo eufórico, disminución de la libido, insomnio, ataxia, coordinación anormal, trastornos del equilibrio, amnesia, trastornos de atención, deterioro de la memoria, coordinación anormal, temblor, disartria, parestesias, sedación, letargo, vértigo, vómito, distensión abdominal, constipación, xerostomia, flatulencia, disfunción eréctil, edema periférico, edema, caminar anormal, sensación de embriaguez, sentirse anormal y fatiga. **Poco común**: nasofaringitis, anorexia, despersonalización, anorgasmia, nerviosismo, depresión, agitación, cambios en el estado de ánimo, dificultad para encontrar las palabras, alucinaciones, sueños anormales, aumento de la libido, ataque de pánico, apatía, trastorno cognitivo, hipostesia, nistagmo, defecto del campo visual, alteraciones del lenguaje, mioclonia, hiporreflexia, disquinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación urente, temblor intencional, estupor, sincope, trastorno visual, ojos secos, inflamación ocular, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopia, aumento en el lagrimeo, hiperacusia, bloqueo atrioventricular de primer grado, taquicardia, hipotensión, hipertensión, enrojecimiento, bochornos, frío periférico, disnea, tos, sequedad nasal, hipersecreción salival, reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral, sudoración, exantema papular, espasmos muscular, inflamación articular, calambre muscular, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en extremidades, rigidez muscular, oliguria, insuficiencia renal, eyaculación retardada, disfunción sexual, opresión torácica, edema generalizado, dolor, escalofríos, astenia y sed. **Rara**: neutropenia, hipoglicemia, desinhibición, euforia, hipoquinesia, paromnia, disgrafia, fotopsia, irritación de ojos, midriasis, oscilopsia, percepción de profundidad visual alterada, perdida de la visión periférica, estrabismo, resplandor visual, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en faringe, ascitis, disfagia, pancreatitis, sudor frío, urticaria, espasmo cervical, dolor en columna cervical, rabdomiolisis, amenorrea, mastalgia, supuración mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria y pirexia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**: De acuerdo a las características farmacocinéticas, Pregabalina tiene poca probabilidad de producir interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes. La Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. La experiencia post-comercialización señala insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman Pregabalina y otros medicamentos depresivos SNC. La Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. Existen reportes post-comercialización de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando Pregabalina fue administrada concomitantemente con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación como los analgésicos opioides. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día, dividiendo su administración en dos o tres tomas, con o sin alimentos.**

Padecimiento	Dosis inicial	Dosis máxima día de acuerdo a la tolerancia y respuesta clínica
Dolor neuropático	75 mg c/12 h (de 3 a 7 días)	300 mg c/24 h, 450 mg c/24 h, 600 mg c/24 h
Fibromialgia	75 mg c/12 h	300 mg c/24 h, 450 mg c/24 h, 600 mg c/24 h
Convulsiones parciales	75 mg c/12 h	300 mg c/24 h, 450 mg c/24 h, 600 mg c/24 h*
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	75 mg c/12 h	300 mg c/24 h, 450 mg c/24 h, 600 mg c/24 h. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento
Mantenimiento	75 mg a 150 mg c/12 h	300 mg c/24 h
Deterioro renal		
Dep. Cr: 30 a 60 mL/min	75 mg c/24 h	300 mg/día dividida cada 8 ó 12 h
Dep. Cr: 15 a 30 mL/min	25 mg/50 mg c/24 h	150 mg/día dividida c/12 h
Dep. Cr: <15 mL/min	25 mg c/24	75 mg/día

En caso de descontinuar la administración de **VIRAVIR®** se recomienda hacerlo gradualmente durante un mínimo de una semana, ya que el paciente puede presentar insomnio, náuseas, cefalea y diarrea después de descontinuar en forma abrupta el tratamiento con Pregabalina. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Se ha descrito trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, e inquietud. En caso de que se presente, se recomienda medidas generales y sintomáticas, inclusive hemodiálisis si fuese necesario. **PRESENTACIÓN:** Caja con 28 cápsulas de 75 mg y 150 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso. No se use en menores de 18 años. No se use en el embarazo ni durante la lactancia. **NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:** Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137, Celaya, Guanajuato. México. **NÚMERO DE REG.** 300M2014 SSA IV. **BIBLIOGRAFÍA: 1.** Hurga de la Parte, J.F. y cols. - Pregabalina. Aportaciones de los ligandos α-2δ de canales de calcio en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. Rev Neurol 42(4): 223-237, 2006. **2.** Wang D y cols. - Pregabalin for the treatment of neuropathic pain in adults: a systematic review of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 10(1): 16-29, 2017. **3.** Bhusal S y cols. - Clinical utility, safety and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. Drug Healthcare and Patient Safety 8: 13-23, 2016. **4.** Campos D y Kimiko R - Neuropatías periféricas dolorosas. Rev Bras Anestesiol 61(5): 351-360, 2011.
No. de entrada: 173300202C5643

VIRA-A01-17

ALTIA®

Senosiain®

Lurmivi®

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:

Tinidazol	500 mg
Clindamicina	312.5 mg
Fluconazol	37.5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: LURMIVI® está indicado en pacientes con diagnóstico demostrado o de alto riesgo, multitratadas, con enfermedad pélvica inflamatoria, vaginitis recurrente y/o relacionada a infertilidad con infecciones vaginales mixtas causadas por Candida spp, Trichomonas, Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis y bacterias anaerobias como Bacteroides fragilis. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula, pacientes con discrasias sanguíneas o trastornos neurológicos de tipo orgánico. **PRECAUCIONES GENERALES:** En aquellos pacientes en quiénes se presente un aumento significativo de las enzimas hepáticas, deberá valorarse el riesgo contra el beneficio de continuar el tratamiento con **fluconazol**, ya que en estudios histopatológicos se ha encontrado necrosis hepática sin que ésta sea atribuible al mismo pues estos pacientes habían recibido otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. **Tinidazol** se ha asociado a diversos trastornos neurológicos como mareo, vértigo, ataxia, neuropatía periférica y en raras ocasiones con convulsiones; de presentarse signos de anormalidades neurológicas deberá suspenderse el tratamiento. **Clindamicina** se debe prescribir con precaución en personas con historial de padecimientos gastrointestinales, ya que es posible que desencadene superinfecciones por organismos no sensibles, del tipo de la colitis pseudomembranosa. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Deberá evitarse el uso durante el embarazo y la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: LURMIVI®** es bien tolerado; sin embargo, en forma separada se ha reportado comúnmente para **Fluconazol**: cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, exantema. Poco común: insomnio, somnolencia, convulsiones, mareo, parestesias, alteraciones del gusto, vértigo, dispepsia, flatulencia, boca seca, colestasis, ictericia, aumento de la bilirrubina, prurito, urticaria, incremento de la sudoración, exantema medicamentoso, mialgia, fatiga, malestar general, astenia, fiebre. Raramente: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anafilaxia, angioedema, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalemia, temblor, forsades de pointes, prolongación del QT, toxicidad hepática; incluidos casos raros de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial y alopecia. Los efectos secundarios para **Tinidazol** han sido poco frecuentes, leves y transitorios, registrándose: náusea, vómito, anorexia, diarrea, sabor metálico y dolor abdominal. Para **Clindamicina** se ha reportado: neutropenia transitoria (leucopenia) y eosinofilia; agranulocitosis y trombocitopenia; reacciones anafilactoides, disgeusia, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea; esofagitis y úlcera esofágica; ictericia y anormalidades en las pruebas de función hepática; erupción maculopapular y urticaria, erupciones generalizadas en la piel, morbiliformes-similares. Casos raros de eritema multiforme, algunos semejantes al síndrome de Stevens-Johnson, han sido asociados con la clindamicina. Prurito, vaginitis, dermatitis exfoliativa y vesiculobulosa; necrólisis epidérmica tóxica; reacciones de hipersensibilidad, ocasionalmente en forma de rash, prurito, urticaria y edema angioneurótico; mareos, vértigo, ataxia. Neuropatía periférica (parestesia, trastornos sensoriales, hipostesia) y rara vez convulsiones. Otros efectos secundarios rara vez reportados son: cefalea, cansancio, lengua saburral y orina oscura. **Con la combinación:** Los efectos reportados en los estudios clínicos realizados son: cefalea, náuseas, vómito. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**: En hombres sanos, la administración conjunta de **fluconazol** con warfarina aumenta el tiempo de protrombina, por lo que se recomienda vigilancia en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes del tipo de la cumarina. Se ha demostrado que el uso de fluconazol prolonga la vida media de las sulfonilureas por lo que se debe tener en mente que la coadministración puede ocasionar hipoglucemia. El uso concomitante con múltiples dosis de hidroclorotiazida incrementa las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%; sin embargo, no es necesario modificar el esquema de dosificación. La administración conjunta de fluconazol y fenitoína puede aumentar los niveles de ésta última. El empleo de fluconazol y rifampicina redujo la vida media de fluconazol. La coadministración de fluconazol y teofilina afecta la depuración de ésta última. Fluconazol más terfenadina a dosis de 400 mg o más produce aumento de los niveles plasmáticos de terfenadina. El uso concomitante con cisaprida puede condicionar alteraciones cardiacas; tras la combinación con rifabutin, tacrolimus y zidovudina se ha señalado aumento de los niveles séricos de estás. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas por la posibilidad de desarrollar reacción tipo disulfiram. Se ha reportado interacción de fluconazol con astemizol, pimozida, alfentanil, amitriptilina, nortriptilina, benzodiazepinas (midazolam), carbamazepina, bloqueadores de canales de calcio, celecoxib, ciclosporina, fentanil, halofantrina, Inhibidores de la reductasa HMG-CoA, losartan, metadona, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, prednisona, saquinavir, sirolium, alcaloides de vinca y vitamina A. **Clindamicina** puede potenciar los efectos de los agentes relajantes musculares no despolarizantes (antagonistas de los receptores de acetilcolina). El caolín disminuye su absorción. El empleo de **Tinidazol** con alcohol puede desencadenar una reacción tipo disulfuram. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han demostrado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 2 tabletas cada 12 horas durante un día. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de que exista se recomienda tratamiento sintomático con medidas de soporte y lavado gástrico. Si es necesario, una diuresis forzada aumentará la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis con duración de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente el 50%. **PRESENTACIÓN:** Caja con 4 tabletas en envase de burbuja. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. ANTIBIÓTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana. No se administre durante el embarazo o la lactancia. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Hecho en México por:** Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221 Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137, Celaya, Guanajuato. México.
Número de Reg. 304M2016 SSA IV
No. de entrada: 173300202C0216

LURM-01A-17

Itra.

Senosiain®

OKSEN®

TELMISARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada Cápsula contiene:

Telmisartán	80	mg
Hidroclorotiazida	12.5	mg
Excipiente cbp	1	cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: OKSEN®, está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial cuando la monoterapia es insuficiente. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción biliar e Insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, anuria, hipocalemia refractaria, hipercalemia, pacientes menores de 18 años de edad. **PRECAUCIONES GENERALES:** Existe riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcional único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. En pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión arterial. Por lo que deben corregirse estos trastornos antes de iniciar el tratamiento con **OKSEN®**. Al igual que con otros vasodilatadores se recomienda precaución en pacientes con estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. No se recomienda su uso en pacientes con aldosteronismo primario. Pacientes con alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca pueden presentar hiperpotasemia. Telmisartán se elimina por la bilis, los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave pueden presentar un retardo en su eliminación. **OKSEN®** al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. No hay datos del uso de **OKSEN®** y manejo de vehículos o maquinaria; sin embargo, puede suceder mareo o somnolencia como resultado del tratamiento antihipertensivo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARZO Y LA LACTANCIA:** No se administre durante el embarazo ni en el periodo de lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** A dosis recomendada **OKSEN®** es bien tolerado sin embargo, se han descrito: sepsis, incluyendo desenlaces fatales, infecciones del tracto respiratorio superior, y del tracto urinario (incluso cistitis), anemia, trombocitopenia, eosinofilia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipercalemia, ansiedad, insomnio y depresión, síncope (desvanecimiento), visión anormal, vértigo, bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, tinnus, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, malestar estomacal, vómitos, función hepática anormal/trastornos hepáticos, angioedema, eczema, eritema, prurito, hiperhidrosis, urticaria, erupción producida por drogas, erupción tóxica, rash, también artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares (calambres o dolor en las piernas) o dolor en las extremidades (dolor de piernas), mialgia, dolor en los tendones (síntomas tipo tendinitis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, dolor torácico, síntomas tipo gripe, astenia (debilidad). **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: OKSEN®** puede aumentar el efecto de otros antihipertensivos. En pacientes a quienes se coadministró digoxina se observó un aumento de 20% del promedio de los niveles plasmáticos (39%), por lo cual se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de digoxina. En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril llevaron al aumento de hasta 2.5 veces en el AUC0-24 y Cmáx. del ramipril y ramiprilato. Se ha reportado toxicidad y aumentos reversibles de la concentración plasmática de litio en caso de administración concomitante, coadministración con antagonistas de la angiotensina II, incluso con **OKSEN®**, se aconseja monitorear y controlar los niveles plasmáticos de litio. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, AINEs, puede dar insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación, por lo que se deben hidratar y monitorear la función renal al iniciar el tratamiento conjunto. Compuestos que actúan sobre el sistema renina–angiotensina, como telmisartán, pueden tener un efecto sinérgico. Se ha reportado una reducción del efecto antihipertensivo en drogas como telmisartán, durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas. Puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Con otros antihipertensivos puede tener efecto aditivo o potencializante de sus efectos. Probenecid o sulfinilpirazona por el efecto hiperuricémico de las tiazidas puede disminuir su eficacia. Con relajantes musculares puede haber un aumento probable de la respuesta al relajante muscular. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etcétera), pueden asociarse a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No hay evidencia de efectos carcinogenéticos, de mutagenicidad, ni teratogénicos, pero los estudios en animales indicaron peso corporal inferior, retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada. No hubo evidencia de actividad clastogénica. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Dósis: Oral. La dosis recomendada es una cápsula al día. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni insuficiencia hepática, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se sugiere monitorear la función renal. No hay experiencia en pacientes pediátricos y adolescentes, no se recomienda usar **OKSEN®** en niños menores de 18 años de edad. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No hay experiencia de sobredosificación con **OKSEN®** en humanos. Las manifestaciones de sobredosis con telmisartán fueron hipotensión y taquicardias, bradicardias. En este caso se recomienda en el manejo tratamiento de soporte. **PRESENTACIÓN:** Cajas con 14 ó 30 cápsulas de 80 mg/12.5 mg.
RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO: Conservese a no más de 25°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, en la lactancia ni en niños menores de 18 años. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx
NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO: Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis No. 221 Ex Hacienda Santa Rita C.P. 38137 Celaya, Guanajuato, México. No. de Reg. 052M2015 SSA IV
BIBLIOGRAFÍA: 1. Bhushan B, Gupta S, Khajuria V, Kumar D, Lal M, Kumar D, Bhat S, Sharma A. Comparative efficacy and safety of triple therapy (ramipril, telmisartan, hydrochlorothiazide) vs. dual anti hypertensive therapy (ramipril or telmisartan, hydrochlorothiazide) in stage 2 hypertensive patients. J Clin Diagn Res. 2014 Aug;8(8):HC25-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/8851.4720. Epub 2014 Aug 20.
NÚMERO DE ENTRADA: 173300202C4474

OKSN-A01-17

IPAL.

Senosiain®